

**Dokumentvorlage, Version gemäß
Beschluss vom 05.12.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elosulfase alfa (Vimizim[®])

BioMarin International Limited

Modul 3 A

*Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA
(Morquio A-Syndrom, MPS IVA)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 30.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	40
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	45
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	55
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	69
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	69
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	97

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	98
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Vorgehen des IQWiG zur Bestimmung der Zielpopulation im Jahr 2017/18	45
Tabelle 3-2: Epidemiologische Studien zu MPS IVA nach 2017	47
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-4: Herleitung der MPS IVA-Patienten in der Zielpopulation	50
Tabelle 3-5: Bestimmung der Zielpopulation auf Basis von Inzidenz und Lebenserwartung.	51
Tabelle 3-6: Anzahl an MPS IVA-Patienten in der Zielpopulation auf Basis von Inzidenz und Lebenserwartung	52
Tabelle 3-7: Anzahl an MPS IVA-Patienten in der DxG0141	52
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	55
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	77
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	78
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	79
Tabelle 3-16: Empfohlene Volumina und Raten der Infusion*	87
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	96
Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	99

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Typische Skelettmanifestationen eines MPS IV A-Patienten	17
Abbildung 3-2: Die häufigsten Mutationen im <i>GALNS</i> -Gen	19
Abbildung 3-3: Diagnosealgorithmus für Patienten mit MPS IVA	21
Abbildung 3-4: Zeitlicher Verlauf der klinischen Symptome bei MPS IVA.....	23
Abbildung 3-5: Prozentuale Verteilung der Todesursachen bei MPS IVA	25
Abbildung 3-6: 6MWT-Distanz bei unbehandelten MPS IVA-Patienten (MOR-001 Studie)	28
Abbildung 3-7: Veränderung der mittleren Distanz im 6MWT unter Behandlung mit Elosulfase alfa (MARS-Studie).....	29
Abbildung 3-8: Wachstumskurven von männlichen (links) und weiblichen (rechts) MPS IVA-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden (50. Perzentile; fette Linie).	33
Abbildung 3-9: Faktoren, die die krankheitsbedingte Lebensqualität (HRQoL) bei MPS-Patienten mit Mukopolysaccharidose (MPS) beeinflussen.	35
Abbildung 3-10: HRQoL in Abhängigkeit der Rollstuhlnutzung, gemessen mit dem EQ-5D-5L-Fragebogen bei Erwachsenen (a) und Kindern (b) mit MPS IVA.	36
Abbildung 3-11: Mittlere Veränderung der MPS HAQ Domain Scores unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zum Ausgangswert	38
Abbildung 3-12: Inzidenz ausgewählter chirurgischer Eingriffe in der MOR-001 Studie	41
Abbildung 3-13: Hochrechnung der Patientenzahl im Jahr 2024 auf Basis der Jahre 2019 bis 2022	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	Sechs-Minuten-Gehtest (engl. six minutes walk test)
A	Adenin
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (engl. angiotensin-converting-enzyme)
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
BMI	Body Mass Index
BSC	Best-Supportive-Care
bzw.	Beziehungsweise
C	Cytosin
CHG	Vergleichende genomische Hybridisierung (engl. comparative genomic hybridisation)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CPAP	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (engl. continuous positive airway pressure)
CTIS	Clinical Trials Information System
DAV	Deutscher Apothekerverband
DBS	Getrockneter Blutfleck (engl. dried blood spot)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	General Health-Related Quality of Life EuroQoL(EQ)-5D-5L questionnaire
ERT	Enzymersatztherapie (engl. enzyme replacement therapy)
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (engl. forced expiratory volume in 1 second)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (engl. forced vital capacity)
G	Guanin
GAGs	Glykosaminoglykane

Abkürzung	Bedeutung
GALNS	N-Acetylgalaktosamin-6-Sulfat-Sulfatase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
h	Stunde
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HFI	Hereditäre Fructoseunverträglichkeit (engl. hereditary fructose Intolerance)
HGMD	Human Gene Mutation Database
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HRQoL	Krankheitsbedingte Lebensqualität (engl. health-related quality of life)
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltherapie (engl. hematopoietic stem cell therapy)
ICD-10	Internationale Klassifikation für Krankheiten, Revision 10 (engl. international classification of diseases 10th revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Infusionsreaktionen
ITT	Intent-to-treat
IU	International Unit
kb	Kilobase
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LC-MS/MS	Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (engl. liquid-chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry)
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
m	Meter
MAA	Managed Access Agreement
MARS	Morquio A Register-Studie (engl. Morquio A Registry Study)

Abkürzung	Bedeutung
MLP	Multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation (engl. multiplex ligation-dependent probe amplification)
MorCAP	Morquio A Programm zur klinischen Bewertung, auch MOR-001 (engl. Morquio A Clinical Assessment Program)
MPS HAQ	MPS Health Assessment Questionnaire
MPS IVA	Mukopolysaccharidose Typ IV A/ Morquio A Syndrom
MVV	Atemgrenzwert (engl. maximum voluntary ventilation)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NCT	National Clinical Trial
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl. polymerase chain reaction)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
rhGALNS	Rekombinante Form der humanen GALNS
RMP	Risikomanagement-Plan
SAS	Statistical Analysis System
SCC	Rückenmarkskompression/Kompression des zervikalen Rückenmarks (engl. spinal/cervial cord compression)
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMPC	Summary of product characteristics
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T	Thymin
UE	Unerwünschtes Ereignis
uKS	Keratansulfat im Urin
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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).

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Elosulfase alfa (Vimizim®) wird zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen angewendet [1].

Bei der erneuten Nutzenbewertung von Elosulfase alfa handelt es sich um ein Verfahren, das vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V, eingeleitet worden ist [2, 3].

Ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hat am 09.04.2025 (2025-B-022) stattgefunden [4]. In dieser Beratung wurde die zVT vom G-BA für Elosulfase alfa zur Behandlung von Patienten mit MPS IVA wie folgt festgelegt [4]:

- Best-Supportive-Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [4].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zVT hat am 09.04.2025 (2025-B-022) stattgefunden [4]. In dieser Beratung wurde die zVT vom G-BA für Elosulfase alfa zur Behandlung von Patienten mit MPS IVA wie folgt festgelegt [4]:

- Best-Supportive-Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [4].

Der G-BA hat die zVT anhand der Kriterien zur Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfo des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV unter Berücksichtigung der folgenden Erwägungen festgelegt [4]:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Neben Elosulfase alfa (Vimizim) weisen keine weiteren Arzneimittel eine Zulassung für das Anwendungsgebiet auf.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Eine nicht-medikamentöse Therapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Es liegen Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Elosulfase alfa vom 20. November 2014 (nicht mehr gültig) und vom 16. März 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vor.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu

klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt [5].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Neben Elosulfase alfa existiert kein zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung von MPS IVA. In allen relevanten Leitlinien wird ausdrücklich die Behandlung mit Elosulfase alfa für Patienten mit MPS IVA empfohlen [6-9]. Der G-BA hat einen geringen Zusatznutzen in den bereits durchgeführten Verfahren zur Nutzenbewertung im Jahr 2014 und 2018 für Elosulfase alfa beschlossen [10, 11]. Elosulfase alfa ist die einzig zugelassene pharmakotherapeutische Therapie und Behandlungsstandard in der Indikation MPS IVA. Dies wird neben den Leitlinien [6-9] und auch durch klinische Experten aus Deutschland bestätigt [12].

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus [2]. Bei dem vorliegenden Dossierverfahren handelt es sich um den Wirkstoff Elosulfase alfa, daher wird selbiges für die zVT formal ausgeschlossen, obwohl es die alleinige Standardtherapie in Deutschland darstellt [4].

Aufgrund der formalen Anforderung des G-BA, ist ein Vergleich von Elosulfase alfa mit sich selbst im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung nicht möglich. Der G-BA führt aus, dass über die Behandlung mit Elosulfase alfa hinaus nur eine unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität möglich ist. Daher wurde die BSC, welche vor der Zulassung von Elosulfase alfa den Behandlungsstandard darstellte durch den G-BA als zVT für Elosulfase alfa benannt [4].

Der G-BA stellt fest, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet keine evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen und mit Ausnahme eines systematischen Reviews zur Wirksamkeit von Elosulfase alfa [13] ebenso keine systematischen Reviews existieren [4, 5]. Daher wird die BSC im Folgenden anhand von konsensusbasierten Leitlinienempfehlungen charakterisiert.

In der Indikation MPS IVA liegen drei relevante konsensusbasierte Leitlinien von Akyol *et al.* (2019), Hendriksz *et al.* (2015) und Magner *et al.* (2022) vor [6-8]. In allen relevanten Leitlinien wird ausdrücklich die Behandlung mit Elosulfase alfa für Patienten mit MPS IVA empfohlen

[6-8]. Die Symptom-basierte Behandlung mit BSC wird weiter von Akyol *et al.* (2019) und Hendriksz *et al.* (2015) anhand unterschiedlicher Manifestationen von MPS IVA beschrieben.

Als Empfehlung bei muskuloskelettalen Manifestationen werden von den Leitlinien Schmerzmanagement [6, 7], Physiotherapie [7], orthopädische Operationen [6, 7] und die Verwendung von Gehhilfen und Rollstühlen [7] benannt. Zum Management respiratorischer Manifestationen, wird unter anderem Beatmung [6, 7], die Benutzung von Bronchodilatoren [7] oder Tonsillektomie bzw. Adenoidektomie [6, 7] empfohlen. Zusätzlich gaben die Leitlinien Empfehlungen zur Manifestation der Augen, wie z.B. die Benutzung von Sehhilfen [7] und zu kardialen Manifestationen wie Operationen am Herzen [6, 7] oder die Vermeidung von ACE-Inhibitoren [7].

Eine Symptom-basierte Behandlung mit BSC wurde sowohl in allen interventionellen als auch nicht-interventionellen Studien von BioMarin in der Indikation MPS IVA durchgeführt. Ein Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels und Placebo (zum Zwecke der Verblindung), jeweils zusätzlich zu BSC, bildet daher adäquat die vom G-BA bestimmte zVT ab. Somit eignen sich die in Modul 4 präsentierten Studien MOR-004/MOR-005, MOR-001 und MOR-007 zur Ableitung eines Zusatznutzens.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Elosulfase alfa wurde der aktuellen Version der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) entnommen [1].

Die Wahl der zVT folgt der vorläufigen Niederschrift zu dem Beratungsgespräch (2025-B-022) zu Elosulfase alfa am 09.04.2025 [4]. Die finale Niederschrift lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor.

Dokumente der Behörden (G-BA, EMA, Bundesministerium der Justiz) wurden von offiziellen Online-Quellen bezogen.

Für die Identifikation der zusätzlichen Literatur wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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, [Aufgerufen am: 15.04.2025]. 2019
2. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 25. Februar 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 64) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 08.04.2025]. 2025
3. Gemeinsamer Bundesausschuss, (G-BA). Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für den Wirkstoff Elosulfase alfa (Vimizim) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro. 21.01.2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss, (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-022. 2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss, (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2025-B-022 Elosulfase alfa - Stand: April 2025. 2025.
6. 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.
7. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Giugliani, R., Harmatz, P., Kampmann, C. et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A* 2015; 167A(1): 11-25.

8. Magner, M., Almassy, Z., Gucev, Z., Kiec-Wilk, B., Plaiasu, V. et al. Consensus statement on enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IVA in Central and South-Eastern European countries. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 190.

9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type 4A. . URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst19>, [Aufgerufen am: 15.04.2024]. 2022

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elosulfase alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2100/2014-11-20_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_2014-06-01-D-114_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 24.01.2025]. 2014

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elosulfase alfa (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3250/2018-03-16_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_D-320_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 24.01.2025]. 2018

12. BioMarin. Identifikation von Confoundern bei der Behandlung der Mukopolysaccharidose Typ IVA mit Elosulfase alfa (Vimizim®). Projektbericht 2025.

13. Lee, C. L., Chuang, C. K., Syu, Y. M., Chiu, H. C., Tu, Y. R. et al. Efficacy of Intravenous Elosulfase Alfa for Mucopolysaccharidosis Type IVA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med* 2022; 12(8).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.1.1 Kurzzusammenfassung über die Erkrankung

MPS IVA ist eine progressive, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die zur Gruppe der Mukopolysaccharidosen gehört. Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung, die auf einem Mangel des Enzyms N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase (GALNS) beruht. GALNS ist für den Abbau körpereigener Glykosaminoglykane (GAGs) wie Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat verantwortlich. Wird die GALNS-Aktivität durch Mutationen beeinträchtigt oder vollständig verhindert, sammeln sich diese GAGs in den lysosomalen Kompartimenten von Zellen im gesamten Körper an und führen so zu Beeinträchtigungen des betroffenen Gewebes, der Knochen und Organe [1-3]. Im fortschreitenden Krankheitsverlauf entwickeln sich bei allen Patienten lebensbedrohliche Manifestationen, die unbehandelt zu einer vorzeitigen Mortalität im Alter von etwa 20 – 30 Jahren führen [4, 5]. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl an chronischen Zellveränderungen, die eine verringerte körperliche Funktionalität und Mobilität, eingeschränkte Ausdauer und verminderte Lebensqualität nach sich ziehen [1-3, 6].

Die Symptome bei MPS IVA-Patienten wurden im Morquio A Programm zur klinischen Bewertung (MOR-001, Morquio A Clinical Assessment Program, auch bekannt als MorCAP) beschrieben. Dabei handelt es sich um eine Langzeituntersuchung zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, an dem insgesamt 399 MPS IVA-Patienten teilnahmen. Die berichteten Symptome der Patienten waren sehr heterogen und betrafen mehrere Körpersysteme, darunter das muskuloskeletale, nervöse, respiratorische, gastrointestinale, visuelle und auditive System. Alle Patienten, unabhängig vom Alter, hatten mindestens ein medizinisches Symptom [7]. Folgende Symptome traten am häufigsten auf: (siehe Abbildung 3-1) [4, 7, 8]:

- Kleinwüchsigkeit: 84,7 %
- X-Beine (Genu valgum): 78,7 %
- Kielbrust (Fehlbildung des knöchernen Thorax; Pectus carinatum): 71,4 %
- Spitzbuckel (Kyphose): 70,4 %

- Abnormes Gangbild: 64,4 %
- Überbeweglichkeit der Gelenke: 63,2 % [4]

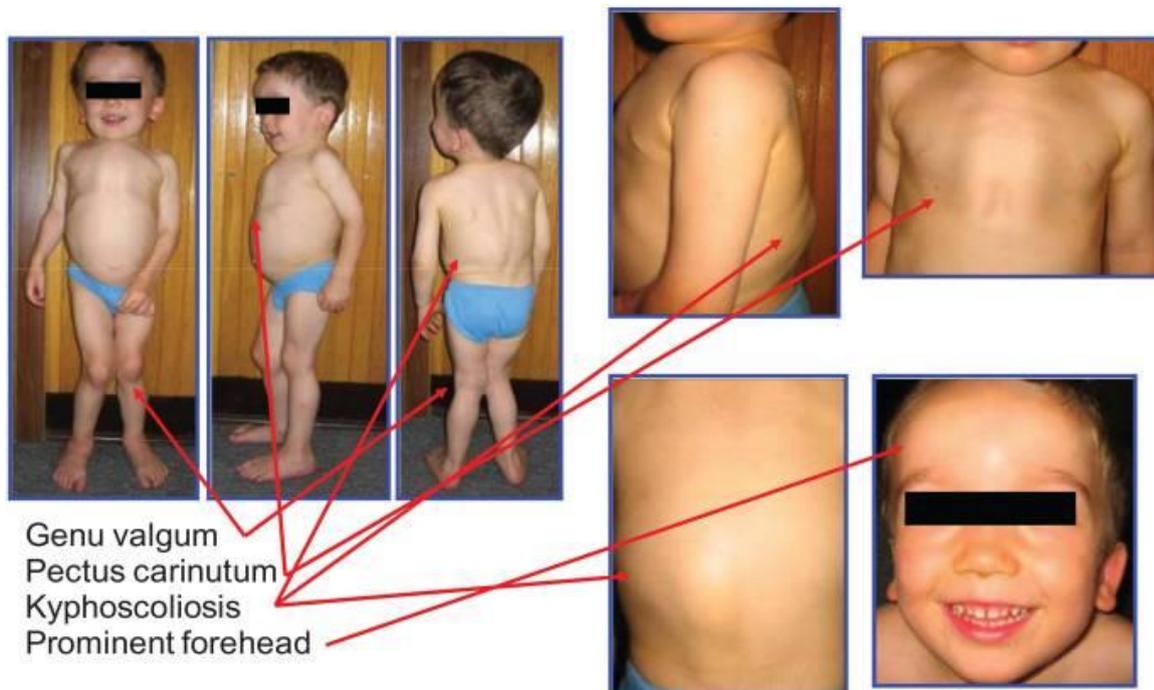


Abbildung 3-1: Typische Skelettmanifestationen eines MPS IV A-Patienten

Abgebildet ist ein 3-jähriger Patient mit typischen Knochen deformitäten: Kleinwuchs, X-Beinen, Kielbrust, Kyphose, prominenter Stirn und abnormem Gangbild

Quelle: Tomatsu *et al.* 2012 [8]

Bei MPS IVA handelt es sich um eine heterogene Erkrankung mit einem breiten Spektrum an Ausprägungen, das von einem schnell fortschreitenden „klassischen Phänotyp“ bis zu einem „nicht-klassischen Phänotyp“ mit verlangsamtem Verlauf reicht. Aufgrund des Spektrums und der Heterogenität, sind die Bezeichnungen klassisch und nicht-klassisch nicht genau voneinander abzugrenzen. Einige Quellen beschreiben zusätzlich einen „intermediären Phänotyp“ als Zwischenform, um das Kontinuum der Erkrankung besser abbilden zu können [4, 9-11].

MPS IVA stellt eine heterogene Erkrankung dar, aber letztendlich entwickeln sich bei allen Patienten lebensbedrohliche Symptome, die zu einer vorzeitigen Mortalität führen [4, 12]. Betrachtet man die Patienten an den jeweiligen Enden des Spektrums, so unterscheidet sich der nicht-klassische vom klassischen Verlauf durch eine langsamere Progression und eine weniger starke Ausprägung der skelettalen Einschränkungen [5]. Da diese unmittelbar mit respiratorischen Komplikationen verknüpft sind, welche zur häufigsten Todesursache bei MPS IVA gehören, erreichen einige Patienten am Ende des nicht-klassischen Spektrums ein höheres Alter von ca. 70 Jahren, als die durchschnittliche Lebenserwartung bei MPS IVA von ca. 20 – 30 Jahren vor der Einführung von Elosulfase alfa [5]. Aufgrund der unklaren

Abgrenzbarkeit der phänotypischen Ausprägungen und der Heterogenität der Erkrankung, wird die Erkrankung MPS IVA im Dossier als gesamtes Spektrum betrachtet und nicht phänotypisch unterschieden.

Die Kombination aus respiratorischen und kardialen Einschränkungen, skelettalen Beeinträchtigungen und Kleinwuchs im Zusammenhang mit MPS IVA führt zu einer starken Beeinträchtigung der Ausdauer und Lungenfunktion, was sich wiederum auf die Lebensqualität und Fähigkeit der Patienten auswirkt, alltägliche Aktivitäten durchzuführen. Die Patienten sind häufig auf Gehhilfen oder Rollstühle angewiesen, leiden an chronischen Schmerzen und werden durch die, häufig notwendigen, orthopädischen Operationen belastet [4, 6, 12, 13].

Vor der Zulassung von Elosulfase alfa stand keine pharmakotherapeutische Therapie zur Verfügung. Seit der Zulassung im Jahr 2014 gilt Elosulfase alfa als Standardtherapie bei MPS IVA-Patienten und wird in allen Leitlinien uneingeschränkt empfohlen [14-17].

Pathogenese

Der die Krankheit auslösende Defekt der GALNS wird bei MPS IVA-Patienten autosomal-rezessiv vererbt. Das *GALNS*-Gen befindet sich auf dem Chromosom 16q24.3 und besteht aus 14 Exons, die sich über etwa 50 kb erstrecken [18, 19]. Bis zum Jahr 2023 wurden laut der Human Gene Mutation Database (HGMD[®]) 354 verschiedene Mutationen des *GALNS*-Gens berichtet. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Missense- und Nonsense-Mutationen (74,53 %), gefolgt von Spleiß-Mutationen (9,59 %) und kleineren Deletionen (9,59 %) (siehe Abbildung 3-2). Die häufigsten Mutationen sind in Abbildung 3-2 dargestellt. Einige Mutationen wurden stark mit dem Schweregrad des MPS IVA Phänotyps in Verbindung gebracht, eine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnte bisher aber nicht nachgewiesen werden [1, 20].

Dennoch konnten einzelne Modifikationen mit dem klassischen Phänotyp in Verbindung gebracht werden: Durch die Mutationen kann es zu einer Freilegung des hydrophoben Kerns kommen, wodurch die Faltung der GALNS beeinträchtigt wird. Andere Mutationen betreffen das aktive Zentrum oder können zu einem vorzeitigen Einfügen von Stopcodons führen. Mutationen, die sich auf der Oberfläche des GALNS-Proteins befinden, werden hingegen mit dem nicht-klassischen Phänotyp assoziiert [1, 3, 21].

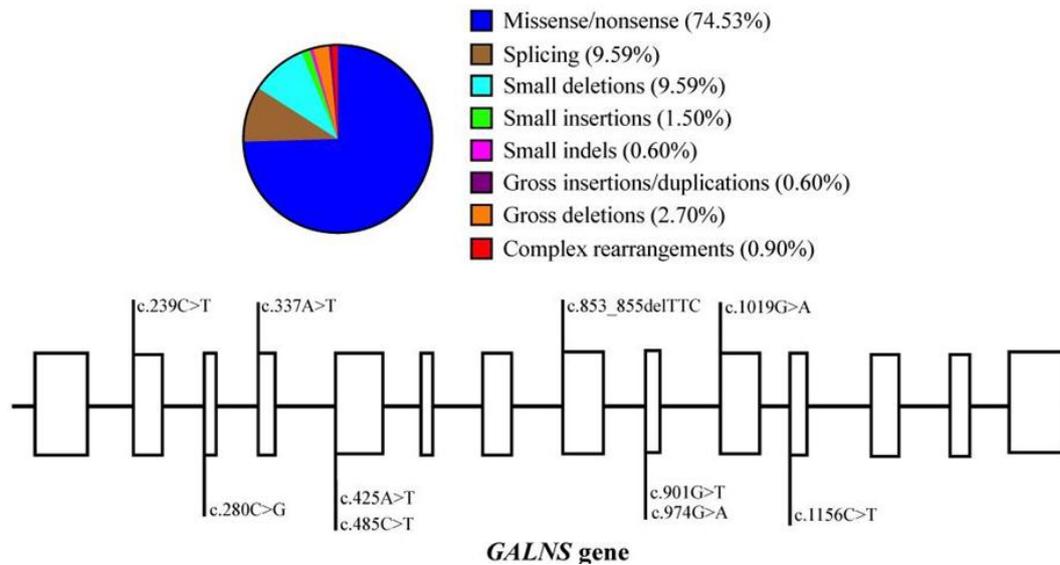


Abbildung 3-2: Die häufigsten Mutationen im *GALNS*-Gen

Dargestellt ist die Verteilung der Mutationen im *GALNS*-Gen (global). Die häufigsten Mutationen werden entlang des *GALNS*-Gens angezeigt. Die Rechtecke stellen dabei die Exons maßstabsgetreu dar.

Abkürzungen: A = Adenin; C = Cytosin; G = Guanin; GALNS = N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase; T = Thymin. **Quelle:** Leal *et al.* 2023 [1]

Unter physiologischen Bedingungen degradiert die GALNS die GAGs Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat. Wird die GALNS-Aktivität durch Mutationen beeinträchtigt oder vollständig verhindert, sammeln sich diese GAGs in den lysosomalen Kompartimenten von Zellen im gesamten Körper an und führen so zu Beeinträchtigungen des betroffenen Gewebes, der Knochen und Organe [1-3]. Obwohl es sich bei Mukopolysaccharidosen um monogene Erkrankungen handelt, sind die Mechanismen komplex, und umfassen nicht nur die primäre Speicherung der GAGs, sondern auch sekundäre und tertiäre Effekte, die in verschiedene biochemische Signalwege eingreifen und zu signifikanten Veränderungen in verschiedenen zellulären Prozessen führen [22].

