

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elosulfase alfa (Vimizim<sup>®</sup>)*

BioMarin International Limited

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	9
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	9

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Elosulfase alfa..... 7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid)
EPAR	European Public Assessment Report
GAGs	Glykosaminoglykane
GALNS	N-Acetylgalaktosamin-6-Sulfat-Sulfatase
M6PR	Mannose-6-Phosphat-Rezeptor
MARS	Morquio A Register-Studie (engl. Morquio A Registry Study)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MPS IVA	Mukopolysaccharidose Typ IVA/ Morquio A Syndrom
pH	Potential des Wasserstoffs (lateinisch: pondus hydrogenii)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
rhGALNS	Rekombinante, humane N-Acetylgalaktosamin-6-Sulfat-Sulfatase

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im gesamten Dokument das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe beziehen sich dabei grundsätzlich auf alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Elosulfase alfa</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Vimizim®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A16AB12</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10206688	EU/1/14/914/001	5 mg/5 ml (1 mg/ml)	5 mg

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Mukopolysaccharidose Typ IVA (MPS IVA), auch Morquio A Syndrom genannt, ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, welche durch Mutationen im Gen, das für die N-Acetylgalaktosamin-6-Sulfat-Sulfatase (GALNS) kodiert, bedingt ist. Unter physiologischen Bedingungen zersetzt die GALNS die Glykosaminoglykane (GAGs) Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat [1-3]. Wird die GALNS-Aktivität durch Mutationen beeinträchtigt oder vollständig verhindert, sammeln sich diese GAGs in den Lysosomen der Zellen im gesamten Körper an und führen so zu Beeinträchtigungen des betroffenen Gewebes, der Knochen und Organe (siehe Abbildung 2-1, 1). Hieraus resultieren skelettale und Bindegewebs-Abnormalitäten und weitere Manifestationen wie beispielsweise respiratorische oder kardiologische Beeinträchtigungen [1, 3, 4].

Um die Akkumulation der GAGs und die damit einhergehenden körperlichen Beeinträchtigungen zu adressieren, steht mit Elosulfase alfa (Vimizim®) eine Enzymersatztherapie zur Verfügung, welche eine kausale Therapie der MPS IVA darstellt. Elosulfase alfa ist eine rekombinante Form des humanen GALNS Enzyms (rhGALNS) und wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. In seiner enzymatischen Aktivität und Sequenz ist Elosulfase alfa identisch zur nativen, humanen GALNS [2, 5].

Nach der intravenösen Verabreichung bindet Elosulfase alfa über die Oligosaccharidkette des enthaltenen Bis-Mannose-6-Phosphats an Kation-unabhängige Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren (M6PR) auf der Zelloberfläche und wird anschließend in die Lysosomen aufgenommen (siehe Abbildung 2-1, 2) [2, 6]. Außerhalb der Lysosomen hat das Enzym eine geringe Aktivität, da es nur in einer Umgebung mit niedrigem pH-Wert wirken kann [2, 3]. In den Lysosomen wirkt Elosulfase alfa wie die native Form der GALNS und hydrolysiert die Sulfat-Anteile der akkumulierten Keratansulfate und Chondroitin-6-Sulfate, wodurch diese abgebaut werden (siehe Abbildung 2-1, 3) [4, 6]. Elosulfase alfa ersetzt demnach die bei MPS IVA-Patienten fehlende GALNS und baut die akkumulierten GAGs ab [5].

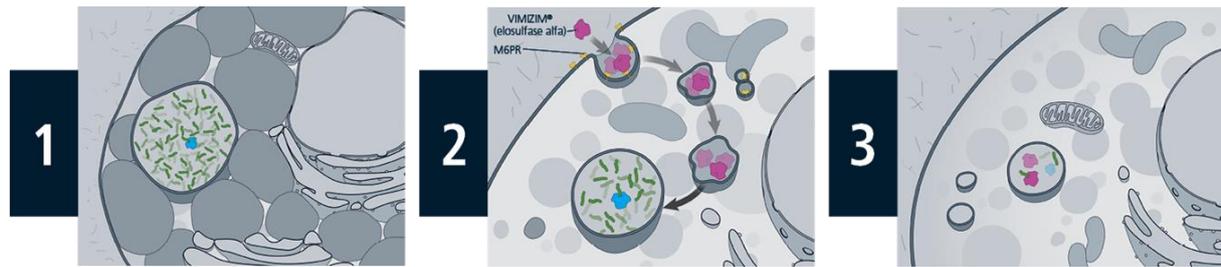


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Elosulfase alfa

1: Ohne Behandlung sammeln sich bei MPS IVA-Patienten aufgrund der verminderten GALNS-Aktivität die GAGs Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat in den Lysosomen der Zellen vermehrt an.