Im Mausmodell zu MPS IVA wurde beobachtet, dass die Anhäufung der GAGs zu erheblichen Schäden im Kohlenhydratkreislauf führen, was sich auf alle Energieproduktionswege der Zellen auswirkt. Durch die Suche nach alternativen Wegen zur Energieproduktion kommt es zu einer Dysregulation der Proteine, was zu hohem oxidativen Stress führt. Außerdem wurde beobachtet, dass der wichtigste lysosomale Weg durch die Hemmung von Autophagie und bestimmter Proteasom-Proteine verändert wird [23]. Um diesen Auswirkungen entgegenzuwirken, werden Interleukine und Zytokine aktiviert und vermehrt Proteine und Vesikel zum Lysosom geleitet. Außerdem wurde eine gestörte Calciumaktivität beobachtet, welche zelluläre Funktionen wie Mobilität und Stabilität (Zytoskelett) beeinträchtigt und den Transport von Calciumphosphat behindert, das für den Umbau von Knochengewebe benötigt wird. Die verminderte Expression bestimmter Proteine könnte schließlich zu den typischen Erscheinungsformen von MPS IVA führen, wie z. B. skelettalen Veränderungen, verzögerter

Verknöcherung in den Wachstumsplatten von langen Knochen und verminderte Mineraleichte der Knochen [23].

Diagnostik

Es existieren keine Leitlinien zu MPS IVA in Deutschland. In den konsensbasierten Empfehlungen zum Management von MPS IVA von einem internationalen Expertengremium aus dem Jahr 2019 [14] wird bezüglich des diagnostischen Vorgehens auf die internationale Leitlinie für das Management und die Behandlung von MPS IVA aus dem Jahr 2015 verwiesen [16].

Laut der Leitlinie werden Patienten in der Regel aufgrund einer Häufung von progressiven, multisystemischen klinischen und/oder röntgenologischen Befunden, wie z. B. Kleinwüchsigkeit oder Anomalien der Wirbelsäule klinisch auffällig [16]. Weitere Hinweise auf eine MPS IVA Erkrankung können Komplikationen der Atemwege, audiologische Komplikationen und Zahnanomalien liefern [3]. Zu den ersten Symptomen, die bei der Geburt bemerkt werden können, gehören eine hervorstehende Stirn, ein Pectus carinatum, eine Kyphose und auffällige Befunde der Lendenwirbelkörper im Röntgenbild. Insbesondere die Kyphose ist oft das erste Anzeichen, dass bei MPS IVA festgestellt wird [24]. Obwohl diese subtilen skelettalen Deformationen zufällig bei einer Röntgenaufnahme nach der Geburt entdeckt werden können, werden Patienten oft erst im ersten oder zweiten Lebensjahr (aufgrund weiterer Symptome) weiter auf MPS IVA untersucht [25]. Zu den häufigsten ersten klinischen Symptomen gehören, laut der MOR-001 Studie, Kleinwuchs (49,9 %), X--Beine (Genu valgum) (45,1 %), Kyphose (44,4 %), Pectus carinatum (43,6 %) und abnormer Gang (37,8 %) [4]. Im Verlauf zeigen sich weitere Symptome, wie die Überbeweglichkeit der Gelenke, Hornhauttrübung der Augen, Hörverlust und Probleme mit der Atmung [24].

Zusätzlich kann die Familienanamnese eine Rolle spielen, da MPS IVA autosomal-rezessiv vererbt wird. Wenn bekannt ist, dass beide Elternteile eine pathogene *GALNS*-Variante heterozygot tragen, hat jedes Geschwisterkind eines betroffenen Individuums eine Wahrscheinlichkeit von 25 % selbst auch betroffen zu sein. Außerdem besteht eine 50 %-ige Chance, ein asymptomatischer Träger und eine 25 %-ige Chance, nicht betroffen und kein Träger zu sein. Sobald die pathogenen *GALNS*-Varianten bei einem betroffenen Familienmitglied identifiziert wurden, sind Gentests für gefährdete Familienmitglieder angezeigt [26].

Bei klinischem Verdacht sollte eine Überweisung an ein Stoffwechsel-/Genetikzentrum erfolgen, wo eine Kombination aus klinischen Tests (z.B. Röntgenbildgebung) und biochemischen Labortests durchgeführt werden soll [16]. Ein diagnostischer Testalgorithmus für MPS IVA wurde 2013 dazu veröffentlicht (siehe Abbildung 3-3) [16, 27].

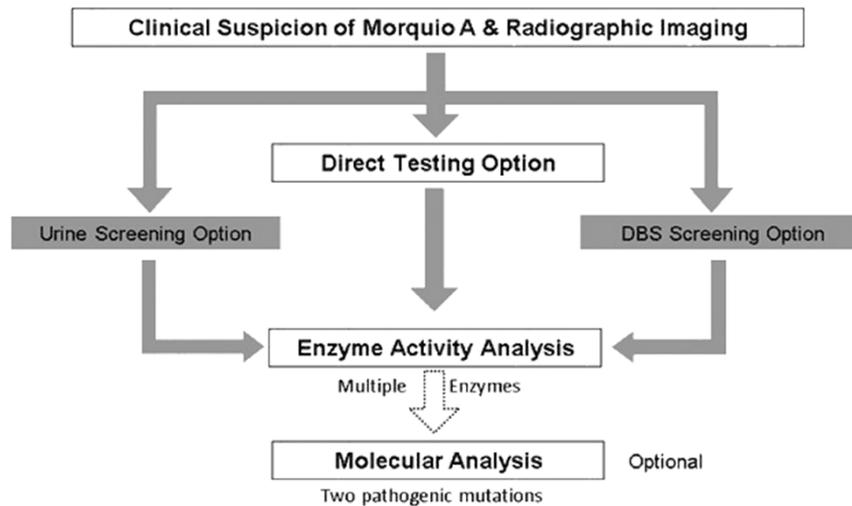


Abbildung 3-3: Diagnosealgorithmus für Patienten mit MPS IVA

Abkürzungen: DBS = getrockneter Blutfleck (dried blood spot); MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA.

Quelle: Adaptiert von Wood *et al.* 2013 und Hendriksz *et al.* 2015 [16, 27]

Die Analyse von GAGs im Urin kann einen Hinweis auf eine MPS IVA Erkrankung liefern. Eine eindeutige Diagnose kann daraus nicht abgeleitet werden, da sich bei etwa 20 % der MPS IVA-Patienten die GAG-Spiegel im Urin im Normalbereich bewegen [3, 24]. Besser geeignet zur Diagnosestellung ist die Untersuchung der einzelnen GAGs Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat mittels Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS, liquid chromatography tandem mass spectrometry) [3]. Insbesondere in Kombination werden die Biomarker Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat zum Screening und zur Diagnosestellung von MPS IVA eingesetzt und ermöglichen zudem die Bewertung des klinischen Schweregrads und der therapeutischen Wirksamkeit [3, 28].

Die endgültige Diagnose der MPS IVA wird durch den GALNS-Enzymassay bestätigt, wobei oft mehrere lysosomale Enzyme zusammen getestet werden, um andere lysosomale Speicherkrankheiten auszuschließen. Der Test kann in Form einer fluorometrischen Messung oder mittels LC-MS/MS durchgeführt werden, mit welcher die Enzymaktivität präziser und sensitiver quantifiziert werden kann. Mit dem GALNS-Enzymassay kann die Enzymaktivität in biologischen Proben, einschließlich Blut (Plasma oder Serum), Leukozyten, getrockneten Blutflecken (DBS, dried blood spot) und Fibroblasten der Haut biochemisch untersucht werden [3]. Die internationalen Leitlinien für das Management und die Behandlung von MPS IVA ordnen ein, dass in der Regel der Nachweis einer verminderten GALNS-Aktivität in Leukozyten oder Fibroblasten bestimmt werden muss, um eine gesicherte Diagnose stellen zu können [16]. Es wurde häufig beobachtet, dass die Rest-Enzymaktivität mit dem klinischen Schweregrad der MPS IVA Erkrankung korreliert. Eine hohe Restaktivität wird mit einem nicht-klassischen Phänotyp in Verbindung gebracht, es wurden allerdings auch Patienten mit nicht-klassischem Phänotyp mit wenig bis keiner Restaktivität beschrieben, was die Heterogenität der Erkrankung erneut verdeutlicht [3].

Statt der Enzymaktivität kann die Diagnose MPS IVA auch durch den molekulargenetischen Nachweis von pathogenen Varianten im *GALNS*-Gen bestätigt werden. Dafür steht eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung, darunter Polymerase-Kettenreaktion (PCR, polymerase chain reaction), vergleichende genomische Hybridisierung (CHG, comparative genomic hybridisation) und multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation (MLP, multiplex ligation-dependent probe amplification) [16, 24, 26].

Einordnung der Studien

Der Phänotyp und die daraus resultierende Prognose werden in erster Linie durch die Körpergröße und das Wachstumsvermögen bestimmt (siehe auch Abschnitt 3.2.1.3 – Anthropometrie: Größe). Außerdem spielt das Ausmaß des Ungleichgewichts des Wachstums zwischen den Knochen, Gefäßen und Organen eine Rolle, welche zu einer schweren Morbidität und Mortalität mit Rückenmarkskompression und restriktiven und obstruktiven Lungenerkrankungen führen [24, 26, 29, 30]. Weder klinische noch biochemische Befunde können klare Unterscheidungen zwischen den Formen treffen, sodass der MPS IVA Phänotyp als Kontinuum von dem klassischen Phänotyp bis zum nicht-klassischen Phänotyp betrachtet werden sollte [26].

Zusammengefasst kann die Diagnose von MPS IVA aufgrund des breiten Spektrums an klinischer Heterogenität, insbesondere bei Patienten mit nicht-klassischem Phänotyp, schwierig und verzögert sein [24, 26]. Da die skelettalen Veränderungen rasch voranschreiten erschwert eine späte Diagnose das rechtzeitige Einschreiten in die Progression der Erkrankung erheblich [3].

Natürlicher Verlauf

Kinder mit MPS IVA zeigen in der Regel keine besonderen klinischen Zeichen bei der Geburt. Dennoch können bei Patienten mit klassischem Phänotyp bereits zur Geburt Knochenanomalien an der Wirbelsäule bestehen [3, 26]. Das mittlere Alter bei Auftreten der ersten Symptome liegt etwa bei 2,1 Jahren, während das durchschnittliche Alter bei der Diagnose bei 4,9 Jahren liegt. Im Schnitt dauert es von Beginn der ersten Symptome bis zur Diagnose etwa 2 Jahre [4, 5].

Betrachtet man die Patienten an den jeweiligen Enden des Spektrums der Erkrankung, so zeigen sich die ersten Symptome von Patienten mit klassischem Phänotyp in der Regel zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr und äußern sich oft zuerst in Form von skelettalen Veränderungen, wie Kyphose, Genu valgum und Pectus carinatum (siehe Abbildung 3-4). Patienten mit nicht-klassischem Phänotyp weisen weniger starke Ausprägungen der skelettalen Veränderungen auf, welche auch erst im Kindes- oder Jugendalter auftreten können. Erste Beschwerden betreffen häufig die Hüftregion und äußern sich durch Schmerzen und Steifheit. Der nicht-klassische Phänotyp zeigt sich langfristig in der Regel in Form von skelettalen Veränderungen, wie Kleinwuchs und einem Osteoporose-ähnlichen Erscheinungsbild [3, 26].

Bei Kindern mit klassischem Phänotyp beginnt die Wachstumsverzögerung etwa im Alter von 12 Monaten. Kinder mit MPS IVA wachsen weniger und langsamer als Kinder ohne Erkrankung und erreichen in der Regel in einem Alter von etwa 7 bis 10 Jahren ihre endgültige

Körpergröße [5, 25, 30, 31]. Einzelne Patienten mit nicht-klassischem Phänotyp können auch bis ins Teenager-Alter wachsen, bleiben aber ebenfalls kleiner als die altersgleiche Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 3.2.1.3. Anthropometrie – Größe) [5, 30, 32, 33]. Im Erwachsenenalter betrug die mittlere Körpergröße (SD) anhand von 388 MPS IVA-Patienten aus 45 Ländern 119,3 (22,6) cm bei männlichen Patienten und 113,5 (23,1) cm bei weiblichen Patienten, was einer Differenz von 56,8 bzw. 49,6 cm im Vergleich zur durchschnittlichen Körpergröße der altersgleichen Kontrollgruppe entspricht [8].

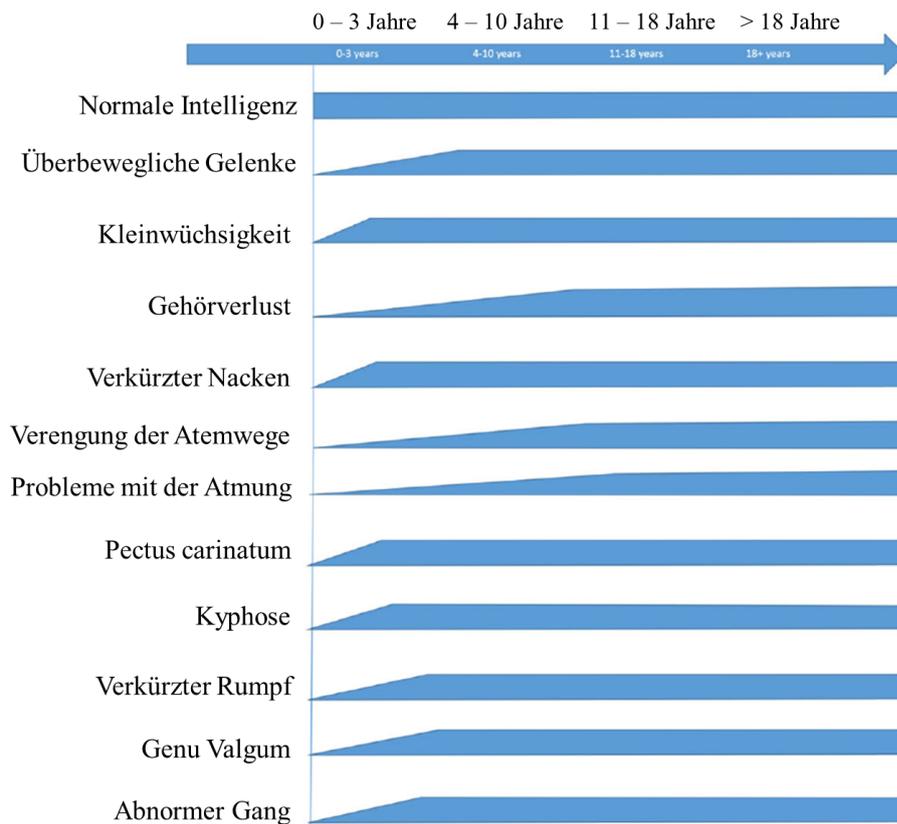


Abbildung 3-4: Zeitlicher Verlauf der klinischen Symptome bei MPS IVA

Quelle: Modifiziert nach Peracha *et al.* 2018 [24]

Unabhängig vom Phänotyp treten im Verlauf der Krankheit die Symptome kumulativ auf (siehe Abbildung 3-4). Im Laufe der Erkrankung nehmen die einzelnen Symptome an Schwere zu, verstärken sich wechselseitig und werden schließlich in der Regel lebensbedrohlich, was sich in der verminderten Lebenserwartung widerspiegelt [4, 12, 24, 30]. Das Gehirn ist bei Patienten mit MPS IVA, anders als bei den anderen Mukopolysaccharidosen, nicht stark betroffen. Die kognitive und sprachliche Entwicklung der Patienten verläuft überwiegend normal und Verhaltensauffälligkeiten sowie eine Intelligenzminderung sind nicht zu beobachten (siehe Abbildung 3-4) [34, 35].

Weibliche und männliche Patienten sind gleichermaßen betroffen, da es sich bei MPS IVA um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung handelt [14]. Subgruppenanalysen nach Geschlecht ergaben in der Literatur keinen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich des Krankheitsverlaufes oder des Behandlungserfolges mit Elosulfase alfa [36-39].

3.2.1.2 Mortalität

In einem systematischen Review wurden 2024 alle Studien mit Informationen zu der Todesursache von verstorbenen MPS IVA-Patienten zusammengefasst [40]. Dabei wurden acht Studien mit insgesamt 45 Todesfällen identifiziert [41-48]. Das mittlere Todesalter der Patienten betrug 14,9 Jahre mit einer Spanne von 1 bis 30,3 Jahren. Diese niedrige Lebenserwartung zeigt die Schwere der Erkrankung, wobei die einbezogenen Studien vor der Einführung der Enzyersatztherapie durchgeführt worden sind und stark vom Versorgungskontext abhängig ist [43-48]. Lavery und Hendriksz untersuchten 2014 die Mortalität bei MPS IVA-Patienten im Zeitraum zwischen 1975 und 2010 in Großbritannien. Dabei wurde ein durchschnittliches Sterbealter (SD) von 25,30 (17,43) Jahren anhand von 27 Todesfällen berichtet [43].

Seit 2014, also nach der Einführung der Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa, gibt es die Morquio A Register-Studie (MARS, Morquio A Registry Study), eine Beobachtungsstudie, um Langzeitdaten von MPS IVA-Patienten zu sammeln. In der Studie sollen Informationen über den Krankheitsverlauf und die langfristige Wirksamkeit von Elosulfase alfa unter realen Bedingungen gewonnen werden [13]. Die erste Auswertung wurde im Februar 2021 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren 381 MPS IVA-Patienten aus 17 Ländern eingeschlossen, darunter auch einige Länder aus Europa, unter anderem Österreich und Frankreich. Deutsche Patienten wurden nicht in dem Register erfasst. Im Zeitraum bis 2021 sind 11 Patienten mit einem mittleren Sterbealter von 28,3 Jahren (Spanne 10,5 bis 65,2 Jahre) und einer SD von 14,7 Jahren verstorben [13, 49]. Aktuellere Zahlen liegen in Form des jährlichen Berichts der MARS-Studie aus dem Jahr 2023 vor [50]. Bis zum 13.02.2023 wurden seit Studienbeginn 18 Todesfälle registriert, von denen alle bis auf 3 Patienten mit der Enzyersatztherapie behandelt worden sind. Die Patienten verzeichneten ein durchschnittliches Sterbealter (SD) von 29,84 (12,72) Jahren. Der jüngste Patient starb in einem Alter von 10,5 Jahren, ohne Behandlung mit Enzyersatztherapie, während der älteste verstorbene Patient mit Enzyersatztherapie 65,2 Jahre alt war [49, 50]. Die vorläufigen Ergebnisse der MARS-Studie lassen einen Anstieg des Sterbealters der Patienten mit MPS IVA unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu Daten zum Sterbealter vor Verfügbarkeit der Enzyersatztherapie vermuten. Dies deutet auf eine durchschnittlich erhöhte Lebenserwartung bei Patienten mit MPS IVA unter Therapie mit Elosulfase alfa hin [43, 49, 50]. Hier ist anzumerken, dass insgesamt Unsicherheiten in der Lebenserwartung von MPS IVA-Patienten bestehen, da es sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung immer um kleine Stichproben handelt, der Krankheitsverlauf patientenindividuell sehr unterschiedlich ist und die Behandlung mit Elosulfase alfa nicht jedem Patienten von Krankheitsbeginn zur Verfügung stand.

Im systematischen Review von Rintz *et al.* (2024) waren die meisten beobachteten Todesfälle bei MPS IVA-Patienten auf respiratorische Komplikationen zurückzuführen (44 %). Darauf folgen kardiale Komplikationen bei 20 % und chirurgische Komplikationen bei 17 % der Verstorbenen (siehe Abbildung 3-5) [40]. Auch die Todesfälle in der MARS-Studie waren bei sieben der elf Patienten (63,6 %) in respiratorischen Komplikationen begründet. Zwei Patienten (18,2 %) verstarben aufgrund von kardialen Komplikationen und ein Patient (9,1 %) an Komplikationen nach einer Operation [13].

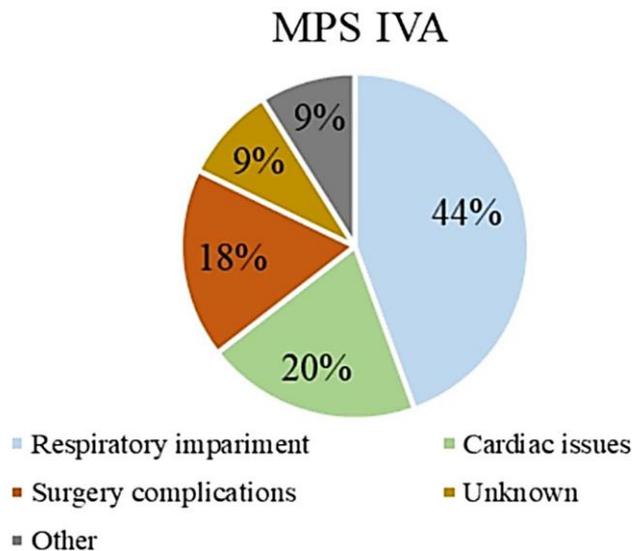


Abbildung 3-5: Prozentuale Verteilung der Todesursachen bei MPS IVA

Abkürzungen: MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA **Quelle:** Modifiziert nach Rintz *et al.* 2024 [40]

Als häufigste respiratorische Komplikation wurde in dem systematischen Review bei 29,6 % eine Bronchopneumonie als alleinige Todesursache oder als Todesursache in Zusammenspiel mit beispielsweise einer Sepsis festgestellt. Bei 11,1 % der Patienten kam es zu respiratorischen Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen (z.B. Aspirationspneumonie). Außerdem kam es bei 7,4 % zu Ateminsuffizienz in Zusammenhang mit einer Rückenmarkskompression. Die übrigen 37,0 % der Fälle hatten keine klare Ursache und wurden lediglich als "Atemversagen" oder "Störung der Atemwege" vermerkt [40]. Eine solche Aufteilung der respiratorischen Komplikationen wurde in der MARS-Studie nicht vorgenommen [13]. Eine weitere Spezifikation der kardialen oder chirurgischen Komplikationen wurde ebenfalls nicht vorgenommen. Es ist allerdings bekannt, dass Patienten mit MPS IVA durch morphologische Veränderungen ein verringertes Schlagvolumen vorweisen, was unter anderem durch eine Erhöhung der Herzfrequenz kompensiert wird, welche wiederum die Mortalitätsrate erhöht [40, 51].

3.2.1.3 Morbidität

Skelettale Veränderungen

Die Ansammlung der GAGs in den Knorpelzellen führt zu einer gestörten Funktion und Struktur der Knorpel. Außerdem werden durch die Ablagerungen Entzündungs- und Infiltrationsprozesse ausgelöst, welche die Ossifikationszentren (Gewebezone, von der die Verknöcherung ausgeht) stören und damit die Verknöcherung bestimmter Knochenstrukturen beeinträchtigen, insbesondere an Wachstums- und Gelenkknorpeln. Dies führt zu den charakteristischen skelettalen Veränderungen bei Patienten mit MPS IVA. Die skelettalen Veränderungen können im gesamten Körper auftreten, besonders relevant sind dabei Veränderungen der Wirbelsäule, der Extremitäten und der Hüfte [25]:

Wirbelsäule

Die gestörte Entwicklung von Knochen und Knorpeln bei MPS IVA-Patienten führt zu zahlreichen strukturellen Anomalien der Wirbelsäule. Die unvollständige Ossifikation des zweiten Halswirbels (Dens) ist ein typischer Befund bei MPS IVA-Patienten. Diese unvollständige Ossifikation führt zu einer Hypoplasie oder einem „Os odontoideum“, was eine anatomische Varietät des Dens darstellt und zu abnormer Beweglichkeit führen kann. Außerdem gibt es weitere Anomalien der Wirbelsäule, welche unter dem Begriff „Dysotosis multiplex“ zusammengefasst werden. Dazu gehören unter anderem eine generalisierte Abflachung der Wirbelkörper (Platyspondylie) oder eine bestimmte Verkrümmung der Wirbelsäule, die thorako-lumbale Kyphose [24, 52]. Des Weiteren kommt es bei MPS IVA-Patienten zu einem frühzeitigen Wachstumsstopp der Wirbelsäule, was in einem kurzen Hals und Rumpf resultiert. Da die Schädelknochen hingegen normal weiter wachsen, wirken Kopf und Kinn vergrößert und die Patienten haben eine prominente Stirn [24].

Neben den Anomalien der Wirbelsäule stellt die Subluxation (unvollständige Ausrenkung eines Gelenks) und Instabilität der Halswirbelsäule ein großes Problem bei MPS IVA-Patienten dar. Die Instabilität der Halswirbelsäule (atlantoaxiale Instabilität) ist ein häufiger Befund und es wird angenommen, dass sie durch eine Kombination der Dens-Hypoplasie und der Überbeweglichkeit der Gelenke entsteht. Diese atlantoaxiale Instabilität kann zu einer akuten Verletzung des Rückenmarks führen, welche auch chronisch werden kann. Außerdem besteht die Gefahr einer Rückenmarkskompression, welche in verschiedenen Bereichen auftreten kann und unbehandelt zu Rückenmarksschäden führt. Besondere Gefahr besteht in der häufig auftretenden Kombination von Instabilität und Kompression im Bereich der Halswirbelsäule, welche ein Risiko für Myelopathie, Lähmung und plötzlichen Tod mit sich bringt [24, 52].

Extremitäten

Die unteren Extremitäten sind bei MPS IVA-Patienten universell betroffen. Am weitesten verbreitet sind nach Innen geknickte Gelenke im Bereich der Knie und Sprunggelenke (Genu valgum, auch X-Beine). Diese strukturellen Veränderungen führen zu einem charakteristischen Gang, welcher als „watschelnd“ beschrieben wird, einer langsameren Gehgeschwindigkeit, verringerter Schrittfrequenz und kürzerer Schrittlänge [3, 24]. Außerdem charakteristisch für Patienten mit MPS IVA ist eine verkürzte Elle im Unterarm sowie eine Fehlstellung im Bereich

des Handgelenks, bei der das distale Ende der Speiche (Radius) in Richtung der Elle (Ulna) abweicht. Dies führt zu Deformitäten im Handgelenk. Zudem ist die Reifung der Handwurzelknochen verzögert. Die Mittelhandknochen sind typischerweise verkürzt und teilweise abgerundet oder spitz zulaufend. Diese Veränderungen sind fortschreitend und wirken sich negativ auf die Kraft in den Handgelenken aus, was die Fähigkeit ein unabhängiges Leben zu führen einschränkt [24].

Hüfte

Die beeinträchtigte Qualität und schlechte Mineralisierung der Knochen von MPS IVA-Patienten führt häufig zu schweren Hüfterkrankungen [39]. Im frühen Krankheitsverlauf sind die Oberschenkelknochenköpfe (Femurköpfe) und die Hüftpfannen bei MPS IVA-Patienten verkleinert, wodurch es im weiteren Verlauf zu einer fortschreitenden Zerstörung der Hüftgelenke kommt [24]. Dadurch entwickeln die Patienten mit zunehmenden Alter Hüftanomalien, insbesondere Hüftdysplasien, Femurkopfnekrosen und Achsenfehlstellungen des Oberschenkelhalses (Coxa valga). Die resultierenden Komplikationen und starken Bewegungseinschränkungen führen häufig dazu, dass Betroffene auf einen Rollstuhl angewiesen sind [24, 39].

Körperliche Ausdauer

Aufgrund der skelettalen Veränderungen kommt es zu einer Veränderung des Gangbildes und zu einer verringerten Mobilität, was, neben weiteren Faktoren, in einer verringerten Gehfähigkeit und Ausdauer der MPS IVA-Patienten resultiert. Der Großteil der Patienten, bis zu 80 % der Erwachsenen, sind auf Gehhilfen oder Rollstühle angewiesen, was die Selbstständigkeit der Patienten stark einschränkt [4, 36].

Die beeinträchtigte Ausdauer und funktionelle Leistungsfähigkeit kann klinisch durch den Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT, six minutes walking test) gemessen werden. Der 6MWT ist ein einfaches, häufig verwendetes, standardisiertes Maß für die Ausdauer [10, 12, 36, 46, 53-55]. Es bildet alle Körpersysteme ab, die an der körperlichen Ausdauer beteiligt sind: die Lungen- und Herz-Kreislauf-Funktion, der systemische und periphere Kreislauf, sowie die neuromuskuläre Leistungsfähigkeit [54, 55]. Dies wird auch durch klinische Experten aus Deutschland bestätigt. Für die Experten ist der 6MWT ein etabliertes Instrument zur Messung der vielfältigen Symptome und Einschränkungen der MPS IVA-Patienten, welches sie auch regelhaft einsetzen. Sie beschreiben, dass sich, neben kardialen und pulmonalen Einschränkungen, auch skelettale Auffälligkeiten und Gelenkprobleme in einer reduzierten Mobilität und Ausdauer äußern und damit auch diese mittels des 6MWT abgebildet werden können [56]. Daten aus der MOR-001 Studie zeigen, dass die Ausdauer und Funktionsfähigkeit von Patienten mit MPS IVA deutlich eingeschränkt sind. Die durchschnittliche 6MWT-Distanz (SD) betrug in der MOR-001 Studie 212 (152) m und lag damit signifikant unter den Werten gesunder Kinder und Jugendlicher im Alter von 4 bis 16 Jahren, deren Distanzen zwischen 470 und 664 m betragen (siehe Abbildung 3-6, A). Außerdem wurde ein altersabhängiger Rückgang der mittleren 6MWT-Distanz bei MPS IVA-Patienten beobachtet, was auf den fortschreitenden Verlauf der Erkrankung zurückzuführen ist (siehe Abbildung 3-6, B) [7, 54, 57, 58].

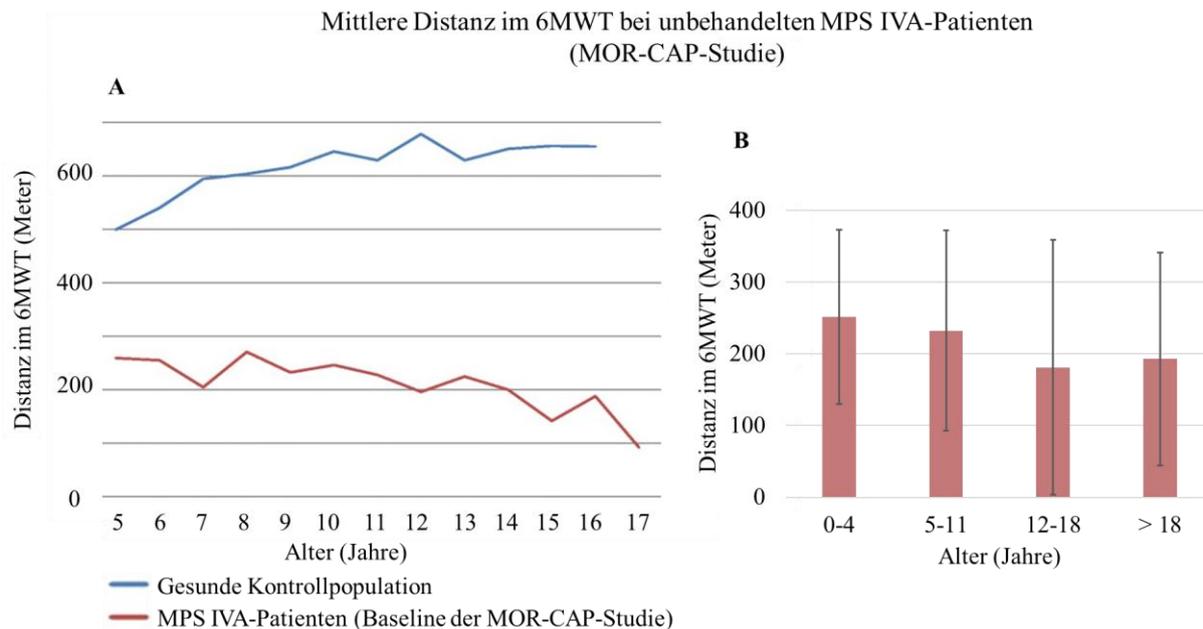


Abbildung 3-6: 6MWT-Distanz bei unbehandelten MPS IVA-Patienten (MOR-001 Studie)

A: Mittlere 6MWT-Distanz bei unbehandelten MPS IVA-Patienten im Vergleich zu altersgleichen gesunden Kontrollen. **B:** Die mittlere Distanz im 6MWT vermindert sich mit fortschreitendem Alter bei den Patienten mit MPS IVA der MOR-CAP-Studie. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken angegeben.

Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest (Six minutes walking test); MOR-001 = Morquio A Clinical Assessment Program (auch MorCAP); MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA. **Quellen:** **A** = Modifiziert nach Schrover *et al.* 2017 [54]. **B** = Eigene Darstellung der Daten von Harmatz *et al.* 2013 [7]

Die Ausdauer anhand des 6MWT wurde auch in der MARS-Registerstudie untersucht. Zum Zeitpunkt Februar 2021 wurden 323 der 381 beobachteten MPS IVA-Patienten mit Elosulfase alfa behandelt. Das mittlere Alter (SD) der behandelten Patienten lag bei 16,3 (13,2) Jahren und die durchschnittliche Gehstrecke (SD) im 6MWT lag zu Studienbeginn bei 224,5 (161,9) Metern (n = 193) [13]. Im Verlauf der MARS-Studie wurde beobachtet, wie sich die mittlere Gehstrecke unter Behandlung mit Elosulfase alfa verändert (siehe Abbildung 3-7). Zu beobachten ist, dass die mittlere Distanz in den ersten Jahren durch die Behandlung verbessert wurde und langfristig stabil gehalten werden konnte. Im Vergleich verzeichneten die unbehandelten Patienten der MOR-001 Studie eine mittlere Abnahme der 6MWT-Distanz von 4,9 Metern pro Jahr [13, 59].

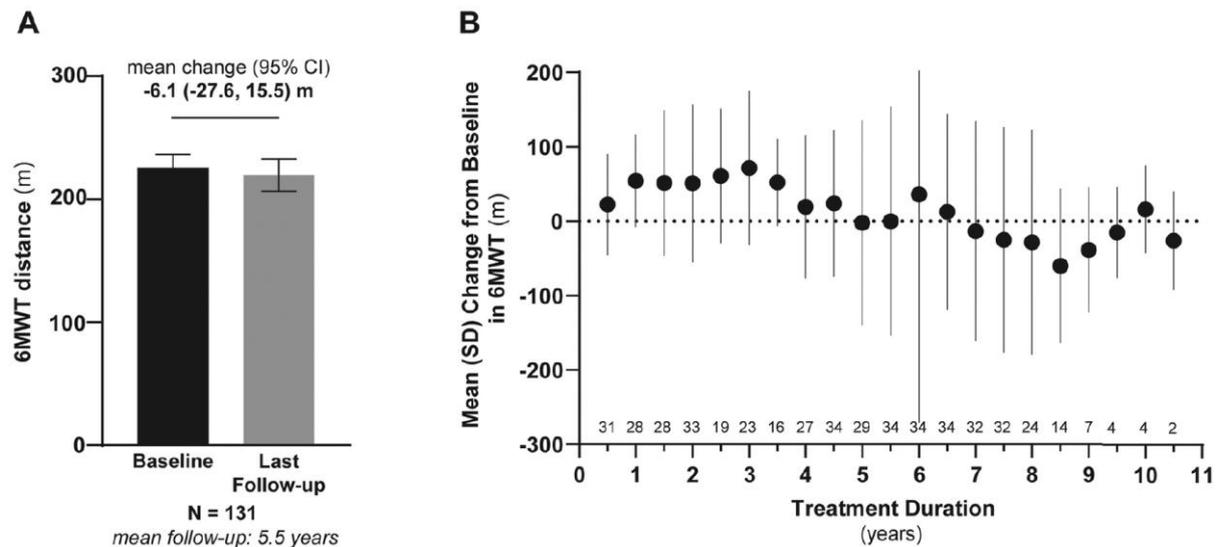


Abbildung 3-7: Veränderung der mittleren Distanz im 6MWT unter Behandlung mit Elosulfase alfa (MARS-Studie)

A: Veränderung der mittleren 6MWT-Distanz bei MPS IVA-Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa zum letzten Follow-up-Termin im Vergleich zu Studienbeginn. **B:** Veränderung der mittleren 6MWT-Distanz bei MPS IVA-Patienten nach über 10 Jahren Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zum Studienbeginn.

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (confidence interval); m = Meter; MARS = Morquio A Register-Studie (Morquio A Registry Study); 6MWT = 6-Minuten-Gehtest (six minutes walking test); MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA; SD = Standardabweichung (standard deviation)

Quellen: Mitchell et al. 2022 [13]

Diese Beobachtung wird durch die Daten der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, randomized controlled trial) MOR-004, sowie der Verlängerungsstudie MOR-005 bestätigt, in der eine signifikante Verbesserung in der Ausdauer, gemessen am 6MWT gegenüber der unbehandelten Vergleichspopulation mit Placebo bzw. aus MOR-001 gezeigt wurde (siehe Modul 4). Die Behandlung mit Elosulfase alfa hat einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf und reduziert die damit verbundenen funktionalen Einschränkungen [10, 12, 13, 15, 36, 53, 60, 61].

Respiratorische Einschränkungen

Respiratorische Komplikationen sind typisch für alle Arten von Mukopolysaccharidosen und stellen, wie bereits im Abschnitt Mortalität beschrieben, die häufigste Todesursache bei MPS IVA-Patienten dar (siehe Abbildung 3-5) [24, 40, 62]. Die Beeinträchtigung der Atmung kann durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden. Grundsätzlich unterscheidet man in Obstruktionen (Verengung) der oberen oder unteren Atemwege und restriktive Lungenerkrankungen [4, 62]. Bei Patienten mit MPS IVA stellen restriktive Lungenerkrankungen die schwersten respiratorischen Komplikation dar. Darauf folgen Obstruktionen der oberen Atemwege, welche moderat auftreten, und Obstruktionen der unteren Atemwege, welche eine geringere Rolle bei MPS IVA spielen [63, 64].

Für die respiratorischen Einschränkungen sind unterschiedliche Faktoren verantwortlich [4, 62-64]:

- Anhäufung der GAGs in den Alveolen
- Deformation der Knochen
- Hepatosplenomegalie
- Schwache Atemmuskulatur
- Überbeweglichkeit der Gelenke
- Eingeschränkte Zwerchfellausdehnung
- Einschränkung der Atemexkursion (Bewegungen des Thorax während der Atmung)

Zur Obstruktion der oberen Atemwege kommt es durch die Ablagerung der GAGs im Gewebe der oberen Atemwege, die zu einer Vergrößerung von Zunge, Polypen und/oder Mandeln führen. Verstärkt wird dieser Effekt durch erhöhte Mukoidsekretion. Bei der Obstruktion der unteren Atemwege lagern sich die GAGs im Knorpel der unteren Atemwege ab, was zu Fehlbildungen des Kehlkopfs (Laryngomalazie), der Luftröhre oder der Bronchen (Tracheobronchomalazie) führen kann [4, 62-64].

Durch die Beeinträchtigung der Atemwege kommt es bei MPS IVA-Patienten häufiger zu Infektionen, wie Sinusitis, Rhinitis, Otitis, Bronchitis oder Lungenentzündung. Die Patienten haben damit ein erhöhtes Risiko für einen fortschreitenden Verlust der Atemfunktion, Atemstörungen im Schlaf und schließlich auch Versagen der Atmungsfunktion. Durch das Fortschreiten der Erkrankung verstärken bzw. verschlimmern sich diese Faktoren mit zunehmendem Alter, weshalb auch die respiratorischen Komplikationen zunehmen [4, 62].

Häufig werden zur Untersuchung der Lungenfunktion spirometrische Messungen durchgeführt. In der Indikation MPS IVA werden dabei insbesondere der Atemgrenzwert (maximum voluntary ventilation, MVV), die forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity, FVC) und das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (forced expiratory volume in 1 second, FEV1) gemessen [36, 65-67]. Dabei ist der FEV1 der primäre Parameter zur Beurteilung der Schwere einer Atemwegsobstruktion und wird regelhaft zur Bewertung der Krankheitsschwere von Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung und Asthma verwendet. Sowohl restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen, als auch Entzündungen der Atemwege können zu einer Reduktion des FEV1 führen [68]. Dementsprechend ist der FEV1-Parameter in der Lage, diejenigen Komplikationen, die für MPS IVA am wichtigsten sind, gesamthaft abzubilden. Gleichzeitig wirken sich die Auswirkungen einer eingeschränkten Lungenfunktion auf den 6MWT aus [56, 69].

Kardiologische Einschränkungen

Aufgrund der Schwere der skelettalen Veränderungen bei MPS IVA-Patienten wurde respiratorischen und kardialen Veränderungen lange weniger Aufmerksamkeit geschenkt. Im Jahr 2016 wurden kardiale Veränderungen bei MPS IVA-Patienten erstmals systematisch anhand einer größeren Kohorte beschrieben [51]. Kampmann *et al.* (2016) führten zwischen 1991 und 2014 serielle kardiale Untersuchungen mit 54 MPS IVA-Patienten aus Deutschland durch und verglichen diese mit einer gesunden Kohorte [51]. Dabei wurden strukturelle Veränderungen verschiedener Bestandteile des Herzens, wie zum Beispiel eine Erweiterung der Aortenwurzel, Verdickungen der Herzklappen oder eine Verkleinerung des linken Ventrikels festgestellt. Außerdem war bei den Patienten das Schlagvolumen vermindert. Daraus resultierte bei 60 % der Patienten eine eingeschränkte diastolische Füllung, welche mit einer erhöhten Herzfrequenz einherging. Diese Beschwerden nahmen mit steigendem Alter zu [51]. Auch andere morphologische Veränderungen und funktionale Auffälligkeiten des Herzens und der Aorta verschlechtern sich mit dem Alter der Patienten [46, 70-73].

Insgesamt deuten die Befunde auf strukturelle und funktionelle Anpassungen des Herzens hin, um den Erhalt des Herzzeitvolumens, also die Menge an Blut, die das Herz pro Minute in den Kreislauf pumpt, trotz bestehender Einschränkungen sicherzustellen [51]. Je nach Ausprägung werden die morphologischen und funktionalen Veränderungen stärker oder weniger stark von den Patienten wahrgenommen und äußern sich im Wesentlichen in der Reduktion der Leistungsfähigkeit und in Symptomen von Müdigkeit [74]. Dies wirkt sich auf die körperliche Ausdauer aus, weshalb kardiologische Einschränkungen auch im 6MWT abgebildet werden [54-56].

Anthropometrie

Größe

Eines der auffälligsten Merkmale von Patienten mit MPS IVA ist der Kleinwuchs, von dem die Patienten stark betroffen sind. Das Wachstumsvermögen ist deutlich früher und signifikant stärker beeinträchtigt als bei anderen Mukopolysaccharidosen [29, 33]. Zur Geburt haben Kinder mit MPS IVA eine normale bis signifikant größere Körperlänge als die gesunde Bevölkerung [31, 33]. Bei Kindern mit klassischem Phänotyp beginnt die Wachstumsverzögerung etwa im Alter von 12 Monaten. Danach wachsen Kinder mit MPS IVA langsamer und erreichen in der Regel in einem Alter von etwa 7 bis 10 Jahren ihre endgültige Größe [5, 11, 25, 30, 31]. Einzelne Patienten mit nicht-klassischem Phänotyp können auch bis ins Teenager-Alter wachsen, bleiben aber kleiner als eine altersgleiche Kontrollgruppe [5, 11, 30, 32, 33].

Im Erwachsenenalter betrug die mittlere Körpergröße (SD) anhand von 388 MPS IVA-Patienten aus 45 Ländern 119,3 (22,6) cm bei männlichen Patienten und 113,5 (23,1) cm bei weiblichen Patienten, was einer Differenz von 56,8 bzw. 49,6 cm im Vergleich zur durchschnittlichen Körpergröße der altersgleichen Kontrollgruppe entspricht. Dies entspricht -8,0 SD und -7,7 SD der Körpergröße von gesunden Männern und Frauen [8]. Die Patienten in der MARS-Studie

haben bei einem durchschnittlichen Alter (SD) von 17,2 (13,3) Jahren eine durchschnittliche Größe (SD) von 107,8 (19,7) cm [13].

Die Körpergröße korreliert statistisch signifikant negativ mit der Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens „General Health-Related Quality of Life EuroQoL(EQ)-5D-5L questionnaire“ (EQ-5D-5L) [75]. Patienten mit stark ausgeprägten Kleinwuchs (Körpergröße von 80 – 100 cm) weisen tendenziell eine reduzierte Gehfähigkeit auf, während bei größeren Patienten (> 130 cm) zumeist nur dann eine reduzierte Gehfähigkeit zu beobachten ist, wenn zuvor eine Operation stattgefunden hat [11]. Zudem ist die Körpergröße vermutlich auch mit der Funktionsfähigkeit anderer Organsysteme assoziiert [39, 65].

Der Phänotyp von MPS IVA-Patienten ist mit der Wachstumsgeschwindigkeit und der Größe im Erwachsenenalter assoziiert und wird als Indikator für die Schwere der Erkrankung verwendet [29, 30]. Montano *et al.* publizierten 2008 eine Wachstumskurve von MPS IVA-Patienten im Vergleich zum Wachstum gesunder Probanden, die seither als Referenzwert in der Literatur herangezogen wird (siehe Abbildung 3-8) [11]. Anhand dieser Wachstumskurven wird deutlich, dass sich die Abweichung zur gesunden Population mit steigenden Alter weiter vergrößert, da das Wachstum der MPS IVA-Patienten schon früh zu stagnieren beginnt [11]. In der Literatur werden zwei unterschiedliche Schwellenwerte zur Abgrenzung des Phänotyps anhand der Wachstumskurve vorgeschlagen:

1. Alters- und geschlechtsspezifische 90. Perzentile der MPS IVA-Wachstumskurve als Schwellenwert, um den klassischen vom nicht-klassischen Phänotyp zu trennen [11, 39, 76].
2. Alters- und geschlechtsspezifische 75. Perzentile der MPS IVA-Wachstumskurve als Schwellenwert, um den klassischen vom nicht-klassischen Phänotyp zu trennen [31, 77-81].

Bei ausgewachsenen Patienten wird die finale Körpergröße benutzt, um den Schweregrad zu bestimmen. Patienten mit einer finalen Körpergröße von weniger als 120 cm werden als klassischer Phänotyp eingestuft und Patienten mit einer Körpergröße von über 140 cm als nicht-klassischer Phänotyp. Bei Patienten zwischen 120 cm und 140 cm wird ein intermediärer Phänotyp angenommen [4, 9-11].

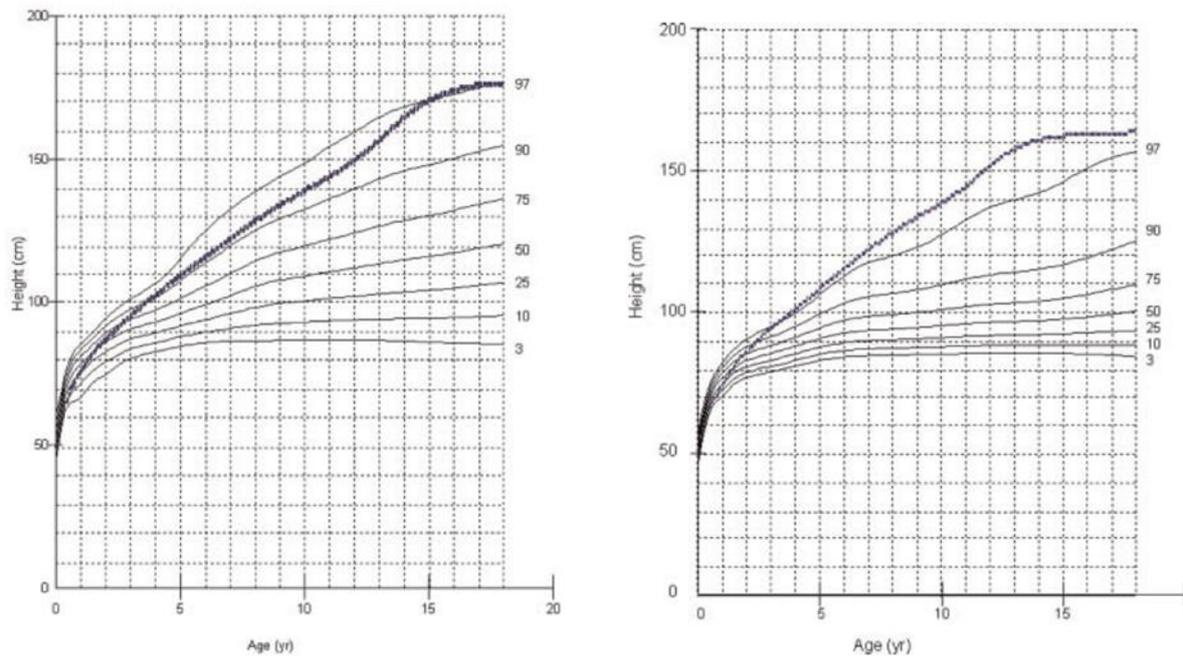


Abbildung 3-8: Wachstumskurven von männlichen (links) und weiblichen (rechts) MPS IVA-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden (50. Perzentile; fette Linie).