2: Nach der Verabreichung bindet Elosulfase alfa (Vimizim®) an M6PR auf der Zelloberfläche und wird anschließend in die Lysosomen aufgenommen.

3: In den Lysosomen werden die GAGs durch Elosulfase alfa abgebaut.

**Abkürzungen:** GAGs = Glykosaminoglykane; GALNS = N-Acetylgalaktosamin-6-Sulfat-Sulfatase; M6PR = Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA

**Quelle:** BioMarin [7], modifiziert

Mausmodelle der MPS IVA-Erkrankung zeigten, dass rhGALNS nach intravenöser Verabreichung von unterschiedlichen Geweben aufgenommen wird. Die Aufnahme in schlecht vaskularisierte, aber klinisch relevante Gewebe, wie Knochen, Knochenmark, Knorpel der Wachstumsplatten oder Herzklappen unterstützte die Eignung von rhGALNS als Enzymersatztherapie für MPS IVA [8, 9]. Die pharmakologische Aktivität von Elosulfase alfa wurde zunächst durch die Verwendung primärer humaner Chondrozyten (spezialisierte Knorpelzellen) eines MPS IVA-Patienten bestätigt. Die Behandlung der MPS IVA Chondrozyten mit Elosulfase alfa induzierte den Abbau lysosomal gespeicherten Keratansulfats aus den Chondrozyten und stellte die Expression einiger chondrogener Gene wieder her. Das in der Studie untersuchte extrazelluläre Keratansulfat wurde durch die Behandlung mit Elosulfase alfa nicht abgebaut, was die lysosomale Aktivität von Elosulfase alfa bestätigt [6, 8, 9].

Die pharmakologische Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit von Elosulfase alfa wurde zudem in verschiedenen Studien, insbesondere in der randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) MOR-004, der Verlängerungsstudie MOR-005 und der Beobachtungsstudie MARS (Morquio A Registry Study) mehrfach gezeigt und bestätigt [2, 5, 10-13]. In einigen Studien zu Elosulfase alfa wurde die Bildung von Antikörpern gegen das Medikament beobachtet, es konnte jedoch mehrfach demonstriert werden, dass die Antikörper keinen Einfluss auf die Sicherheit oder die Wirksamkeit von Elosulfase alfa haben [14-19]. Nach wie vor ist Elosulfase alfa die einzige krankheitsspezifische, kausale Behandlung, die für Patienten mit MPS IVA zugelassen ist und deren gute Wirksamkeit und akzeptables Sicherheitsprofil in hochwertigen klinischen Studien gezeigt wurde [20].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Vimizim ist angezeigt für die Behandlung von Mukopolysaccharidose, Typ IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA) bei Patienten jeden Alters	Ja	28. April 2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation bzw. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des EPAR entnommen [5].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend.	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bzw. Fachinformation von Vimizim<sup>®</sup> entnommen [5].

Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Vimizim<sup>®</sup> entstammen neben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [5] einschlägigen Publikationen aus Fachzeitschriften. Diese Quellen wurden durch eine unstrukturierte Handsuche in MEDLINE ermittelt.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Leal, A. F., Almeciga-Diaz, C. J., Tomatsu, S. Mucopolysaccharidosis IVA: Current Disease Models and Drawbacks. *Int J Mol Sci* 2023; 24(22).

2. Lee, C. L., Chuang, C. K., Chiu, H. C., Tu, R. Y., Lo, Y. T. et al. Clinical Utility of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome. *Drug Des Devel Ther* 2022; 16: 143-154.

3. Sawamoto, K., Alvarez Gonzalez, J. V., Piechnik, M., Otero, F. J., Couce, M. L. et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci* 2020; 21(4).