Quelle: Montano *et al.* 2008 [11]

Gewicht

Zur Geburt ist neben der Körpergröße auch das Gewicht ähnlich bis etwas höher als in der gesunden Bevölkerung und entwickelt sich anschließend normal [11, 33]. Das mittlere Gewicht von MPS IVA-Patienten verhält sich in Abhängigkeit zur reduzierten Körpergröße und unterliegt entsprechend der gleichen Spannweite. Im Durchschnitt liegt das Gewicht deutlich unter dem durchschnittlichen Gewicht der gesunden Bevölkerung, wobei der Body Mass Index (BMI) etwas erhöht ist [11, 30, 32]. Bei Patienten aus der MOR-001 Studie mit einem Jahr Nachbeobachtungszeit wurde zu Studienbeginn ein durchschnittliches Körpergewicht (SD) von 24,5 (12,85) kg beobachtet [59]. Ungefähr 5 % der MPS IVA-Patienten gelten als übergewichtig, was auch in Zusammenhang mit eingeschränkter Mobilität und dem Nutzen von Rollstühlen gebracht werden kann [11, 30, 32].

Hörverlust

Patienten mit MPS IVA leiden häufig unter Hörverlust und wiederkehrenden Infektionen im Ohr [24, 82, 83]. Es werden Häufigkeiten zwischen 37 % und 94 % berichtet [82, 84, 85]. Der Hörverlust kann leicht bis schwer ausgeprägt sein und nimmt mit dem Fortschreiten der Erkrankung zu. Dies ist vermutlich durch wiederkehrende Mittelohrentzündungen und Ansammlungen von GAGs im Trommelfell und in den Gehörknöchelchen begründet [24, 82, 85]. Außerdem wurde eine starke Korrelation zwischen verminderter Körpergröße und Hörverlust beobachtet, was darauf hindeutet, dass Patienten mit schweren skelettalen Veränderungen ein höheres Risiko haben, einen schweren Hörverlust zu entwickeln [83, 85].

Grundsätzlich kann der Gehörverlust sowohl bei Patienten mit klassischem als auch mit nicht-klassischem Phänotyp auftreten [4, 10].

Ein Fallbericht beschreibt eine deutliche Verbesserung der Hörfähigkeit einer 47-jährigen MPS IVA-Patientin, welche nach einem Jahr Enzyersatztherapie kein Hörgerät mehr benötigte. Dies könnte auf eine direkte Wirkung der Enzyersatztherapie auf das Gehör hindeuten und/oder durch eine indirekte Wirkung durch verbesserte respiratorische Fähigkeiten erklärt werden [86]. Um die Wirksamkeit der Enzyersatztherapie zur Verbesserung des Hörvermögens zu bestimmen, sind allerdings weitere Untersuchungen mit einer größeren Stichprobengröße erforderlich [82, 85].

Sehverlust

Ein häufiges Symptom der MPS IVA-Erkrankung ist die Trübung der Hornhaut des Auges [4, 9, 10, 77, 87]. Während die Sehschärfe bei MPS IVA-Patienten im Vergleich zu Patienten mit anderen Mukopolysaccharidosen besser ist, können Hornhauttrübungen, Brechungsfehler, Glaukom und Katarakte die Sehschärfe mit zunehmendem Alter des Patienten beeinträchtigen [24]. Die Trübung der Hornhaut tritt sowohl bei MPS IVA-Patienten mit klassischen als auch mit nicht-klassischem Phänotyp auf [4, 9, 10]. Das Vorhandensein einer Trübung der Hornhaut muss allerdings nicht automatisch eine Verschlechterung der Sehkraft bedeuten. So war in der Studie von Lin *et al.* (2014) bei fast allen Patienten (93 %) eine Trübung der Hornhaut vorhanden, allerdings wies der Großteil der Patienten (69 % für das rechte und 85 % für das linke Auge) weiterhin eine normale Sehkraft auf [46].

3.2.1.4 Lebensqualität

Die beschriebenen klinischen Manifestationen der MPS IVA führen im Zusammenspiel zu schlechter Ausdauer und Mobilität, oft verbunden mit Schmerzen, eingeschränktem Bewegungsumfang, niedrigem Energieniveau und Müdigkeit. Diese Kombination an Symptomen wirkt sich negativ auf die krankheitsbedingte Lebensqualität (HRQoL, Health-Related Quality of Life) aus und beeinträchtigt Aktivitäten des täglichen Lebens (siehe Abbildung 3-9) [6]. Patienten mit Mukopolysaccharidose sind körperlich und emotional stark abhängig von Familie und Freunden und nehmen vermindert an Schule, Arbeit und dem sozialen Leben teil. Sie haben ein geringes Selbstwertgefühl sowie psychologische, verhaltensbezogene und psychische Erkrankungen wie Angstzustände und Depressionen. Probleme mit dem Sehen oder Hören sowie häufige Operationen können die körperliche Aktivität weiter einschränken und schaden damit zwischenmenschlichen Beziehungen, dem Sozialleben und der Unabhängigkeit der Patienten (siehe Abbildung 3-9) [6].

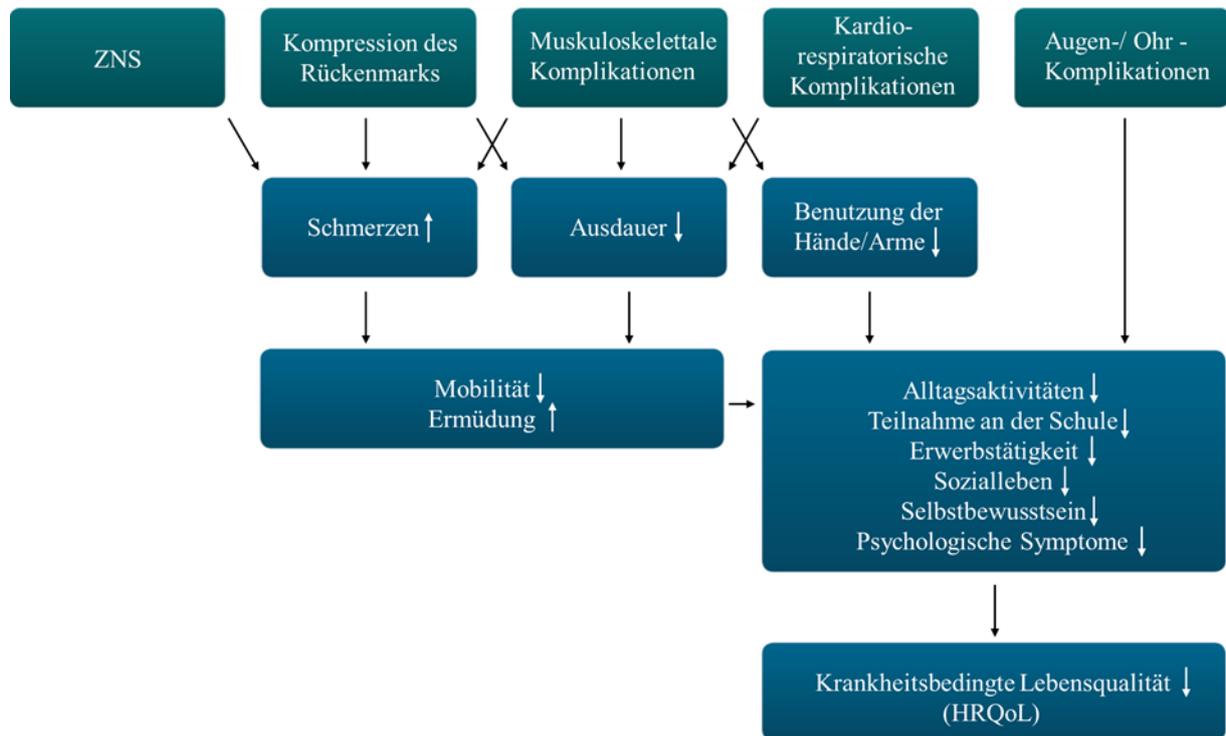


Abbildung 3-9: Faktoren, die die krankheitsbedingte Lebensqualität (HRQoL) bei MPS-Patienten mit Mukopolysaccharidose (MPS) beeinflussen.

Quelle: Modifiziert nach Hendriksz *et al.* 2016 [6]

Lampe *et al.* (2015) untersuchten die HRQoL von 21 deutschen Patienten mit MPS IVA mittels des validierten Fragebogens EQ-5D-5L [75]. Der EQ-5D-5L-Indexscore kann zwischen 1, was perfekter Gesundheit entsprechen würde, und 0 liegen, was als „Tod“ definiert wird. Durch eine Normalisierung auf die gesunde Bevölkerung kann es theoretisch bei sehr schweren Erkrankungen auch negative Werte geben, die darauf hinweisen, dass es dem Patienten „schlechter geht, als seien sie tot“. Der EQ-5D-5L-Indexscore der MPS IVA-Patienten lag zwischen 0,205 und 1 mit einem Median von 0,422 bei Erwachsenen und 0,763 bei Kindern [75]. Die weite Spanne verdeutlicht die Heterogenität der Erkrankung, während der Unterschied im Median zwischen Kindern und Erwachsenen die Fortschreitung der Erkrankung mit steigendem Alter abbildet. In der Studie wurden starke Korrelationen zwischen der HRQoL mit Ausdauer- (6MWT: Korrelationskoeffizient nach Pearson ($r = 0,713$, $p = 0,0019$)) und Lungenfunktionsmessungen (FVC: $r = 0,521$, $p = 0,0155$), sowie eine nicht signifikante positive Korrelation mit der Körpergröße ($r = 0,477$, $p = 0,289$) der Patienten festgestellt, wodurch deutlich wird, dass sich diese Faktoren direkt auf die HRQoL auswirken [75].

Die HRQoL von Patienten mit MPS IVA wurde auch in einer retrospektiven Studie mit 33 Erwachsenen Patienten in Spanien zwischen 2018 und 2019 untersucht [10]. Die Ergebnisse des verwendeten Health Assessment Questionnaire (HAQ, Fragebogen zur Bewertung der Gesundheit) können zwischen einem Score von 0 (keine Behinderung) und 3 (maximale Behinderung) liegen [88, 89]. Der Median der untersuchten MPS IVA-Patienten lag bei einer

HRQoL von 2,12 (Spanne 1,62-3,00). Patienten mit einem nicht-klassischen Phänotyp hatten im Median eine HRQoL von 1,43 (Spanne 1,03-2,03), während Patienten mit einem klassischen Phänotyp bei einer HRQoL von 2,5 (Spanne 1,68-3,00) lagen. Patienten mit Enzymersatztherapie hatten im Median eine HRQoL von 1,75 (Spanne 1,25-2,34). Patienten ohne Enzymersatztherapie hatten mit einem Median von 2,25 (Spanne 1,62-3,00) eine deutlich schlechtere HRQoL in der Studie, aufgrund der geringen Patientenzahl wurde allerdings keine statistische Analyse durchgeführt. Es wird vermutet, dass die bessere HRQoL, in der durch die Enzymersatztherapie verbesserten, Mobilität begründet ist [10].

Einfluss der Mobilität auf die Lebensqualität

Auch Hendriksz *et al.* (2014) stellten fest, dass die HRQoL von MPS IVA-Patienten hauptsächlich durch die Fähigkeit bestimmt wird, unabhängig mobil zu sein, ohne (vollständig) auf einen Rollstuhl angewiesen zu sein. Die Lebensqualität der Patienten sinkt drastisch, wenn sie ständig einen Rollstuhl benutzen müssen. Selbst eine leicht verbesserte Mobilität (Rollstuhlnutzung nur bei Bedarf) verbessert die Lebensqualität erheblich [90].

Hendriksz *et al.* (2014) untersuchten zwischen 2012 und 2013 die HRQoL von 27 Erwachsenen und 36 Kindern mit MPS IVA mittels des EQ-5D-5L [90]. Mit 10 Kindern (27,8 %) und 14 Erwachsenen (51,9 %) stammte der Großteil der untersuchten Patienten aus Deutschland. Die Auswertung des EQ-5D-5L-Fragebogens zeigte, dass sowohl bei erwachsenen Patienten, als auch bei Kindern die HRQoL in den Bereichen Mobilität, Selbstversorgung und übliche Aktivitäten am stärksten negativ beeinflusst wurde [90]. Die Mobilität der Patienten in der Studie war erheblich beeinträchtigt. Fast die Hälfte der Kinder und ca. 85 % der Erwachsenen benötigten einen Rollstuhl. Erwachsene, die keinen Rollstuhl benutzten, hatten eine statistisch signifikant bessere HRQoL als diejenigen, die einen Rollstuhl nur bei Bedarf benutzten, 0,846 vs. 0,582 ($p = 0,0115$; siehe Abbildung 3-10 a). Bei Kindern wurde dies nicht beobachtet (siehe Abbildung 3-10 b) [90].

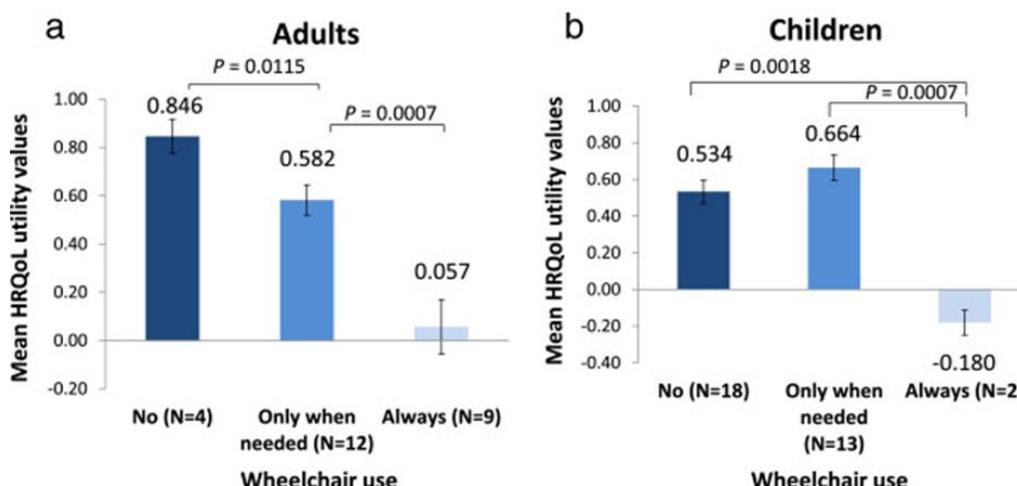


Abbildung 3-10: HRQoL in Abhängigkeit der Rollstuhlnutzung, gemessen mit dem EQ-5D-5L-Fragebogen bei Erwachsenen (a) und Kindern (b) mit MPS IVA.

Abkürzungen: HRQoL = krankheitsbedingte Lebensqualität (Health-Related Quality of Life); MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA. **Quelle:** Hendriksz *et al.* 2014 [90]

Sowohl Erwachsene als auch Kinder, die ihren Rollstuhl immer benutzten, berichteten über statistisch signifikant niedrigere HRQoL als diejenigen, die ihren Rollstuhl nur bei Bedarf benutzten (0,057 vs. 0,582 Erwachsene und -0,180 vs. 0,664 für Kinder, beide $p = 0,0007$) (siehe Abbildung 3-10 a und b). Dabei sind die sehr niedrigen HRQoL-Werte der Patienten, welche immer einen Rollstuhl benutzen hervorzuheben. Die Erwachsenen liegen mit einem HRQoL von 0,057 nur sehr knapp über der als „Tod“ definierten Schwelle von 0, während die Kinder mit -0,180 sogar unter dieser Schwelle liegen [90].

Die Benutzung eines Rollstuhls wirkt sich auf die Fähigkeit zur Selbstversorgung aus. Die durchschnittliche Pflegezeit für Patienten mit Rollstuhlnutzung lag mit 13,8 Stunden pro Wochentag deutlich höher als für Patienten, die keinen Rollstuhl benutzen mit 1,3 Stunden oder Patienten, die einen Rollstuhl nur bei Bedarf benutzen mit 3,9 Stunden [90]. Dies zeigt sich auch in der Erwerbsfähigkeit. Während ausschließlich alle arbeitslosen Patienten einen Rollstuhl nutzten, waren es nur 67 % der Erwerbstätigen [90]. Die erwerbstätigen Patienten hatten eine signifikant bessere HRQoL als arbeitslose Patienten (0,640 vs. 0,275, $p = 0,007$) [90].

Gelenkschmerzen traten bei 74 % der erwachsenen Patienten und bei 65 % der Patienten im Kindesalter auf und stehen ebenfalls in Zusammenhang mit der Rollstuhlnutzung. Patienten ohne Rollstuhlnutzung hatten generell mildere Schmerzen, während Patienten mit ständiger Rollstuhlnutzung in der Regel weniger Schmerzen hatten als Patienten mit gelegentlicher Rollstuhlnutzung. Das gleiche Muster lässt sich bei den Auswirkungen der Rollstuhlnutzung auf die Müdigkeit bzw. das Energieniveau erkennen. Eine bessere Mobilität ging mit mehr Müdigkeit einher [90]. Durch die Erhaltung der Funktionsfähigkeit und Mobilität in Verbindung mit einer besseren Schmerzbehandlung kann die Lebensqualität verbessert werden [90].

Verbesserung der Lebensqualität unter Behandlung mit Elosulfase alfa

Seit der Zulassung von Elosulfase alfa, zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei behandelten Patienten (siehe auch Modul 4) [6, 10, 12, 91]. Die Patienten der Verlängerungsstudie MOR-005 zeigen 1 und 2 Jahre nach Behandlungsbeginn eine anhaltende signifikante Verbesserung (entspricht einer Verringerung) der mittleren LS-Werte im Mobilitäts- und Selbstversorgungsbereich im Vergleich zum Ausgangswert [91]. In Abbildung 3-11 a ist die Verbesserung der Patienten in der MOR-005 im Vergleich zum natürlichen Verlauf anhand von Patienten aus der MOR-001 Studie dargestellt. Abbildung 3-11 b zeigt die Items in den einzelnen Domänen des MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ), in denen sich die meisten Patienten verbessert haben. Bei dem Fragebogen MPS HAQ handelt es sich um ein patientenberichtetes Instrument mit 52 Items zur Messung der Funktions- und Leistungsfähigkeit bei Kindern und Erwachsenen mit Mukopolysaccharidose [91].

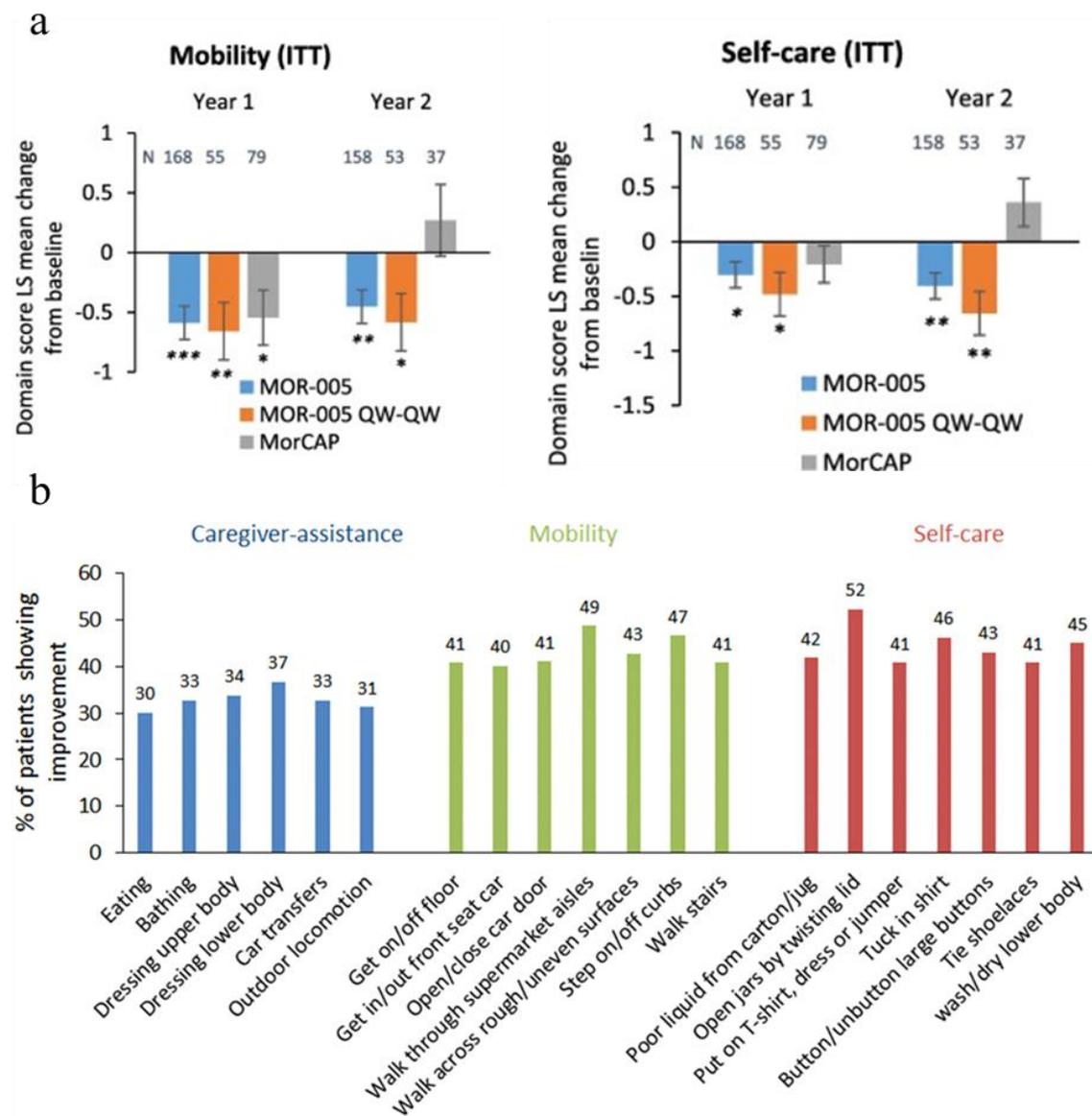


Abbildung 3-11: Mittlere Veränderung der MPS HAQ Domain Scores unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zum Ausgangswert

a: Dargestellt sind die Veränderungen im LS mean der MPS HAQ Domain Scores Mobilität und Selbstversorgung gegenüber dem Ausgangswert nach 1 und 2 Jahren nach Behandlungsbeginn mit Elosulfase alfa. Die gesamte ITT der MOR-005 wird getrennt von der MOR-005 QW-QW-Population gezeigt, welche seit Behandlungsbeginn die zugelassene Dosierung erhalten hat. Zusätzlich werden die Patienten der MOR-001 Studie als natürliche Verlaufskontrolle präsentiert. Die Signifikanz gegenüber dem Ausgangswert wird wie folgt definiert: * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar. **b:** Dargestellt ist der Prozentsatz der MPS IVA-Patienten, die eine Verbesserung in den einzelnen MPS HAQ-Items zeigen.

Abkürzungen: ITT = Intent-to-treat Population; MOR-001 = Morquio A Programm zur klinischen Bewertung (Morquio A Clinical Assessment Program, MorCAP); MPS = Mukopolysaccharidose; MPS HAQ = MPS Health Assessment Questionnaire. **Quelle:** Modifiziert nach Hendriksz *et al.* 2018 [91]

Die Verbesserung der Lebensqualität von MPS IVA-Patienten durch die Behandlung mit Elosulfase alfa wurde auch in weiteren, nicht vergleichenden Studien bestätigt [10, 12, 53]. Unter anderem im Managed Access Agreement (MAA) des nationalen Institut für Gesundheit und Pflege in Großbritannien (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) wurde die Veränderung der Lebensqualität unter Elosulfase alfa Behandlung untersucht. Die Daten zur Lebensqualität zeigten innerhalb des Beobachtungszeitraums von ca. 5 Jahren Verbesserungen in den Kategorien Mobilität, Selbstfürsorge und Unterstützung durch Pflegekräfte des MPS HAQ, eine relativ stabile Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L-Fragebogens und einige Verbesserungen im Auftreten von Schmerzen [12].

Fazit zur Lebensqualität bei MPS IVA-Patienten

Insgesamt sind die multisystemischen klinischen Manifestationen nicht nur mit zunehmender Behinderung und eingeschränkter Mobilität verbunden, sondern verursachen bei den meisten Patienten auch Schmerzen und Ermüdung. Entsprechend weisen Patienten mit MPS IVA eine reduzierte HRQoL auf, insbesondere, wenn sie auf einen Rollstuhl angewiesen sind. Die reduzierte HRQoL begründete sich in den dargestellten Studien 2014 insbesondere durch die verringerte Mobilität [10, 75, 90].

Die Lebensqualität von Patienten mit MPS IVA nimmt mit fortschreitendem Krankheitsprozess ab. Die Patienten werden zunehmend pflegebedürftig, da sich das Sehvermögen, das Hörvermögen, die Atem- und Herzfunktion, die Muskelkraft und die Ausdauer verschlechtern, wodurch die alltäglichen Aufgaben immer schwieriger zu bewältigen sind. Letztlich nimmt die Lebensqualität der Patienten ohne Behandlung mit fortschreitender Erkrankung kontinuierlich ab [75, 92]. Durch die Behandlung der Patienten, kann ihre Lebensqualität verbessert und langfristig stabil gehalten werden (siehe auch Modul 4) [10].

3.2.1.5 Charakterisierung der Zielpopulation

Elosulfase alfa (Vimizim®) ist ohne Einschränkungen zur Behandlung der MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen zugelassen [93]. Sobald die Diagnose MPS IVA gestellt wurde, wird der Einsatz von Elosulfase alfa, unabhängig von der Ausprägung der Erkrankung, klar für alle Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 3.2.2) [14-17].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Behandlungsoptionen

Nach wie vor gibt es keine vollständige Heilung für Patienten mit MPS IVA [14, 25]. Bei der Behandlung ist die Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa, die den zugrunde liegenden Enzymmangel behandelt, von Interventionen zur Kontrolle der Symptome zu unterscheiden [14, 25]. Dazu gehören:

- Chirurgische Eingriffe (z.B. Extremitäten, Wirbelsäule, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde [HNO])
- Behandlung der Atemwegs- und Schlafstörungen (z.B. CPAP-Behandlung [continuous positive airway pressure], Monitoring der Atemfunktion)
- Physiotherapie
- Schmerz- und Antibiotikatherapie [14, 25]

Insbesondere chirurgische Eingriffe sind häufig notwendig, um die Auswirkungen des Enzymmangels bei MPS IVA symptomatisch zu behandeln. In der MOR-001 Studie wurde bei mehr als 70 % der Patienten über 5 Jahren bereits mindestens ein chirurgischer Eingriff durchgeführt [7, 14]. Dazu gehören unter anderem das Einsetzen eines Paukenröhrchens zur Behandlung von Infektionen im Ohr oder Adenotomie, bzw. Tonsillektomie (Teil-/Entfernung der Rachen-/ Gaumenmandeln), aber auch orthopädische Eingriffe, wie die Osteotomie (Operationsverfahren, bei dem ein oder mehrere Knochen zur anschließenden Korrektur gezielt durchtrennt werden) oder Operationen an der Wirbelsäule (siehe Abbildung 3-12) [7].

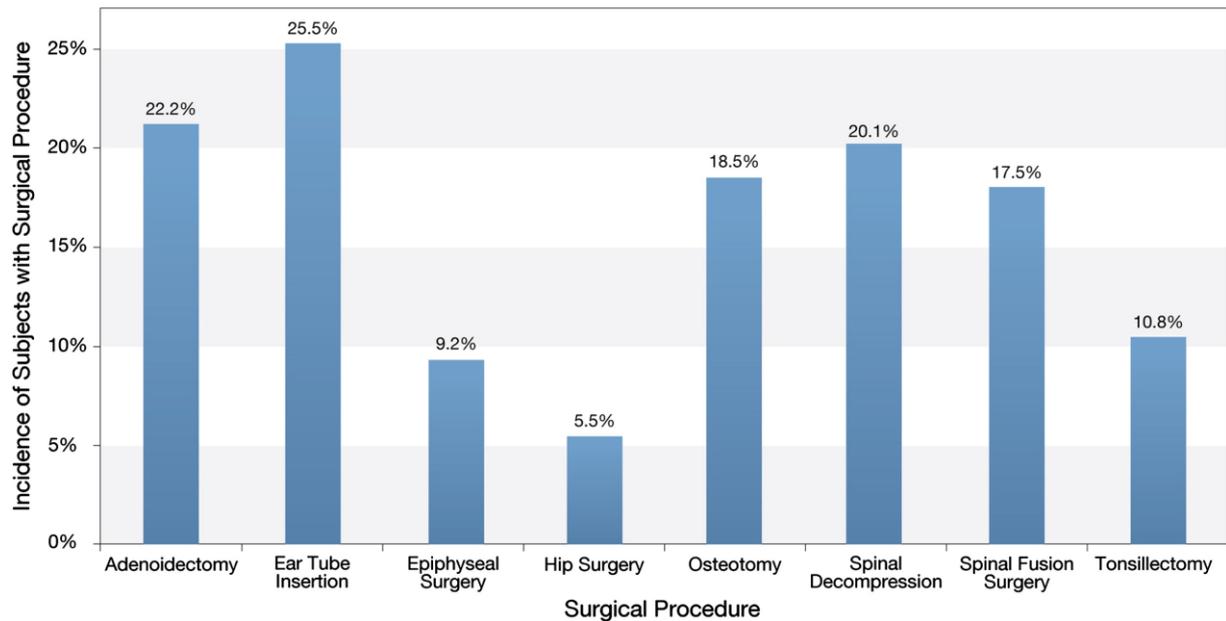


Abbildung 3-12: Inzidenz ausgewählter chirurgischer Eingriffe in der MOR-001 Studie

Quelle: Harmatz *et al.* 2013 [7]

Andere Therapien, wie Gentherapie, niedermolekulare Therapie und andere entzündungshemmende Wirkstoffe zur Behandlung von MPS IVA befinden sich noch in der Entwicklung [14, 25]. Zudem existieren einzelne Fallstudien zum Einsatz einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT, hematopoietic stem cell therapy) zur Behandlung von MPS IVA [44, 94-97]. Die Leitlinien geben aufgrund des Mangels an Evidenz und der anerkannten Risiken einer Transplantation an, dass der Einsatz der HSCT bei MPS IVA-Patienten nicht als Therapieempfehlung in Frage kommt. Entsprechend ist die Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa die einzig kausale Therapieoption [14, 16].

Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa

Um die Akkumulation der GAGs und die damit einhergehenden körperlichen Beeinträchtigungen zu verhindern, steht mit Elosulfase alfa (Vimizim®) eine Enzyersatztherapie zur Verfügung. Elosulfase alfa ist eine rekombinante Form der humanen GALNS (rhGALNS) und ist in seiner enzymatischen Aktivität und Sequenz identisch zur nativen, humanen GALNS [2, 93].

Elosulfase alfa ist die einzige krankheitsspezifische Behandlung, die für Patienten mit MPS IVA zugelassen ist und in klinischen Studien validiert wurde [2, 14, 93]. In allen relevanten Leitlinien wird ausdrücklich die Behandlung mit Elosulfase alfa für Patienten mit MPS IVA empfohlen, sobald eine Diagnose gestellt wurde [14-17].

Das NICE bewertete zuletzt 2022 die vorliegende Evidenz zu Elosulfase alfa aus klinischen Studien, Daten aus dem MAA des NICE und Feedback aus Erfahrungen von Patienten und Betreuern [15]. Das NICE führt MAAs durch, wenn bei Markteinführung Unsicherheiten

bestehen, welche mit zusätzlichen Daten behoben werden können [98]. Im MAA für Elosulfase alfa wurden 55 MPS IVA-Patienten zwischen 2015 und 2019 regelmäßig untersucht. Zu den klinischen Endpunkten gehörten die Analyse von Keratansulfat im Urin (uKS), das Gewicht, die Ausdauer anhand des 6MWT, die Lungenfunktion (FVC und FEV1) und die Lebensqualität [12]. Unter Elosulfase alfa stieg die mittlere Distanz im 6MWT von 217 m zu Studienbeginn auf 244 m nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,9 Jahren. Dabei wurde die Verbesserung oder Stabilisierung unabhängig vom Alter zu Beginn der Behandlung oder der Dauer der Behandlung beobachtet. Die mittlere FEV1 betrug 0,78 l zu Studienbeginn und 0,88 l nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren. Die Daten zur Lebensqualität zeigten im Laufe der Zeit insgesamt Verbesserungen in den Kategorien Mobilität, Selbstfürsorge und Unterstützung durch Pflegekräfte im MPS HAQ, eine relativ stabile Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L-Fragebogens und einige Verbesserungen im Auftreten von Schmerzen [12].

Die Untersuchung der Patienten im MAA zeigte, dass die Vorteile durch die Behandlung mit Elosulfase alfa in dem Beobachtungszeitraum sowohl bei den klinischen Symptomen als auch in der Lebensqualität erkennbar waren [12, 98]. In Kombination mit den klinischen Studien und Erfahrungen von Patienten und Betreuern deutet dies darauf hin, dass MPS IVA unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zur Therapie ohne Elosulfase alfa wahrscheinlich langsamer fortschreitet. Dem folgend werden die Vorteile von Elosulfase alfa für die Gesundheit und die Lebensqualität durch das NICE als erheblich eingeschätzt, weshalb dieses auch Elosulfase alfa im Rahmen seiner Marktzulassung als Option zur Behandlung von MPS IVA bei Patienten jeden Alters empfiehlt [15].

Die Untersuchungen des NICE bestätigen die Ergebnisse der klinischen Studien. In der randomisierten kontrollierten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie MOR-004 zeigten Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa eine signifikante Verbesserung der Ausdauer (gemessen mittels 6MWT), was mit einer signifikanten Verringerung des uKS einherging. Dies konnte in der Verlängerungsstudie MOR-005 bestätigt werden. Zudem konnten im Vergleich der Verlängerungsstudie mit einer natürlichen Verlaufskontrolle mit Patienten aus der Studie MOR-001 eine signifikante Verbesserung der Ausdauer gezeigt werden (siehe Modul 4) [36, 37, 60, 65, 66, 90, 91]. Weitere, nicht vergleichende Studien bestätigen zudem die positiven Auswirkungen einer Behandlung mit Elosulfase alfa auf die Lebensqualität [10, 12, 53], die Ausdauer [10, 12, 53, 61], die respiratorische Funktion [65] und die Schmerzen [10]. Auch eine Reduktion der uKS wurde in weiteren, nicht vergleichenden Studien nachgewiesen [12, 61, 67, 99, 100].

Die Evidenz für die Auswirkungen von Elosulfase alfa auf skelettale Veränderungen ist derzeit begrenzt und weitere Forschung ist erforderlich [14]. Hier ist zu beachten, dass laut klinischen Experten, bereits entstandene, irreversible Schäden vor der Behandlung mit Elosulfase alfa nicht rückgängig gemacht werden können. Es stellt bei MPS IVA-Patienten bereits einen Behandlungserfolg dar, wenn sich der Zustand der Patienten im Verlauf nicht weiter verschlechtert, sondern stabilisiert wird [3, 56]. Daraus leitet sich ab, dass eine frühestmögliche

Behandlung für Patienten essenziell ist, um das Auftreten irreversibler Schäden zu verzögern bzw. zu verhindern.

Die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit wurde in der MARS-Studie untersucht. Bis Februar 2021 waren 381 MPS IVA-Patienten aus 17 Ländern im MARS-Register gemeldet, wovon 323 mit einer mittleren (SD) Exposition von 5,5 (2,8) Jahren mit Elosulfase alfa behandelt wurden [13]. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren blieb die Gehstrecke im 6MWT stabil (mittlere Veränderung: -6,1 m; 95 % KI [-27,6; 15,5]; n = 131). Das FEV1 nahm bei Probanden zu, die bei Beginn der Therapie mit Elosulfase alfa jünger als 18 Jahre alt waren (mittlere Veränderung: +0,3 l; 95 % KI [0,1; 0,4]; mittlere Nachbeobachtungszeit: ~6 Jahre; n = 82) und war bei Probanden, die älter als 18 Jahre waren, stabil (mittlere Veränderung: 0,0 l; 95 % KI [-0,0, 0,1]; mittlere Nachbeobachtungszeit: 4,6 Jahre; n = 38). Außerdem sank das uKS bei behandelten Patienten um -52,5 % (95% KI: [-57,5 %; -47,4 %]; n = 115). Zudem wurde mit der langfristigen Beobachtung ein akzeptables Sicherheitsprofil festgestellt. Insgesamt erlitten 148 (47,1 %) der mit Elosulfase alfa behandelten Probanden ≥ 1 unerwünschtes Ereignis (UE) und 110 Probanden (35 %) berichteten über ≥ 1 schwerwiegende UE (SUE) [13].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Elosulfase alfa

Neben Elosulfase alfa existiert kein zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung von MPS IVA. In allen relevanten Leitlinien wird ausdrücklich die Behandlung mit Elosulfase alfa für Patienten mit MPS IVA empfohlen [14-17]. Der G-BA hat einen geringen Zusatznutzen in den bereits durchgeführten Verfahren zur Nutzenbewertung im Jahr 2014 und 2018 für Elosulfase alfa festgestellt [101, 102]. Elosulfase alfa ist der alternativlose Behandlungsstandard in der Indikation MPS IVA. Der therapeutische Bedarf in Deutschland wird seit der Zulassung durch die Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa in Kombination mit der Kontrolle der Symptome bestmöglich gedeckt. Dies wird auch durch klinische Experten aus Deutschland bestätigt [56].

Politei *et al.* (2021) untersuchten die Auswirkung einer Behandlungsunterbrechung von Elosulfase alfa bei 18 MPS IVA-Patienten [103]. Die Behandlung wurde im Mittel für 8,6 Monate (Spanne 1 – 24 Monate) unterbrochen. Während dieser Zeit verschlechterten sich bei 83 % der Patienten mindestens ein vordefinierter klinischer Parameter. Die Parameter, die durch das Absetzen am stärksten beeinträchtigt wurden waren GAGs im Urin, Schmerzen und Indikationen für eine notwendige Operation. Die Patienten benötigten vermehrt schmerzstillende Medikationen und es wurden mehr Ereignisse beobachtet, welche einen chirurgischen Eingriff nötig machten. Zusätzlich wurden von den Ärzten Auswirkungen vermehrt beobachtet, welche nicht vordefiniert werden. Dazu gehören Hörverlust (33 %), skelettale Veränderungen (22 %), Verschlechterungen der Gehfähigkeit (22 %) und Verschlechterungen des Sehvermögens (17 %) [103]. Die Verschlechterung dieser wichtigen Krankheitsparameter legt jedoch nahe, dass ein Abbruch der Behandlung vermieden werden sollte, um die Erkrankung so stabil wie möglich zu halten und die Lebenserwartung und Lebensqualität dieser Patienten zu optimieren [103]. Die Patientenzahl der Studie ist gering, veranschaulicht jedoch, wie wichtig die Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa in der

Behandlung von MPS IVA ist und wie die Behandlungsrealität ohne Elosulfase alfa aussehen würde.

Diese zentrale Rolle in der Behandlungsrealität zeigt auch die hohe Therapie-Compliance innerhalb der MARS-Studie. Bis Februar 2023 wurden 355 MPS IVA-Patienten mit Elosulfase alfa behandelt [50]. Die durchschnittliche Behandlungsdauer (SD) lag zu diesem Zeitpunkt bei 6,6 (3,25) Jahren. Der Patient mit der längsten Behandlungsdauer wird seit 14 Jahren therapiert. Die durchschnittliche Therapie-Compliance gemessen an der Anzahl verpasster Infusionen lag bei 98,9 %, 95,5 % der Patienten verpassten weniger als 20 % der Infusionen [50]. Es gab 136 Patienten (38,3 %), welche die Behandlung kurzfristig unterbrachen. Gründe dafür lagen unter anderem im Wunsch der Patienten, in der COVID-19-Pandemie oder in finanziellen Gründen. Die Behandlung wurde allerdings von allen Patienten wieder aufgenommen [50]. Die langfristige und konsequente Anwendung der Therapie macht deutlich, dass Elosulfase alfa sowohl von Patienten als auch von Ärzten als wirksame Standardtherapie anerkannt wird.

Fazit

Es handelt sich bei MPS IVA um eine progressive, multisystemische und lebensbedrohliche Erkrankung. Betroffene Patienten weisen eine große phänotypische Heterogenität auf, aber letztendlich entwickeln sich bei allen Patienten lebensbedrohliche Symptome, die unbehandelt zu einer vorzeitigen Mortalität führen. Das durchschnittliche Sterbealter von MPS IVA-Patienten wurde je nach Versorgungskontext in verschiedenen Studien zwischen etwa 20 und 30 Jahren beobachtet. Die Erkrankung kann bisher nicht geheilt werden, weshalb das Verhindern des Fortschreitens der Erkrankung das größte Ziel in der Indikation darstellt [3, 4, 12, 13, 40, 50, 56].

Durch den Mangel der GALNS sammeln sich bei MPS IVA die körpereigenen GAGs übermäßig an und werden in verschiedenen Organen und Geweben abgelagert. Diese Akkumulation verursacht eine Vielzahl an chronischen Symptomen, die neben der verringerten Lebenserwartung auch eine verringerte körperliche Funktionalität und Mobilität, eingeschränkte Ausdauer und verminderte Lebensqualität nach sich ziehen. Elosulfase alfa übernimmt die Funktion der fehlenden GALNS und kann dadurch die Fortschreitung der Erkrankung verlangsamen [1, 3, 6, 18, 93]. Die für Elosulfase alfa nachgewiesenen signifikanten Effekte hinsichtlich der Verbesserung der Ausdauer und der Mobilität zeigen für die gesamte Population der MPS IVA-Patienten positive Therapieeffekte, die über die Zeit der Behandlung anhalten [13, 36, 37, 60, 65, 66, 91] (siehe Modul 4). Gegenüber der Alternative, die betroffenen Patienten nicht bzw. nur supportiv zu behandeln, resultieren beträchtliche patientenrelevante Vorteile.

Elosulfase alfa wird seit der Zulassung im Jahr 2014 standardmäßig eingesetzt, wodurch den Patienten und Ärzten bereits langjährige Erfahrung vorliegt. Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit wurde außerdem in der MARS-Studie demonstriert [13]. Dem folgend werden die Vorteile von Elosulfase alfa für die Gesundheit und die Lebensqualität flächendeckend durch Experten im Anwendungsgebiet, relevanten Leitlinien und dem NICE als erheblich

eingeschätzt und empfohlen [14-17]. Elosulfase alfa ist in Kombination mit der Kontrolle der Symptome mittels Begleitmedikation, Physiotherapie und Operationen der Behandlungsstandard für Patienten mit MPS IVA.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in früheren Beschlüssen (2014/2018)

Die Anzahl der MPS IVA-Patienten wurde bereits in den beiden vorherigen Nutzenbewertungen aus den Jahren 2014 und 2018 vom G-BA bestimmt. Im Jahr 2014 wurde eine Anzahl von „ca. 15 bis 95 Patienten“ beschlossen und im Jahr 2018 eine Anzahl von „ca. 20 bis 100 Patienten“ [101, 102]. Dabei wurde in beiden Bewertungen gleich vorgegangen. Im Folgenden ist das Vorgehen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bestimmung der Patientenzahl im Jahr 2018 dargestellt [104]:

Tabelle 3-1: Vorgehen des IQWiG zur Bestimmung der Zielpopulation im Jahr 2017/18

Schritt	Beschreibung	Anzahl
1	Kumulative Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner [105]	0,38
2	Durchschnittliche Geburtenzahl in Deutschland (1993-2017) [104]	725.809
3	Durchschnittliche Lebenserwartung [43]	25,3
4	Prävalenz pro 100.000 Einwohner 2017 [104]	0,085
	SD Lebenserwartung [43]	17,43
	Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung 2017 [104]	86,1 %
	Anzahl der MPS IVA-Patienten in der GKV 2018 [102]	20 – 100
<p>Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA; SD = Standardabweichung (Standard deviation)</p> <p>Quelle: IQWiG Nutzenbewertung zu Elosulfase alfa 2017 [104]; G-BA Beschluss zu Elosulfase alfa 2018 [102]</p>		

Schritt 1

Da zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine aktuellen Informationen zur tatsächlichen Anzahl an Patienten mit MPS IVA in Deutschland vorlagen, wurden die internationalen epidemiologischen Studien bis 2017 herangezogen und dabei eine Studie mit MPS IVA-Patienten aus Deutschland identifiziert [106, 107]. Die Studie von Bähler *et al.* (2005) berichtet kumulative Inzidenzraten für MPS IVA in Deutschland, die sich auf den Zeitraum von 1980 bis 1995 beziehen [105]. Das IQWiG räumt ein, dass die Erhebung von Bähler *et al.* (2005) zur Ermittlung der Inzidenz der MPS IVA in Deutschland, zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung, vor mehr als 20 Jahren endete. Mögliche Veränderungen der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland seit dem Jahr 1995 wurden somit nicht berücksichtigt. Da es sich allerdings, um die einzig verfügbaren Daten handelt, wurde die kumulative Inzidenzrate (ermittelt als absolute Anzahl der von MPS IVA betroffenen 51 Patienten dividiert durch die absolute Anzahl an Geburten während des Beobachtungszeitraums, der von 1980 bis 1995 reichte) von 0,38 Fällen mit MPS IVA je 100.000 Geburten aus der Publikation von Bähler *et al.* (2005) verwendet [104, 105].

Schritt 2

Um dies zu aktualisieren wurde die durchschnittliche Anzahl der Geburten pro Jahr in Deutschland der Jahre 1993 bis 2017 (725.809) angenommen [104].

Schritt 3

Aus der Inzidenz kann die Prävalenz einer seltenen Erkrankung geschätzt werden, sofern die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten der spezifischen Erkrankung bekannt ist. Die Angaben zur Mortalität von Patientinnen und Patienten mit MPS IVA wurde einer Studie aus Großbritannien, die einen Zeitraum von 35 Jahren beobachtete, entnommen [43]. Die Auswertung von 27 Todesbescheinigungen von Patientinnen und Patienten mit MPS IVA für den Zeitraum von 1975 bis 2010 ergab ein durchschnittliches Sterbealter von 25,3 Jahren für diese Patientengruppe [43, 104].

Schritt 4

Ausgehend von der kumulativen Inzidenzrate (Schritt 1) und der durchschnittlichen Lebenserwartung (Schritt 3) wurde für das Jahr 2017 eine Prävalenzrate in Höhe von 0,085/100.000, bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands, ermittelt. Auf Basis der geschätzten Prävalenzrate wurde zusammen mit einem GKV-Anteil von 86,1 % die absolute Zahl der gesetzlich krankenversicherten Patienten mit MPS IVA in Deutschland berechnet. Es wurde darauf hingewiesen, dass die kumulative Inzidenzrate (Schritt 1), die Geburtenrate (Schritt 2) und die durchschnittliche Lebenserwartung (Schritt 3) mit Unsicherheiten behaftet sind. Als Unsicherheitsspanne wurde vom IQWiG die im Zuge der Prävalenzschätzung der für Großbritannien berechnete Mittelwert der durchschnittlichen Lebenserwartung Betroffener (25,3 Jahre) einschließlich dem Abstand einer einfachen Standardabweichung (17,43 Jahre) zugrunde gelegt [43]. So ergab sich im Jahr 2018 eine Anzahl der MPS IVA-Patienten in der GKV-Zielpopulation von 19 bis 101 [104].