4. Khan, S., Almeciga-Diaz, C. J., Sawamoto, K., Mackenzie, W. G., Theroux, M. C. et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab* 2017; 120(1-2): 78-95.
5. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) EPAR Vimizim: Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Last updated: 08/02/2019. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vimizim-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vimizim-epar-product-information_de.pdf), [Aufgerufen am: 15.04.2025]. 2019
6. Sanford, M., Lo, J. H. Elosulfase alfa: first global approval. *Drugs* 2014; 74(6): 713-8.
7. BioMarin, VIMIZIM® (elosulfase alfa) helps replace the deficient enzyme in Morquio A. URL: <https://hcp.biomin.com/en-us/vimizim/about-vimizim/>, [Aufgerufen am: 15.04.2025]. 2025
8. Dvorak-Ewell, M., Wendt, D., Hague, C., Christianson, T., Koppaka, V. et al. Enzyme replacement in a human model of mucopolysaccharidosis IVA in vitro and its biodistribution in the cartilage of wild type mice. *PLoS One* 2010; 5(8): e12194.
9. Tomatsu, S., Montano, A. M., Gutierrez, M., Grubb, J. H., Oikawa, H. et al. Characterization and pharmacokinetic study of recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *Mol Genet Metab* 2007; 91(1): 69-78.
10. Hendriksz, C. J., Burton, B., Fleming, T. R., Harmatz, P., Hughes, D. et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(6): 979-90.
11. Hendriksz, C. J., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R. et al. Impact of long-term elosulfase alfa on activities of daily living in patients with Morquio A syndrome in an open-label, multi-center, phase 3 extension study. *Mol Genet Metab* 2018; 123(2): 127-134.
12. Mitchell, J. J., Burton, B. K., Bober, M. B., Campeau, P. M., Cohen, S. et al. Findings from the Morquio A Registry Study (MARS) after 6 years: Long-term outcomes of MPS IVA patients treated with elosulfase alfa. *Mol Genet Metab* 2022; 137(1-2): 164-172.
13. Qi, Y., Musson, D. G., Schweighardt, B., Tompkins, T., Jesaitis, L. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of elosulfase alfa, an enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(12): 1137-47.

14. Harmatz, P. R., Mengel, E., Geberhiwot, T., Muschol, N., Hendriksz, C. J. et al. Impact of elosulfase alfa in patients with morquio A syndrome who have limited ambulation: An open-label, phase 2 study. *Am J Med Genet A* 2017; 173(2): 375-383.
15. Hendriksz, C., Santra, S., Jones, S. A., Geberhiwot, T., Jesaitis, L. et al. Safety, immunogenicity, and clinical outcomes in patients with Morquio A syndrome participating in 2 sequential open-label studies of elosulfase alfa enzyme replacement therapy (MOR-002/MOR-100), representing 5 years of treatment. *Mol Genet Metab* 2018; 123(4): 479-487.
16. Hughes, D., Giugliani, R., Guffon, N., Jones, S. A., Mengel, K. E. et al. Clinical outcomes in a subpopulation of adults with Morquio A syndrome: results from a long-term extension study of elosulfase alfa. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 98.
17. Long, B., Tompkins, T., Decker, C., Jesaitis, L., Khan, S. et al. Long-term Immunogenicity of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome: Results From MOR-005, a Phase III Extension Study. *Clin Ther* 2017; 39(1): 118-129.e3.
18. Melton, A. C., Soon, R. K., Tompkins, T., Long, B., Schweighardt, B. et al. Antibodies that neutralize cellular uptake of elosulfase alfa are not associated with reduced efficacy or pharmacodynamic effect in individuals with Morquio A syndrome. *Journal of Immunological Methods* 2017; 440: 41-51.
19. Schweighardt, B., Tompkins, T., Lau, K., Jesaitis, L., Qi, Y. et al. Immunogenicity of Elosulfase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy in Patients With Morquio A Syndrome: Results From MOR-004, a Phase III Trial. *Clin Ther* 2015; 37(5): 1012-1021.e6.
20. Akyol, M. U., Alden, T. D., Amartino, H., Ashworth, J., Belani, K. et al. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 137.