Auf Basis dieses Ergebnisses wurde die GKV-Zielpopulation von 20 bis 100 Patienten durch den G-BA im Jahr 2018 festgelegt. In der Nutzenbewertung im Jahr 2014 wurde analog vorgegangen. Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der Neugeborenen ergab sich dort eine etwas niedrigere Anzahl an Patienten [101, 102].

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung 2025

Informationen zur Inzidenz und Prävalenz wurden international in einigen Ländern bzw. Regionen erhoben. Daraus ergibt sich ein heterogenes Bild mit unterschiedlichen Prävalenzraten, die je nach Region deutlich voneinander abweichen [106-109]. Dies kann unter anderem auch daran liegen, dass MPS IVA gehäuft bei Familien mit Blutsverwandtschaft der Eltern auftritt [110-113].

Da die epidemiologischen Studien bis 2017 bis auf die deutsche Studie von Böhner *et al.* 2005 keine Rolle in der Bestimmung der Patientenzahlen ausmachen, wird hier auf die erneute Darstellung verzichtet.

Um neuere Studien nach der letzten Nutzenbewertung zu identifizieren, wurde eine Handrecherche in MEDLINE und Embase durchgeführt. Dabei wurde nach den Begriffen „MPS IVA“ und „Morquio A“ in Kombination mit den Begriffen „Incidence“, „Prevalence“ oder „Epidemiology“ gesucht. Die Suche nach epidemiologischen Studien nach 2017 wurde am 6. Februar 2025 durchgeführt. Die identifizierten Studien werden in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Epidemiologische Studien zu MPS IVA nach 2017

Studie	Land	Jahr	Inzidenz (pro 100.000 Geburten)	MPS-Typ
Lin <i>et al.</i> 2024 [114]	Taiwan	2019-2023	3,4	IVA
Chuang <i>et al.</i> 2021 [115]	Taiwan	2015-2021	4,13	IVA
Puckett <i>et al.</i> 2021 [116]	Vereinigte Staaten	1995-2015	0,14	IVA
Federhen <i>et al.</i> 2020 [117]	Brasilien	1994-2015	0,13	IVA

Abkürzungen: MPS = Mukopolysaccharidose

Die identifizierten Studien nach 2017 unterstreichen die regionalen Unterschiede der Inzidenz der MPS IVA-Patienten. Es wurden keine neuen Studien zur Anzahl der MPS IVA-Patienten in Deutschland veröffentlicht. Die Populationen der identifizierten Studien lassen sich aufgrund der Patientenpopulationen und des Versorgungskontextes nicht auf Deutschland übertragen (siehe Tabelle 3-2).

Da keine neueren Informationen zur Inzidenz in Deutschland identifiziert werden konnten, stützt sich die Bestimmung der Prävalenz, analog zum Vorgehen des IQWiGs, auf die ermittelte Inzidenz von Bähler *et al.* 2005. Die kumulative Inzidenzrate wurde als absolute Anzahl der Patienten dividiert durch die absolute Anzahl an Geburten während der Studienperiode bestimmt. Die kumulative Inzidenz in Deutschland beträgt nach der Erhebung von Bähler *et al.* (2005) 0,38 pro 100.000 Geburten [105].

Nach wie vor existieren bezogen auf die Lebenserwartung der MPS IVA-Patienten keine Daten aus Deutschland. In der letzten Nutzenbewertung wurde deshalb die Mortalitätsrate aus einer britischen Studie herangezogen [43]. Lavery und Hendriksz untersuchten 2014 die Mortalität von MPS IVA-Patienten im Zeitraum zwischen 1975 und 2010 in Großbritannien. Hierbei ist zu beachten, dass die Erhebung der Mortalität vor dem Einsatz der Enzyersatztherapie stattgefunden hat. Aufgrund der MARS-Studie liegen heute auch aktuellere Zahlen vor. Dem jährlichen Bericht aus dem Jahr 2023 sind 18 Todesfälle von 419 Patienten seit Studienbeginn zu entnehmen, wovon bis auf drei Patienten alle mit Enzyersatztherapie behandelt wurden. Die Patienten starben in einem durchschnittlichen Alter (SD) von 29,84 (12,72) Jahren [50]. Das deutet auf eine erhöhte durchschnittliche Lebenserwartung hin. Konkrete Werte lassen sich jedoch zu diesem Zeitpunkt noch nicht ableiten. In Ermangelung anderer vorliegender Werte wird im Folgenden eine durchschnittliche Lebenserwartung (SD) von 29,84 (12,72) Jahren verwendet [49].

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers lagen noch keine vollständigen Daten für das Jahr 2024 vor, weshalb die Patientenzahl im Folgenden für das Jahr 2023 berechnet wird [118-120]. Die Geburtenrate in Deutschland ist in den letzten Jahren leicht gesunken und wird für die nächsten Jahre als annähernd konstant angenommen [120]. In der letzten Nutzenbewertung wurde die durchschnittliche Geburtenrate der letzten 25 Jahre zur Abschätzung der Prävalenz verwendet [104]. Aufgrund der angenommenen Lebenserwartung (SD) von 29,84 (12,72) Jahren wird nun die durchschnittliche Geburtenrate der letzten 30 Jahre zur Berechnung verwendet. Die durchschnittliche Geburtenrate von 1993 bis 2023 in Deutschland liegt bei 735.909 [49].

Auf Basis der Inzidenz von 0,38 / 100.000 Lebendgeburten und der durchschnittlichen Geburtenzahl der letzten 30 Jahre, müssten in Deutschland etwa 83 (48 – 119) Patienten mit MPS IVA leben. Dies entspricht einem Anteil in der GKV-Zielpopulation von 74 (43 – 106) Patienten. Zum Stichtag 31.12.2023 wurde die deutsche Bevölkerung mit 83.456.045 Personen berichtet [118]. Daraus ergibt sich eine geschätzte Prävalenz der MPS IVA-Patienten in Deutschland von 0,10 / 100.000 bezogen auf die Gesamtbevölkerung [49].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Elosulfase alfa	80 (76 – 83)	71 (68 – 74)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Inzidenz und Prävalenz seltener genetischer Erkrankungen sind neben der Erhebungsmethode mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet, da sich Faktoren wie die Diagnosestellung, die Datenerfassung, die Behandlung und aufgrund des medizinischen Fortschritts die Lebenswartung der betroffenen Population verändern können. Zudem kommen bestimmte genetische Erkrankungen in einzelnen ethnischen Gruppen häufiger vor als in anderen, so dass sich Bevölkerungsveränderungen aufgrund von Migration ebenfalls in der Verteilung seltener Erkrankungen niederschlagen können. Bähler *et al.* (2005) stellen beispielsweise fest, dass die Inzidenz von MPS IVA in der türkischstämmigen Bevölkerung höher liegt als in anderen

Bevölkerungsteilen Deutschlands [105]. Außerdem besteht nach wie vor große Unsicherheit, da mögliche Veränderungen der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland seit dem Jahr 1999 nicht berücksichtigt werden.

Aus den benannten Gründen werden zusätzlich zwei weitere Methoden herangezogen, um die korrekte Patientenzahl zu ermitteln und die Unsicherheitsspanne zu verringern. Neben der, im vorangestellten Abschnitt beschriebenen, Methodik auf Basis der Inzidenz und Lebenserwartung, werden außerdem die Angabe der Patientenzahl des Bundesamts für Soziale Sicherung sowie eine Schätzung der Patientenzahlen auf Basis des tatsächlichen Umsatzes von 30 Millionen Euro und einer durchschnittlichen Dosis basierend auf dem mittleren Körpergewicht von 24,5 kg herangezogen. In den Abschnitten 1 bis 3 dieses Kapitels werden die Datenquellen detailliert beschrieben.

Tabelle 3-4: Herleitung der MPS IVA-Patienten in der Zielpopulation

Schritt	Beschreibung	Anzahl
GKV-Patienten in der Zielpopulation		
1	Annäherung anhand von Inzidenz und Lebenserwartung (Unsicherheitsspanne)	74 (43 – 106)
2	Annäherung anhand der Hochrechnung der Daten des Risikostrukturausgleichs	68
3	Annäherung anhand der Jahrestherapiekosten (Unsicherheitsspanne)	72 (48 – 144)
4	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	71
	Unsicherheitsspanne	68 - 74
Patienten in der Zielpopulation		
5	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	80
	Unsicherheitsspanne	76 - 83
Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA; SD = Standardabweichung (Standard deviation) Quelle: Zusatzanalysen Modul 3 [49]		

Auf Basis der drei Methoden ergibt sich für das Jahr 2024 eine Anzahl von **71 GKV-Patienten in der Zielpopulation**. Die Unsicherheitsspanne von 65 – 74 Patienten ergibt sich aus dem niedrigsten und höchsten Ergebnis der einzelnen Annäherungen (siehe Tabelle 3-3) [49]. Da sich die Patientenzahl aller drei Methoden bereits auf die Patienten in der GKV bezieht, wurde mittels des Anteils der Patienten in der GKV an der Gesamtbevölkerung im Jahr 2023 (88,98 %) [119] die Gesamtzahl der Zielpopulation bestimmt. So ergibt sich eine Anzahl von 80 (Spanne 76 – 83) MPS IVA-Patienten in der Zielpopulation [49].

Vergleicht man die ermittelte mittlere Anzahl der Patienten aller drei Methoden, liegen diese in einer sehr ähnlichen Größenordnung (68 – 74), obwohl ganz unterschiedliche Datengrundlagen verwendet wurden. Demnach ist davon auszugehen, dass die ermittelte Patientenzahl, trotz der bestehenden Unsicherheiten, der tatsächlichen Anzahl den MPS IVA-Patienten in Deutschland entspricht, insbesondere unter Einbezug der Unsicherheitsspanne.

Die ermittelte Anzahl der Zielpopulation für 2024 liegt genau im mittleren Bereich, der durch den G-BA festgelegten Spanne von 20 – 100 Patienten und wird damit bestätigt. Aufgrund neuer Datenquellen kann die Unsicherheitspanne jedoch in dieser Neubewertung enger gefasst werden.

1. Methode auf Basis von Inzidenz und Lebenserwartung

Die Anzahl der MPS IVA-Patienten in Deutschland kann basierend auf der Inzidenz von 0,38 (siehe Abschnitt 3.2.3), der durchschnittlichen Geburtenzahl der letzten 30 Jahre von 735.909 und einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 29,84 Jahren ermittelt werden (siehe Abschnitt 3.2.3 und Tabelle 3-5) [49]. Dies entspricht den Vorgehen des IQWiG in der letzten Nutzenbewertung 2017. Analog wird die Ober- und Untergrenze mittels der SD der Lebenserwartung bestimmt [104]. Somit ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 83 MPS IVA-Patienten in Deutschland mit einer Spanne von 48 – 119 Patienten (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Bestimmung der Zielpopulation auf Basis von Inzidenz und Lebenserwartung.

Schritt	Beschreibung	Anzahl
1	Durchschnittliche Geburtenzahl in Deutschland (1993-2023) [120]	735.909
	Kumulative Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner [105]	0,38
	Durchschnittliche Lebenserwartung (SD) [49, 50]	29,84 (12,72)
	Gesamtzahl der MPS IVA-Patienten in Deutschland 2023 (\pm SD) [49]	83 (48 – 119)
2	Gesamtbevölkerung in Deutschland 2023 [118]	83.456.045
	Anzahl der GKV-Mitglieder in Deutschland 2023 [119]	74.256.932
	Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung 2023 [49]	88,98 %
3	Anzahl der MPS IVA-Patienten in der GKV 2023 (\pm SD)	74 (43 – 106)
Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA SD = Standardabweichung (Standard deviation)		
Quelle: Zusatzanalysen Modul 3 [49]		

Zum 31.12.2023 lebten 83.456.045 Personen in Deutschland, wovon laut Bundesministerium für Gesundheit 74.256.932 Personen in der GKV versichert waren [118, 119]. Dies entspricht

einem Anteil von 88,98 %, woraus **74 MPS IVA-Patienten** (Spanne 43 – 106) in der GKV im Jahr 2023 resultieren [49].

Um die Anzahl der Patienten in den darauf folgenden Jahren abzuschätzen, wurden neben der Patientenzahl im Jahr 2023 auch die Anzahl der Patienten in den Jahren 2020 bis 2022 analog berechnet. Die Berechnungen sind den Zusatzanalysen zu Modul 3 zu entnehmen. In Tabelle 3-6 ist zu sehen, dass die Patientenzahl in den Jahren 2020 bis 2023 konstant ist. Entsprechend ist zu erwarten, dass auf Basis von Inzidenz und Lebenserwartung auch im Jahr 2024 etwa 74 MPS IVA-Patienten in der GKV versichert sind [49].

Tabelle 3-6: Anzahl an MPS IVA-Patienten in der Zielpopulation auf Basis von Inzidenz und Lebenserwartung

Jahr	2020	2021	2022	2023
Patienten in der GKV	75	74	74	74
Quelle: Zusatzanalysen Modul 3 [49]				

Es ist zu beachten, dass sowohl die Inzidenz, als auch die Lebenserwartung von MPS IVA-Patienten mit Unsicherheiten behaftet sind, da sich die verfügbaren Daten entweder auf ältere Zeiträume beziehen oder nur anhand von wenigen Patienten ermittelt wurden. So wurden eventuelle Veränderung in der Inzidenz seit 1999 aufgrund des Fehlens neuerer Daten nicht einbezogen.

2. Methode anhand der Hochrechnung der Daten des Risikostrukturausgleichs

Da Elosulfase alfa die einzig zugelassene und kausale Therapie darstellt und bereits seit über 10 Jahren in Deutschland verfügbar ist, wird angenommen, dass alle MPS IVA-Patienten in Deutschland mit Elosulfase alfa therapiert werden. Es wird demnach davon ausgegangen, dass die Patientenzahl der MPS IVA-Patienten mit Enzymersatztherapie in der GKV die Zielpopulation vollständig abbilden. Diese Patientenzahl wurde beim Bundesamt für Soziale Sicherung angefragt. Das Bundesamt für Soziale Sicherung erhebt die Anzahl der MPS IVA-Patienten mit Enzymersatztherapie in der GKV im Rahmen des Risikostrukturausgleichs. Für die DxG0141 „Mukopolysaccharidose Typ IV (Morbus Morquio Typ A mit ERT“ wurden folgende Besetzungszahlen übermittelt [121] (siehe Tabelle 3-7):

Tabelle 3-7: Anzahl an MPS IVA-Patienten in der DxG0141

Berichtsjahr	2019	2020	2021	2022
Besetzungszahl	38	43	49	56
Quelle: Bundesamt für Soziale Sicherung 2025 [121]				

Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers handelt es sich bei der Patientenzahl im Jahr 2022 um die aktuellen Daten [121]. In den dargestellten Jahren 2019 bis 2022 ist ein kontinuierlicher

Anstieg der Patientenpopulation zu beobachten. Auf dieser Grundlage wurde die Patientenzahl für das Jahr 2024 hochgerechnet (siehe Abbildung 3-13).

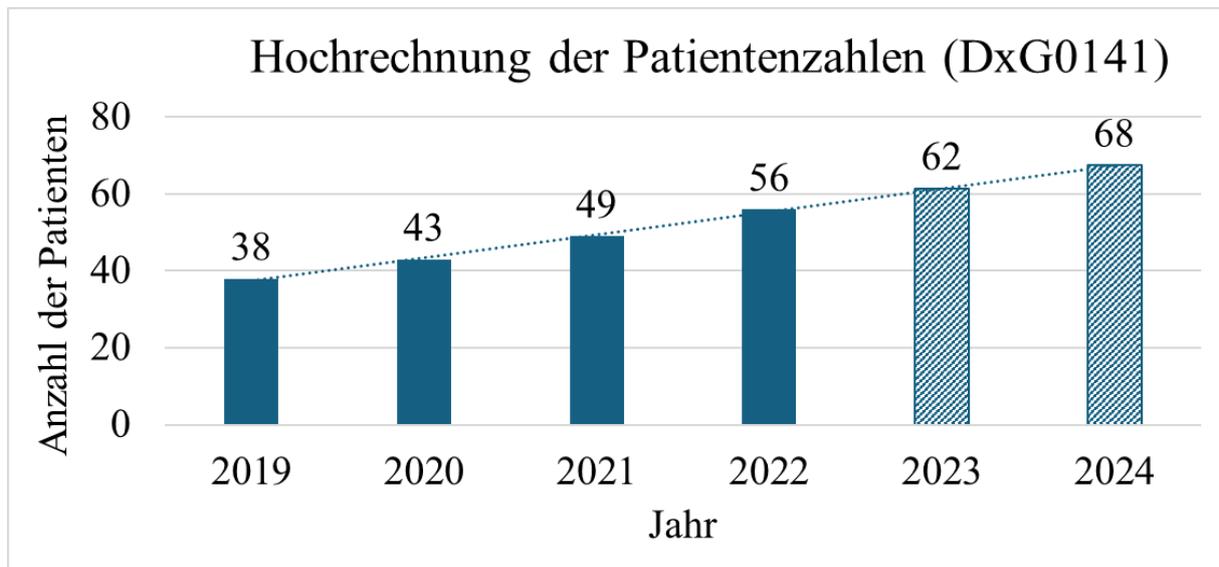


Abbildung 3-13: Hochrechnung der Patientenzahl im Jahr 2024 auf Basis der Jahre 2019 bis 2022

Quelle: Bundesamt für Soziale Sicherung [121]; Zusatzanalysen Modul 3 [49]

Anhand der Zahlen des Bundesamts für Soziale Sicherung ergibt sich demnach für das Jahr 2024 eine Anzahl von **68 MPS IVA-Patienten in der GKV**. Es handelt sich bei dieser Patientenzahl um eine Hochrechnung, welche folglich mit Unsicherheit behaftet ist. Der beobachtete Trend der Steigerung über die Jahre 2019 bis 2021 wurde als gleichbleibend angenommen. Der Anstieg kann mit einer erhöhten Diagnoserate durch gesteigerte Bekanntheit der Erkrankung, dem steigenden Einsatz der Enzymersatztherapie, einer Steigerung der Lebenserwartung und/ oder in der Zuwanderungsrate begründet sein.

3. Methode anhand der Jahrestherapiekosten

Die erneute Nutzenbewertung zu Elosulfase alfa wird durchgeführt, da im Jahr 2024 ein jährlicher Umsatz von 30 Millionen Euro überschritten wurde. Demnach kann die Anzahl der Patienten in Deutschland auch anhand des Umsatzes und der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten des Medikaments abgeschätzt werden. Da die Therapie gewichtsabhängig ist, basieren die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten auf dem durchschnittlichen Gewicht der Patienten und sind mit Unsicherheit behaftet.

Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten wurden anhand des durchschnittlichen Körpergewichts der MPS IVA-Patienten innerhalb der MOR-001 Studie berechnet. Das genaue Vorgehen ergibt sich aus der Fachinformation, wird in Abschnitt 3.3.2 beschrieben und ist den Zusatzanalysen für Modul 3 zu entnehmen [13, 49]. Die MPS IVA-Patienten benötigen im Durchschnitt 10 (Spanne 5 – 15) Packungen Elosulfase alfa pro Behandlung. Der Preis einer

Packung für die GKV liegt am 15 April 2025, nach Abzug der gesetzlichen Rabatte, bei 799,74 €, wodurch sich pro Patient jährlich Kosten von 415.864,80 € (Spanne 207.932,40 – 623.797,20 €) für Elosulfase alfa ergeben [49, 122]. Dividiert man den jährlichen Umsatz von 30 Millionen Euro durch die durchschnittlichen Kosten des Medikaments pro Patient erhält man eine ungefähre Anzahl der Patienten mit Elosulfase alfa-Behandlung innerhalb der GKV. Mit diesem Vorgehen gelangt man zu einer Zielpopulation von **72 MPS IVA-Patienten** (Spanne 48 – 144) in der GKV [49].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bei konstanter Inzidenzrate und konstanter Lebenserwartung wird die absolute Zahl der in Deutschland geborenen Patienten gleichbleibend erwartet. Basierend auf der Inzidenz von 0,38/100.000 Lebendgeburten ist mit etwa 2 bis 3 neuen Patienten pro Jahr zu rechnen. In Tabelle 3-6 ist dargestellt, dass sich die berechnete Patientenzahl auf Basis der Inzidenz und Lebenserwartung in den letzten Jahren konstant geblieben ist. Betrachtet man die Entwicklung der Patientenzahlen über die Jahre 2019 bis 2022 anhand der Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung (Tabelle 3-7) lässt sich hingegen ein Anstieg beobachten. Die Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung bildet die Anzahl der MPS IVA-Patienten mit Enzymersatztherapie ab. Entsprechend kann ein Teil des Anstiegs auch in dem gesteigerten Einsatz der Enzymersatztherapie begründet sein. Weitere mögliche Faktoren sind die erhöhte Diagnoserate durch gesteigerte Bekanntheit der Erkrankung, die Steigerung der Lebenserwartung und/ oder der Zuwanderungsrate. Da diese Ursachen mit Unsicherheit behaftet sind, kann die die Entwicklung über die die nächsten fünf Jahre nicht beziffert werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Elosulfase alfa	Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen	Beträchtlich	71 (68 – 74)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patienten der in Abschnitt 3.2.4 genannten Zielpopulation. Insgesamt besteht für 71 (68 – 74) Patienten ein beträchtlicher Zusatznutzen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 erfolgte anhand einer orientierenden Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Embase sowie einer Handrecherche nach relevanten Leitlinien und systematischen Übersichtsartikeln.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung (Abschnitt 3.2.3) eine Handrecherche in MEDLINE und Embase durchgeführt. Dabei wurde nach den Begriffen „MPS IVA“ und „Morquio A“ in Kombination mit den Begriffen „Incidence“, „Prevalence“ und „Epidemiology“ gesucht. Die Suche nach epidemiologischen Studien nach 2017 wurde zuletzt am 06. Februar 2025 durchgeführt.

Zudem wurde für die Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5 auf öffentlich zugängliche Quellen zurückgegriffen. Diese umfassten Daten, die von dem Statistischen Bundesamt und dem Bundesamt für Soziale Sicherung zur Verfügung gestellt wurden (<https://datenbrowser.inek.org/>; www.destatis.de), sowie öffentliche Berichte des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bundesgesundheitsministerium.de).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. Hendriksz, C. J., Harmatz, P., Beck, M., Jones, S., Wood, T. et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab* 2013; 110(1-2): 54-64.
5. Montano, A. M., Tomatsu, S., Gottesman, G. S., Smith, M., Orii, T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(2): 165-74.
6. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Lampe, C., Kircher, S. G., Orchard, P. J. et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 119.
7. Harmatz, P., Mengel, K. E., Giugliani, R., Valayannopoulos, V., Lin, S. P. et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 2013; 109(1): 54-61.
8. Tomatsu, S., Mackenzie, W. G., Theroux, M. C., Mason, R. W., Thacker, M. M. et al. Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review. *Res Rep Endocr Disord* 2012; 2012(2): 65-77.
9. Cardenas, J. M., Vergara, D., Witting, S., Balut, F., Guerra, P. et al. Genotype and Phenotype Characterization of Patients with Mucopolysaccharidosis IV-A in Chile. *Mol Syndromol* 2023; 14(5): 416-427.
10. Quijada-Fraile, P., Arranz Canales, E., Martin-Hernandez, E., Ballesta-Martinez, M. J., Guillen-Navarro, E. et al. Clinical features and health-related quality of life in adult patients with mucopolysaccharidosis IVA: the Spanish experience. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 464.
11. Montano, A. M., Tomatsu, S., Brusius, A., Smith, M., Orii, T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(10): 1286-95.
12. Cleary, M., Davison, J., Gould, R., Geberhiwot, T., Hughes, D. et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on clinical and patient-reported outcomes in patients with mucopolysaccharidosis type IVA: results from a Managed Access Agreement in England. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 38.
13. 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.

14. 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.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type 4A. . URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst19>, [Aufgerufen am: 15.04.2024]. 2022
16. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Giugliani, R., Harmatz, P., Kampmann, C. et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A* 2015; 167A(1): 11-25.
17. Magner, M., Almassy, Z., Gucev, Z., Kiec-Wilk, B., Plaiasu, V. et al. Consensus statement on enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IVA in Central and South-Eastern European countries. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 190.
18. Khan, S. A., Peracha, H., Ballhausen, D., Wiesbauer, A., Rohrbach, M. et al. Molecular Genetics and Metabolism. *Mol Genet Metab* 2017; 121(3): 227-240.
19. Yi, M., Wang, Y., Gao, X., Han, L., Qiu, W. et al. Investigation of GALNS variants and genotype-phenotype correlations in a large cohort of patients with mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis* 2022; 45(3): 593-604.
20. Zanetti, A., D'Avanzo, F., AlSayed, M., Brusius-Facchin, A. C., Chien, Y. H. et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome): A review and classification of GALNS gene variants and reporting of 68 novel variants. *Hum Mutat* 2021; 42(11): 1384-1398.
21. Rivera-Colon, Y., Schutsky, E. K., Kita, A. Z., Garman, S. C. The structure of human GALNS reveals the molecular basis for mucopolysaccharidosis IV A. *J Mol Biol* 2012; 423(5): 736-51.
22. Brokowska, J., Gaffke, L., Pierzynowska, K., Wegrzyn, G. Enhanced Efficiency of the Basal and Induced Apoptosis Process in Mucopolysaccharidosis IVA and IVB Human Fibroblasts. *Int J Mol Sci* 2023; 24(18).

23. Alvarez, J. V., Bravo, S. B., Chantada-Vazquez, M. P., Pena, C., Colon, C. et al. Morquio A Syndrome: Identification of Differential Patterns of Molecular Pathway Interactions in Bone Lesions. *Int J Mol Sci* 2024; 25(6).
24. Peracha, H., Sawamoto, K., Averill, L., Kecskemethy, H., Theroux, M. et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab* 2018; 125(1-2): 18-37.
25. Padash, S., Obaid, H., Henderson, R. D. E., Padash, Y., Adams, S. J. et al. A pictorial review of the radiographic skeletal findings in Morquio syndrome (mucopolysaccharidosis type IV). *Pediatr Radiol* 2023; 53(5): 971-983.
26. Regier, D. S., Oetgen, M., Tanpaiboon, P. Mucopolysaccharidosis Type IVA. In: Adam, M. P., Feldman, J., Mirzaa, G. M., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Amemiya, A., editors.: *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle. Seattle (WA). 2013 [updated 2021].
27. Wood, T. C., Harvey, K., Beck, M., Burin, M. G., Chien, Y. H. et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(2): 293-307.
28. Shimada, T., Tomatsu, S., Yasuda, E., Mason, R. W., Mackenzie, W. G. et al. Chondroitin 6-Sulfate as a Novel Biomarker for Mucopolysaccharidosis IVA and VII. *JIMD Rep* 2014; 16: 15-24.
29. Guffon, N., Journeau, P., Brassier, A., Leger, J., Chevallier, B. Growth impairment and limited range of joint motion in children should raise suspicion of an attenuated form of mucopolysaccharidosis: expert opinion. *Eur J Pediatr* 2019; 178(4): 593-603.
30. Tomatsu S, M. A., Oikawa H, Giugliani R, Harmatz P, Smith M, Suzuki Y, Orii T. . Chapter 126 Impairment of Body Growth in Mucopolysaccharidoses. *Handbook of growth and growth monitoring in health and disease*. Springer Science & Business Media. 2012.
31. Doherty, C., Stapleton, M., Piechnik, M., Mason, R. W., Mackenzie, W. G. et al. Effect of enzyme replacement therapy on the growth of patients with Morquio A. *J Hum Genet* 2019; 64(7): 625-635.
32. Melbouci, M., Mason, R. W., Suzuki, Y., Fukao, T., Orii, T. et al. Growth impairment in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2018; 124(1): 1-10.

33. Rozdzynska-Swiatkowska, A., Zielinska, A., Tylki-Szymanska, A. Comparison of growth dynamics in different types of MPS: an attempt to explain the causes. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 339.
34. Borlot, F., Arantes, P. R., Quaió, C. R., Franco, J. F., Lourenco, C. M. et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: evidence of primary and secondary central nervous system involvement. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(5): 1162-9.
35. Shapiro, E. G., Eisengart, J. B. The natural history of neurocognition in MPS disorders: A review. *Mol Genet Metab* 2021; 133(1): 8-34.
36. 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.
37. 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.
38. Averill, L. W., Kecskemethy, H. H., Theroux, M. C., Mackenzie, W. G., Pizarro, C. et al. Tracheal narrowing in children and adults with mucopolysaccharidosis type IVA: evaluation with computed tomography angiography. *Pediatr Radiol* 2021; 51(7): 1202-1213.
39. Wang, Z., Xu, Y., Jiang, E., Wang, J., Tomatsu, S. et al. Pathophysiology of Hip Disorders in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(5).
40. Rintz, E., Banacki, M., Ziemian, M., Kobus, B., Wegrzyn, G. Causes of death in mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism* 2024; 142(3): 108507.
41. Moisan, L., Iannuzzi, D., Maranda, B., Campeau, P. M., Mitchell, J. J. Clinical characteristics of patients from Quebec, Canada, with Morquio A syndrome: a longitudinal observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 270.
42. Magalhaes, A., Vilares-Morgado, R., Cunha, A. M., Leao-Teles, E., Falcao, M. et al. Increased Choroidal Thickness in Morquio Syndrome. *Case Rep Ophthalmol* 2021; 12(3): 816-823.

43. Lavery, C., Hendriksz, C. Mortality in patients with morquio syndrome a. JIMD Rep 2014; 15: 59-66.
44. Sawamoto, K., Suzuki, Y., Mackenzie, W. G., Theroux, M. C., Pizarro, C. et al. Current therapies for Morquio A syndrome and their clinical outcomes. Expert Opin Orphan Drugs 2016; 4(9): 941-951.
45. Iwamoto, M., Nawa, Y., Maumenee, I. H., Young-Ramsaran, J., Matalon, R. et al. Ocular histopathology and ultrastructure of Morquio syndrome (systemic mucopolysaccharidosis IV A). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1990; 228(4): 342-9.
46. Lin, H. Y., Chuang, C. K., Chen, M. R., Chiu, P. C., Ke, Y. Y. et al. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 21.
47. Factor, S. M., Biempica, L., Goldfischer, S. Coronary intimal sclerosis in Morquio's syndrome. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1978; 379(1): 1-10.
48. Yasuda, E., Fushimi, K., Suzuki, Y., Shimizu, K., Takami, T. et al. Pathogenesis of Morquio A syndrome: an autopsied case reveals systemic storage disorder. Mol Genet Metab 2013; 109(3): 301-11.
49. BioMarin. Zusatzanalysen Modul 3. 2025.
50. BioMarin Pharmaceutical Inc. MARS Annual Report 2023. 2023.
51. Kampmann, C., Abu-Tair, T., Gokce, S., Lampe, C., Reinke, J. et al. Heart and Cardiovascular Involvement in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio-A Syndrome). PLoS One 2016; 11(9): e0162612.
52. Solanki, G. A., Martin, K. W., Theroux, M. C., Lampe, C., White, K. K. et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. J Inherit Metab Dis 2013; 36(2): 339-55.
53. Alaei, M., Shakiba, M., Saneifard, H., Khanbabae, G., Khalilian, M. et al. Elosulfase Alfa Treatment in Morquio A Patients in Iran: A Before and After Study. Iran J Pediatr 2021; 31(6): e111562.

54. Schrover, R., Evans, K., Giugliani, R., Noble, I., Bhattacharya, K. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 78.
55. American Thoracic Society. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111-7.
56. BioMarin. Identifikation von Confoundern bei der Behandlung der Mukopolysaccharidose Typ IVA mit Elosulfase alfa (Vimizim®). Projektbericht 2025.
57. Li, A. M., Yin, J., Au, J. T., So, H. K., Tsang, T. et al. Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(2): 174-80.
58. Lammers, A. E., Hislop, A. A., Flynn, Y., Haworth, S. G. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child* 2008; 93(6): 464-8.
59. Harmatz, P. R., Mengel, K. E., Giugliani, R., Valayannopoulos, V., Lin, S. P. et al. Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2015; 114(2): 186-94.
60. Hendriksz, C. J., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R. et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016; 119(1-2): 131-43.
61. Bhattacharya, K., Balasubramaniam, S., Murray, K., Peters, H., Ketteridge, D. et al. Safety and Efficacy of Elosulfase Alfa in Australian Patients with Morquio A Syndrome: A Phase 3b Study. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2020; 8.
62. Tulebayeva, A., Sharipova, M., Boranbayeva, R. Respiratory Dysfunction in Children and Adolescents with Mucopolysaccharidosis Types I, II, IVA, and VI. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(2).
63. Muhlebach, M. S., Wooten, W., Muenzer, J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12(2): 133-8.
64. Berger, K. I., Fagondes, S. C., Giugliani, R., Hardy, K. A., Lee, K. S. et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(2): 201-10.

65. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J. et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. *J Inher Metab Dis* 2016; 39(6): 839-847.
66. 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.
67. 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.
68. David, S., Goldin, J., Edwards, C. W. *Forced Expiratory Volume*. StatPearls. StatPearls Publishing. Treasure Island (FL). 2025.
69. Berger, K. I., Burton, B. K., Lewis, G. D., Tarnopolsky, M., Harmatz, P. R. et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Reflects Improved Exercise Capacity in Response to Treatment in Morquio A Patients: Results of a 52-Week Pilot Study of Two Different Doses of Elosulfase Alfa. *JIMD Rep* 2018; 42: 9-17.
70. Poswar, F. O., de Souza, C. F. M., Giugliani, R., Baldo, G. Aortic root dilatation in patients with mucopolysaccharidoses and the impact of enzyme replacement therapy. *Heart Vessels* 2019; 34(2): 290-295.
71. Poswar, F. O., Santos, H. S., Santos, A. B. S., Berger, S. V., de Souza, C. F. M. et al. Progression of Cardiovascular Manifestations in Adults and Children With Mucopolysaccharidoses With and Without Enzyme Replacement Therapy. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 801147.
72. Lin, H. Y., Chen, M. R., Lee, C. L., Lin, S. M., Hung, C. L. et al. Aortic Root Dilatation in Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidoses and the Long-Term Effects of Enzyme Replacement Therapy. *Diagnostics (Basel)* 2020; 11(1).
73. Lin, H. Y., Chen, M. R., Lin, S. M., Hung, C. L., Niu, D. M. et al. Cardiac features and effects of enzyme replacement therapy in Taiwanese patients with Mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 148.
74. Deutsches Herzzentrum der Charite., Herzinsuffizienz. URL: <https://www.dhzc.charite.de/ratgeber/herzinsuffizienz/>, [Aufgerufen am: 24.01.2025]. 2025

75. Lampe, C., Jain, M., Olaye, A., Meesen, B., Decker, C. et al. Relationship Between Patient-Reported Outcomes and Clinical Outcomes in Patients With Morquio A Syndrome. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2015; 3: 2326409815576188.
76. Montavon, B., Winter, L. E., Gan, Q., Arasteh, A., Montano, A. M. Mucopolysaccharidosis Type IVA: Extracellular Matrix Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 829111.
77. Bidchol, A. M., Dalal, A., Shah, H., S, S., Nampoothiri, S. et al. GALNS mutations in Indian patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(11): 2793-801.
78. Vu, D., Tomatsu, S., Montaña, A., Gottesman, G., Bober, M. et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Correlation between genotype, phenotype and keratan sulfate levels. *Molecular genetics and metabolism* 2013; 110.
79. Theroux, M. C., DiCindio, S., Averill, L. W., Pizarro, C., Oommen, A. et al. Tracheal Narrowing and Its Impact on Anesthesia Care in Patients With Morquio A (Mucopolysaccharidosis Type IVA): An Observational Study. *Anesth Analg* 2023; 137(5): 1075-1083.
80. Chen, H., Khan, S., Celik, B., Suzuki, Y., Ago, Y. et al. Activity of daily living in mucopolysaccharidosis IVA patients: Evaluation of therapeutic efficacy. *Mol Genet Genomic Med* 2021; 9(11): e1806.
81. Yasuda, E., Suzuki, Y., Shimada, T., Sawamoto, K., Mackenzie, W. G. et al. Activity of daily living for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016; 118(2): 111-22.
82. Wolfberg, J., Chintalapati, K., Tomatsu, S., Nagao, K. Hearing Loss in Mucopolysaccharidoses: Current Knowledge and Future Directions. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(8).
83. Nagao, K., Morlet, T., Haley, E., Padilla, J., Nemith, J. et al. Neurophysiology of hearing in patients with mucopolysaccharidosis type IV. *Mol Genet Metab* 2018; 123(4): 472-478.
84. Murgasova, L., Jurovcik, M., Jesina, P., Malinova, V., Bloomfield, M. et al. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 135: 110137.

85. Diaz-Ordoñez, L., Duque-Cordoba, P. A., Silva-Cuero, K., Gutierrez-Medina, J. D., Saldarriaga, W. et al. Hearing loss in patients with Morquio A syndrome: A scoping review. *Medicine (Baltimore)* 2025; 104(2): e41128.
86. Hiramatsu, M., Nakamura, K. Elosulfase alfa enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a non-ambulatory Japanese patient with Morquio A syndrome (case report). *Mol Genet Metab Rep* 2017; 13: 76-79.
87. Tapiero-Rodriguez, S. M., Acosta Guio, J. C., Porrás-Hurtado, G. L., Garcia, N., Solano, M. et al. Determination of genotypic and clinical characteristics of Colombian patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Appl Clin Genet* 2018; 11: 45-57.
88. Esteve-Vives, J., Batlle-Gualda, E., Reig, A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993; 20(12): 2116-22.
89. Sociedad Española de Reumatología., HAQ Índice - Spanischer HAQ. URL: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/HAQ_INDICE.pdf, [Aufgerufen am: 24.01.2025]. 2015
90. Hendriksz, C. J., Lavery, C., Coker, M., Ucar, S. K., Jain, M. et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 32.
91. 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.
92. Hendriksz, C. J., Al-Jawad, M., Berger, K. I., Hawley, S. M., Lawrence, R. et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inher Metab Dis* 2013; 36(2): 309-22.
93. 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, [Aufgerufen am: 15.04.2025]. 2019
94. Tomatsu, S., Sawamoto, K., Almeciga-Diaz, C. J., Shimada, T., Bober, M. B. et al. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 1937-53.

95. Yabe, H., Tanaka, A., Chinen, Y., Kato, S., Sawamoto, K. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016; 117(2): 84-94.
96. Yalcin, K., Uygun, V., Ozturk Hismi, B., Celen, S., Ozturkmen, S. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with mucopolysaccharidosis IVA: single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2025; 60(1): 47-51.
97. Taylor, M., Khan, S., Stapleton, M., Wang, J., Chen, J. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(7): e226-e246.
98. Stevens, B., Kenny, T., Thomas, S., Morrison, A., Jarrett, J. et al. Elosulfase alfa in the treatment of mucopolysaccharidosis type IVA: insights from the first managed access agreement. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 394.
99. Jones, S. A., Bialer, M., Parini, R., Martin, K., Wang, H. et al. Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. *Pediatr Res* 2015; 78(6): 717-22.
100. Burton, B. K., Berger, K. I., Lewis, G. D., Tarnopolsky, M., Treadwell, M. et al. Safety and physiological effects of two different doses of elosulfase alfa in patients with morquio a syndrome: A randomized, double-blind, pilot study. *Am J Med Genet A* 2015; 167a(10): 2272-81.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elosulfase alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2100/2014-11-20_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_2014-06-01-D-114_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 24.01.2025]. 2014
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elosulfase alfa (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3250/2018-03-16_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_D-320_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 24.01.2025]. 2018

103. Politei, J., Porras-Hurtado, G. L., Guelbert, N., Fainboim, A., Horovitz, D. D. G. et al. Enzyme replacement therapy interruption in mucopolysaccharidosis type IVA patients and its impact in different clinical outcomes. *JIMD Rep* 2021; 58(1): 104-113.
104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 566: Elosulfase alfa (Mukopolysaccharidose vom Typ IVA) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2086/2017-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Elosulfase-alfa_D-320.pdf, [Aufgerufen am: 10.04.2025]. 2017
105. Baehner, F., Schmiedeskamp, C., Krummenauer, F., Miebach, E., Bajbouj, M. et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(6): 1011-7.
106. BioMarin Deutschland GmbH., Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 - Elosulfase alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-538/2014-05-18_Modul3A_Elosulfase%20alfa.pdf, [Aufgerufen am: 10.04.2025]. 2014
107. BioMarin Europe Limited., Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A - Elosulfase alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2083/2017-09-14_Modul3A_Elosulfase%20alfa.pdf, [Aufgerufen am: 14.05.2024]. 2017
108. 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.
109. Leadley, R. M., Lang, S., Misso, K., Bekkering, T., Ross, J. et al. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 173.
110. Vieira, T., Schwartz, I., Muñoz, V., Pinto, L., Steiner, C. et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A* 2008; 146a(13): 1741-7.
111. Ayaz, E., Bozaci, A. E. Radiographic Findings of Mucopolysaccharidosis and Comparison with Bone Mineral Density: A Study from Southeastern Turkey. *J Clin Densitom* 2022; 25(4): 475-484.

112. Sheth, H., Naik, P., Shah, M., Bhavsar, R., Nair, A. et al. The GALNS p.P77R variant is a probable Gujarati-Indian founder mutation causing Mucopolysaccharidosis IVA syndrome. *BMC Genomics* 2022; 23(1): 458.
113. Ghaffari, S. R., Rafati, M., Shadnoush, M., Pourbabae, S., Aghighi, M. et al. Molecular characterization of a large cohort of mucopolysaccharidosis patients: Iran Mucopolysaccharidosis RE-diagnosis study (IMPRESsion). *Hum Mutat* 2022; 43(4): e1-e23.
114. Lin, H. Y., Lee, C. L., Chang, Y. H., Tu, Y. R., Lo, Y. T. et al. Implementation of newborn screening for mucopolysaccharidosis type IVA and long-term monitoring in Taiwan. *Genet Med* 2024; 26(12): 101286.
115. Chuang, C. K., Lee, C. L., Tu, R. Y., Lo, Y. T., Sisca, F. et al. Nationwide Newborn Screening Program for Mucopolysaccharidoses in Taiwan and an Update of the "Gold Standard" Criteria Required to Make a Confirmatory Diagnosis. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(9).
116. Puckett, Y., Mallorga-Hernandez, A., Montano, A. M. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in United States: challenges and opportunities. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 241.
117. Federhen, A., Pasqualim, G., de Freitas, T. F., Gonzalez, E. A., Trapp, F. et al. Estimated birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Brazil. *Am J Med Genet A* 2020; 182(3): 469-483.
118. Statistisches Bundesamt, (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag - Fortschreibung des Bevölkerungsstandes 1950 - 2023.2025.
119. Bundesministerium für Gesundheit, (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023.2025.
120. Statistisches Bundesamt, (Destatis). Lebendgeborene: Deutschland, Jahre Geschlecht 1950 - 2023. 2024.
121. Bundesamt für Soziale Sicherung Besetzungszahlen für die DxG0141 "Mukopolysaccharidose Typ IV (Morbus Morquio Typ A) mit ERT" - 2019 bis 2022. 2025.
122. Lauer-Taxe. Vimizim (Elosulfase alfa). Stand 15.04.2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elosulfase alfa	MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen	Kontinuierlich (wöchentlich)	52	7	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich				
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut der Fachinformation erhalten MPS IVA-Patienten Elosulfase alfa einmal wöchentlich als intravenöse Infusion [1]. Aus der Zulassung geht keine maximale Behandlungsdauer hervor. Es handelt sich um eine dauerhafte, lebenslange Therapie, die kontinuierlich alle sieben Tage gegeben wird, was 52 Anwendungen pro Jahr entspricht [1].

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [2]. Entsprechend unterscheidet sich der Behandlungsmodus patientenindividuell.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie

ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elosulfase alfa	MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen	365	2 mg / kg Körpergewicht = 10 (5 – 15) Packungen ^a	520 (260 – 780) Packungen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich			
^a Berechnung basierend auf einem durchschnittlichen (SD) Körpergewicht von 24,5 (12,85) kg. Das Körpergewicht wurde dem Körpergewicht der MPS IVA-Patienten zu Baseline der MOR-001 Studie entnommen Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA. Quellen: Mitchell <i>et al.</i> 2022 [3]; Zusatzanalysen Modul 3 [4].				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Patienten werden laut Fachinformation mit 2 mg Elosulfase alfa pro kg Körpergewicht behandelt [1]. Patienten mit MPS IVA sind in der Regel kleiner und leichter im Verhältnis zur normalen, durchschnittlichen Bevölkerung, da die meisten betroffenen Patienten ab einem Alter von ca. 7 – 10 Jahren nicht mehr wachsen [5-8]. Im zweiten Nutzenbewertungsverfahren 2018 wurde der Jahresverbrauch anhand des durchschnittlichen Körpergewichts (inklusive SD) der MPS IVA-Patienten- aus der MOR-001 Studie berechnet. Dieses Vorgehen wurde vom IQWiG als nachvollziehbar und plausibel bewertet [9].

Der Jahresverbrauch in Tabelle 3-11 wurde analog zu diesem Vorgehen berechnet. In der Fachinformation zu Elosulfase alfa wird beschrieben, wie anhand des Körpergewichts ermittelt

werden kann, wie viele Packungen für eine Behandlung des Patienten benötigt werden [1]. Die genauen Berechnungen können den Zusatzanalysen für Modul 3 entnommen werden [4].

Zunächst wird die Patientendosis berechnet. Dafür wird das Gewicht des Patienten (kg) mit der benötigten Dosis von 2 mg/kg multipliziert. Auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichts Patienten der MOR-001 Studie liegt die Patientendosis im Durchschnitt (SD) bei 49,0 mg (23,3 mg – 74,7 mg); dies entspricht 49,0 ml (23,3 ml – 74,7 ml) Elosulfase alfa pro Patient und Anwendung [1, 4]. Da in einer Packung 5 ml Elosulfase alfa enthalten sind, wird die Gesamtmenge durch 5 ml dividiert, um die Anzahl der benötigten Packungen zu erhalten. Insgesamt werden im Durchschnitt (SD) pro Patient 9,80 (4,66 – 14,94) Packungen benötigt, aufgerundet 10 (5 – 15) Packungen. Dies entspricht einem Jahresverbrauch von durchschnittlich 520 (260 – 780) Packungen [4].

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [2]. Entsprechend unterscheidet sich der Jahresverbrauch pro Patient patientenindividuell.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elosulfase alfa	801,51 €	799,74 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>^aEnthält den Apothekenrabatt von 1,77 €. Der gesetzliche Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V wurde von den Vertragspartnern abgelöst.</p> <p>Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quellen: Lauer-Taxe, Stand 15.04.2025 [10]</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt gemäß der Lauer-Taxe vom 15. April 2025 625,00 € pro Packung mit 5 ml Inhalt [10]. Unter Einbezug der Handelsstufen und der gesetzlichen Mehrwertsteuer resultiert daraus ein Apothekenverkaufspreis von 801,51 €. Als gesetzlich vorgeschriebener Rabatt fällt der Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € an. Der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % gemäß § 130a SGB V wurde abgelöst. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein GKV Preis von 799,74 € pro Packung Elosulfase alfa.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [2]. Entsprechend unterscheiden sich die Kosten der zVT BSC patientenindividuell.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elosulfase alfa	MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen	Natriumchloridlösung zur Verdünnung der Infusion	1	52
		Infusionstherapie gemäß EBM-Ziffer 02101	1	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; EBM = Einheitliche Bewertungsmaßstab; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA				
Quellen: EBM 2025/Q1 [11]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für die Beobachtung und Betreuung von Patienten während einer Enzyersatztherapie sind in anderen Indikationsbereichen, etwa Morbus Fabry (EBM 01540-01542) oder Morbus Pompe (EBM 01510-01512) separate Leistungsziffern im Einheitlichen Bewertungsausschuss (EBM) vorgesehen. Hingegen existieren für die Infusionsleistung, sowie die Beobachtung und Betreuung der MPS IVA-Patienten, die auf eine Enzyersatztherapie angewiesen sind, keine eigenen Abrechnungsziffern zur Vergütung dieser speziellen ärztlichen Leistungen im ambulanten Bereich im EBM [11].

Basierend auf dem aktuellen EBM 2025/Q1 lassen sich daher für die wöchentlichen Infusionen und die begleitenden Maßnahmen, neben den allgemeinen ärztlichen Behandlungskosten und Honorarleistungen, lediglich die Infusionstherapie (EBM 02101) und die Natriumchloridlösung zur Verdünnung der Infusion abrechnen [11].

Weitere Leistungen, die im Rahmen der kontinuierlichen Betreuung der MPS IVA-Patienten (z.B. Diagnostik) anfallen, allerdings nicht obligat in der Fachinformation vorgesehen und damit unmittelbar in Zusammenhang mit der Infusion von Elosulfase alfa stehen, werden nicht aufgeführt. Da lediglich empfohlene Leistungen nicht als notwendige Leistungen anzusehen sind, wurde entgegen der vorherigen Kostendarstellung des IQWiG, die empfohlene Behandlung mit Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika 30 bis 60 Minuten vor Beginn der

wöchentlichen Infusion hier nicht mit aufgenommen. Außerdem wurden ärztliche Behandlungskosten und ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen (EBM 01320, 04000, 04220, 04221) nicht abgebildet [1, 9].

Aufgrund der Komplexität und Schwere der MPS IVA Erkrankung findet die interdisziplinäre, multimodale Behandlung der Patienten häufig in spezialisierten Zentren statt. In vielen Fällen handelt es sich um Universitätskliniken oder spezialisierte Kliniken und Ambulanzen. Ambulante Leistungen können von Krankenhäusern nur ausnahmsweise im Rahmen besonderer Regelungen erbracht werden. Dazu zählen einerseits Ermächtigungen einzelner Klinikärzte oder Institute zur Erbringung von ambulanten Leistungen, andererseits die Betreuung der Patienten in zugelassenen Sozialpsychiatrischen Zentren gem. § 119 SGB V. Des Weiteren kann eine Behandlung der Patienten im Rahmen der Leistungen von Hochschulambulanzen stattfinden (§ 117 SGB V). In Zusammenhang mit stationären Aufenthalten können ggf. auch vor- und nachstationäre Leistungen abgerechnet werden [12].

Mukopolysaccharidosen zählen nicht zu dem Katalog der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung gem. § 116b SGB V, obwohl die Kriterien des Gesetzgebers eine Zuordnung zu diesem Versorgungsbereich eigentlich nahelegen [12, 13]. Die Abrechnung der Hochschulambulanzen folgt einer anderen Systematik, die gem. § 117 SGB V zwischen den Kliniken und den Landesverbänden der Krankenkassen vereinbart wird und regional unterschiedliche Größenordnungen annehmen kann. Meist werden Quartalspauschalen pro Fall vereinbart. Die Vergütung der Hochschulambulanzen sieht keine explizite Abrechnung der wöchentlichen Infusionsleistungen für MPS IVA-Patienten vor.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [2]. Entsprechend unterscheiden sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen patientenindividuell.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Elosulfase alfa	
Natriumchloridlösung zur Verdünnung der Infusion ^a	Natriumchloridlösung 0,9 %: 20 x 500 ml 1 Infusionsbeutel = (75,33 (AVP) – 3,77 € - 13,06) / 20 = 2,93 € (inkl. Rabatte) [14]
Infusionstherapie gemäß EBM-Ziffer 02101	1 x Anwendung 20,45 € [11]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC	
Patientenindividuell unterschiedlich.	
<p>^aGemäß Fachinformation soll das Gesamtvolumen der 0,9% Natriumchloridlösung anhand des Körpergewichts bestimmt werden. Patienten unter 25 kg erhalten ein Gesamtvolumen von 100 ml. Patienten mit 25 kg und mehr erhalten ein Gesamtvolumen von 250 ml. Da die nächstliegende verfügbare Packungsgröße laut Lauer-Taxe 500 ml sind, wird diese Packungsgröße für alle Patienten zugrunde gelegt.</p> <p>Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; EBM = Einheitliche Bewertungsmaßstab; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MARS = Morquio A Register-Studie (Morquio A Registry Study)</p> <p>Quellen: EBM 2025/Q1 [11]; Lauer-Taxe, Stand 15.04.2025 [14]; Zusatzanalysen Modul 3 [4]</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die mit der Behandlung mit Elosulfase alfa verbundenen zusätzlichen GKV Leistungen lassen sich in Arzneimittelkosten einerseits und ärztliche Leistungen andererseits differenzieren [1]. Gemäß Fachinformation muss Elosulfase alfa mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke mittels aseptischer Technik verdünnt werden [1]. Das Gesamtvolumen der Infusion wird durch das Körpergewicht des Patienten bestimmt. Patienten mit einem Gewicht von weniger als 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml erhalten. Patienten mit einem Gewicht von 25 kg oder darüber sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten. Da die nächstliegende verfügbare Packungsgröße von Natriumchlorid 0,9 % laut Lauer-Taxe 500 ml sind, wird diese Packungsgröße für alle Patienten zugrunde gelegt. Nach Abzug der Rabatte kostet ein 500 ml Infusionsbeutel Natriumchlorid 0,9% 2,93 € [14].

Die ärztlichen Gebührenpositionen ergeben sich anhand des EBM. Die Infusionsleistung (02101) wird laut EBM mit 20,45 € vergütet [11]. Allgemeine ärztliche Behandlungskosten und ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen (EBM 01320, 04000, 04220, 04221) werden nicht dargestellt.

In der Summe resultiert daraus eine Vergütung für die ärztliche Leistung in Zusammenhang mit der Infusion von Elosulfase alfa von 20,45 € pro Anwendung [4, 11]. Die Arzneimittelkosten für das benötigte Natriumchlorid betragen pro Anwendung 2,93 € [4, 14].

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [2]. Entsprechend unterscheiden sich die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen patientenindividuell.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elosulfase alfa	MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen	Natriumchloridlösung zur Verdünnung der Infusion	152,10 €
		Infusionstherapie gemäß EBM-Ziffer 02101	1.063,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen	Patientenindividuell unterschiedlich	
Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; EBM = Einheitliche Bewertungsmaßstab; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA Quellen: EBM 2025/Q1 [11]; Lauer-Taxe, Stand 15.04.2025 [14]; Zusatzanalysen Modul 3 [4]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elosulfase alfa	MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen	Kosten pro Packung: 799,74 € Packungen pro Patient: 520 (260 – 780) AM-Kosten pro Patient pro Jahr: 415.864,80 € (207.932,40 € - 623.797,20 €)	1.215,50 €	2.808,00 €	419.888,30 € (211.955,90 € - 627.820,70 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p>Abkürzungen: AM = Arzneimittel; BSC = Best-Supportive-Care; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen Modul 3 [4]; Lauer-Taxe, Stand 15.04.2025 [10]</p>					

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde der in Tabelle 3-10 dargestellte Jahresverbrauch pro Patient, sowie die in Tabelle 3-11 dargestellten Kosten pro Packung herangezogen. Zusätzlich wurden die in Tabelle 3-14 angegeben zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen einbezogen.

Im Rahmen der Hilfstaxe treffen der GKV-Spitzenverband und der deutsche Apothekerverband (DAV) Vereinbarungen zu den Preisen für Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln und Stoffen (§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). In Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen wird die Preisbildung parenteraler Lösungen verschiedener Art geregelt. Für die Zubereitung der parenteralen Lösung im Rahmen der Enzyersatztherapie wird Teil 7 angewendet, in welchem die Preisbildung für „Sonstige parenterale Lösungen“ geregelt ist. Für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 54,00 € abrechnungsfähig. Dementsprechend wird für die Zubereitung einer Infusionslösung Elosulfase alfa mit einem Zuschlag von 54,00 € kalkuliert, weshalb pro Jahr 2.808 € an Kosten für sonstige GKV-Leistungen anfallen [15].

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [2]. Entsprechend unterscheiden sich die Jahrestherapiekosten für die GKV patientenindividuell und sind nicht abzuschätzen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteile

Neben Elosulfase alfa existiert kein zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung von MPS IVA. Die Zulassung umfasst Patienten aller Altersklassen und nachgewiesenen signifikanten Effekte hinsichtlich der Verbesserung der Ausdauer und der Mobilität zeigen für die gesamte Population positive Therapieeffekte, die über die Zeit der Behandlung anhalten (siehe Modul 4) [3, 16-22]. Gegenüber der Alternative, die betroffenen Patienten nicht bzw. nur supportiv zu behandeln, resultieren beträchtliche patientenrelevante Vorteile. Elosulfase alfa wird seit der Zulassung im Jahr 2014 standardmäßig eingesetzt, wodurch den Patienten und Ärzten bereits langjährige Erfahrung vorliegt. Dem folgend werden die Vorteile von Elosulfase alfa für die Gesundheit und die Lebensqualität flächendeckend durch Experten im Anwendungsgebiet, relevanten Leitlinien und dem NICE als erheblich eingeschätzt und empfohlen [23-26].

Da Elosulfase alfa die einzig zugelassene und kausale Therapie darstellt und bereits seit über 10 Jahren in Deutschland verfügbar ist, wird angenommen, dass (nahezu) alle diagnostizierten MPS IVA-Patienten in Deutschland mit Elosulfase alfa therapiert werden. Die Annahme wird durch die Anzahl Versicherter mit MPS IVA und Enzymersatztherapie aus dem Risikostrukturausgleich bestätigt. Zur Bestimmung der Patientenpopulation wurden in Abschnitt 3.2.4 drei verschiedene Modelle zur Ableitung der Prävalenz und der Anzahl der behandelten Patienten in Deutschland getätigt. Sowohl über die Hochrechnung der MPS IVA-Patienten mit Enzymersatztherapie aus dem Risikostrukturausgleich als auch der Schätzung der Prävalenz und der Rückrechnung der Patientenzahl aus dem Umsatz in etwa die gleiche Patientenzahl hervorging (siehe Tabelle 3-4). Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass in Deutschland alle diagnostizierten Patienten mit MPS IVA mit Elosulfase alfa behandelt werden. Aus der Zulassung ergibt sich ebenfalls keine Einschränkung der Patientenpopulation [27].

Kontraindikationen

Als Kontraindikation gilt eine lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteile der Lösung [27].

Ambulante/stationäre Behandlung

Patienten mit MPS IVA werden im Allgemeinen im ambulanten Behandlungskontext von spezialisierten Ärzten, bestenfalls im Rahmen eines multimodalen, interdisziplinären Behandlungskonzeptes therapiert. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Vielzahl unterschiedlicher betroffener Organsysteme sind verschiedene interventionelle und supportive Maßnahmen zur Behandlung der Patienten notwendig. Diese bestehen zum Teil in chirurgischen Interventionen, zum Teil in unterstützenden Maßnahmen im ambulanten Bereich. Die Therapie mit Elosulfase alfa findet an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Betreuung statt und erfordert ein hohes Maß an Compliance durch die Patienten, die einmal pro Woche eine mehr als vierstündige Infusion erhalten. Folglich sollten die Voraussetzungen für eine Erstattung von Elosulfase alfa im stationären Bereich, ähnlich wie bei anderen Mukopolysaccharidosen, geschaffen werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da für Patienten mit MPS IVA keine Behandlungsalternative verfügbar ist, wird davon ausgegangen, dass alle diagnostizierten Patienten das Arzneimittel bereits nutzen. Eine Änderung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten ist dementsprechend nicht zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Verwendung des Arzneimittels entstammen den offiziellen Unterlagen der EMA zur Zulassung von Elosulfase alfa [1, 27].

Die Angaben zu den Kosten von Elosulfase alfa und der zusätzlichen Arzneimittel entstammen der Lauer-Taxe [10, 14]. Die Zusammenstellung der Abrechnungsziffern für die ambulante Behandlung resultiert aus einer Analyse des EBM, der durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung veröffentlicht wird [11].

Zusätzlich wurden die Baseline-Werte der MOR-001 Studie verwendet, um die Verteilung des Körpergewichts abzuschätzen [3].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BioMarin. Fachinformation Vimizim. Stand 2018.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss, (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-022. 2025.

3. 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.

4. BioMarin. Zusatzanalysen Modul 3. 2025.

5. Doherty, C., Stapleton, M., Piechnik, M., Mason, R. W., Mackenzie, W. G. et al. Effect of enzyme replacement therapy on the growth of patients with Morquio A. *J Hum Genet* 2019; 64(7): 625-635.

6. Montano, A. M., Tomatsu, S., Brusius, A., Smith, M., Orii, T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(10): 1286-95.

7. Padash, S., Obaid, H., Henderson, R. D. E., Padash, Y., Adams, S. J. et al. A pictorial review of the radiographic skeletal findings in Morquio syndrome (mucopolysaccharidosis type IV). *Pediatr Radiol* 2023; 53(5): 971-983.

8. Tomatsu S, M. A., Oikawa H, Giugliani R, Harmatz P, Smith M, Suzuki Y, Orii T. . Chapter 126 Impairment of Body Growth in Mucopolysaccharidoses. *Handbook of growth and growth monitoring in health and disease*. Springer Science & Business Media. 2012.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 566: Elosulfase alfa (Mucopolysaccharidose vom Typ IVA) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2086/2017-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Elosulfase-alfa_D-320.pdf, [Aufgerufen am: 10.04.2025]. 2017

10. Lauer-Taxe. Vimizim (Elosulfase alfa). Stand 15.04.2025.

11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2025. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2025.pdf, [Aufgerufen am: 11.10.2025]. 2025

12. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 25. Februar 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 64) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 08.04.2025]. 2025

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V, zuletzt geändert am 22. November 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.02.2025 B2) in Kraft getreten am 7. Februar 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3724/ASV-RL_2024-11-22_iK_2025-02-07.pdf, [Aufgerufen am: 15.04.2025]. 2024

14. Lauer-Taxe. Natriumchlorid 0,9% Braun Ecobag Infusionslsg. - 20 x 500 ml. Stand 15.04.2025.

15. GKV Spitzenverband, Hilfstaxe: Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen URL:

https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2022

16. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Lampe, C., Kircher, S. G., Orchard, P. J. et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 119.

17. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J. et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. *J Inher Metab Dis* 2016; 39(6): 839-847.

18. 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.

19. 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.

20. Hendriksz, C. J., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R. et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016; 119(1-2): 131-43.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type 4A. . URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst19>, [Aufgerufen am: 15.04.2024]. 2022
25. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Giugliani, R., Harmatz, P., Kampmann, C. et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A* 2015; 167A(1): 11-25.
26. Magner, M., Almassy, Z., Gucev, Z., Kiec-Wilk, B., Plaiasu, V. et al. Consensus statement on enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IVA in Central and South-Eastern European countries. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 190.
27. 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, [Aufgerufen am: 15.04.2025]. 2019

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus der aktuellen European Public Assessment Report (EPAR) Produktinformation (Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Vimizim® entnommen [1]. Es wurden die Abschnitte 4.1-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4, und 6.6 berücksichtigt.

4.1 Anwendungsgebiete

Vimizim ist zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt überwacht werden, der in der Behandlung von Patienten mit MPS IVA oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahren ist. Die Gabe von Vimizim sollte durch einen entsprechend geschulten Mediziner erfolgen, der medizinische Notfälle behandeln kann. Bei Patienten, die die Infusionen gut vertragen, kann eine Verabreichung zuhause unter Aufsicht von entsprechend ausgebildetem medizinischen Fachpersonal in Betracht gezogen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Elosulfase alfa beträgt 2 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal pro Woche. Das Gesamtvolumen der Infusion sollte über ca. 4 Stunden verabreicht werden (siehe Tabelle 1, hier Tabelle 3-16).

Aufgrund des Potenzials von Überempfindlichkeitsreaktionen mit Elosulfase alfa sollten die Patienten 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vimizim bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen, und für diese Patienten kann kein alternatives Behandlungsregime empfohlen werden. Es ist nicht bekannt, ob ältere Patienten anders reagieren als jüngere Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ist die Gleiche wie bei Erwachsenen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

Patienten mit einem Gewicht von weniger als 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml erhalten. Bei Verdünnung in 100 ml sollte die anfängliche Infusionsrate 3 ml/h betragen. Die Infusionsrate wird alle 15 Minuten je nach Verträglichkeit folgendermaßen erhöht: erste Erhöhung der Rate auf 6 ml/h, dann eine weitere Erhöhung der Rate alle 15 Minuten um 6 ml/h, bis eine maximale Rate von 36 ml/h erreicht ist.

Patienten mit einem Gewicht von 25 kg oder mehr sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten. Bei Verdünnung in 250 ml sollte die anfängliche Infusionsrate 6 ml/h betragen. Die Infusionsrate wird alle 15 Minuten je nach Verträglichkeit folgendermaßen erhöht: erste Erhöhung der Rate auf 12 ml/h, dann eine weitere Erhöhung der Rate alle 15 Minuten um 12 ml/h, bis eine maximale Rate von 72 ml/h erreicht ist.

Tabelle 3-16: Empfohlene Volumina und Raten der Infusion*

Patienten- gewicht (kg)	Gesamt- volumen der Infusion (ml)	Schritt 1 Anfängliche Infusions- rate 0-15 Minuten (ml/h)	Schritt 2 15-30 Minuten (ml/h)	Schritt 3 30-45 Minuten (ml/h)	Schritt 4 45-60 Minuten (ml/h)	Schritt 5 60-75 Minuten (ml/h)	Schritt 6 75-90 Minuten (ml/h)	Schritt 7 90+ Minuten (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* Die Infusionsrate kann nach Verträglichkeit des Patienten erhöht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen

Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen wurden in klinischen Studien berichtet. Deshalb muss bei der Anwendung von Elosulfase alfa eine entsprechende medizinische Versorgung direkt verfügbar sein. Wenn diese Reaktionen auftreten, muss die Infusion sofort beendet und eine angemessene medizinische Behandlung begonnen werden. Die aktuellen medizinischen Standards der Notfallversorgung müssen befolgt werden. Bei Patienten, die

während der Infusion allergische Reaktionen erlebt haben, sollte eine erneute Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen (IR) waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Studien. IR können allergische Reaktionen umfassen. Die Patienten sollten vor Beginn der Infusion Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung von IR sollte auf dem Schweregrad der Reaktion beruhen und eine Verlangsamung oder zeitweilige Unterbrechung der Infusion und/oder die Anwendung zusätzlicher Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroide beinhalten. Wenn schwere IR auftreten, muss die Infusion sofort beendet und eine angemessene Behandlung begonnen werden. Die erneute Anwendung nach einer schweren Reaktion sollte mit Vorsicht und unter strenger Überwachung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Rückenmarkskompression/Kompression des zervikalen Rückenmarks

In klinischen Studien wurde Rückenmarkskompression/Kompression des zervikalen Rückenmarks (SCC) sowohl bei Patienten unter Vimizim als auch bei Patienten unter Placebo beobachtet. Die Patienten sollten auf Zeichen und Symptome von SCC (einschließlich Rückenschmerzen, Paralyse der Extremitäten unterhalb der Höhe der Kompression, Urin- und Stuhlinkontinenz) überwacht werden und die entsprechende klinische Versorgung erhalten.

Salzarme Diät

Dieses Arzneimittel enthält 8 mg Natrium pro Durchstechflasche, was 0,4 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht, und wird isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke angewendet (siehe Abschnitt 6.6).

Sorbitol (E420)

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Sorbitol pro Durchstechflasche, was 40 mg/kg entspricht. Patienten mit hereditärer Fructoseunverträglichkeit (HFI) darf dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden, sofern dies nicht unbedingt erforderlich ist.

Bei Säuglingen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) kann eine hereditäre Fructoseunverträglichkeit (HFI) eventuell noch nicht diagnostiziert worden sein. Arzneimittel, die Sorbitol/Fructose enthalten und intravenös verabreicht werden, können lebensbedrohlich sein. Der Nutzen der Behandlung für das Kind im Vergleich zu den damit in Zusammenhang stehenden Risiken muss vor der Behandlung vollständig beurteilt werden.

Bei jedem Patienten muss vor Verabreichung dieses Arzneimittels eine ausführliche Anamnese im Hinblick auf HFI-Symptome erfasst werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Vimizim bei schwangeren Frauen.

Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft oder embryofötaler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Diese Studien sind jedoch nur von begrenzter Relevanz. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Vimizim während der Schwangerschaft vorzugsweise zu vermeiden, wenn es nicht eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Verfügbare Daten zur Fortpflanzung an Tieren haben die Ausscheidung von Elosulfase alfa in der Milch gezeigt. Es ist nicht bekannt, ob Elosulfase alfa in die Muttermilch beim Menschen ausgeschieden wird, es wird jedoch keine systemische Exposition über die Muttermilch erwartet. Wegen fehlender Daten beim Menschen sollte Vimizim nur bei stillenden Frauen angewendet werden, wenn angenommen wird, dass der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für das Kind überwiegt.

Fertilität

In prä-klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.3) wurde mit Elosulfase alfa keine Einschränkung der Fertilität beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vimizim hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindel wurde als mit Infusionen assoziierte Reaktion berichtet, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen am Tag der Infusion beeinflussen kann.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Elosulfase alfa-Dosen bis zu 4 mg/kg pro Woche erforscht. Im

Anschluss an die Verabreichung höherer Dosen wurden keine spezifischen Anzeichen oder Symptome festgestellt. Es wurden keine Unterschiede des Sicherheitsprofils beobachtet. Zum Management von Nebenwirkungen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C, gefolgt von bis zu 24 Stunden bei 23 °C – 27 °C, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C gefolgt von 24 Stunden bei 23 °C – 27 °C während der Anwendung nicht überschreiten sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche Vimizim ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Vimizim muss mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke mittels aseptischer Technik verdünnt werden. Die verdünnte Lösung wird den Patienten mit einem Infusionsset verabreicht. Es kann ein Infusionsset mit einem 0,2 µm-Filter im Schlauchsystem verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Herstellung der Vimizim-Infusion

Aseptische Technik ist anzuwenden.

Vimizim muss vor der Verabreichung verdünnt werden.

Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen basiert auf dem Gewicht des einzelnen Patienten. Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg pro kg.

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen auf Basis des Gewichts des einzelnen Patienten und die empfohlene Dosis von 2 mg/kg wird mit der folgenden Rechnung bestimmt:

- Patientengewicht (kg) multipliziert mit 2 (mg/kg) = Patientendosis (mg)
- Patientendosis (mg) dividiert durch 1 (mg/ml Konzentrat Vimizim) = Gesamtzahl der ml Vimizim
- Gesamtmenge (ml) Vimizim dividiert durch 5 ml pro Durchstechflasche = Gesamtzahl der Durchstechflaschen

2. Die berechnete Gesamtzahl der Durchstechflaschen wird auf die nächste ganze Durchstechflasche aufgerundet. Die richtige Anzahl an Durchstechflaschen wird aus dem Kühlschrank entnommen. Die Durchstechflaschen dürfen nicht erhitzt oder in der Mikrowelle erwärmt werden. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
3. Man nimmt einen Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, der zur intravenösen Verabreichung geeignet ist. Das Gesamtvolumen der Infusion wird durch das Körpergewicht des Patienten bestimmt.
 - Patienten mit einem Gewicht von weniger als 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml erhalten.
 - Patienten mit einem Gewicht von 25 kg oder darüber sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten.
4. Vor dem Aufziehen des Vimizim aus der Durchstechflasche wird jede einzelne Durchstechflasche visuell auf Partikel und Verfärbung kontrolliert. Da es sich um eine Proteinlösung handelt, kann es zu leichter Ausflockung (dünne lichtdurchlässige Fasern) kommen. Die Vimizim-Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos oder hellgelb sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt ist oder wenn sich Partikel in der Lösung befinden.
5. Ein Volumen der isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, das dem zuzugebenden Volumen des Vimizim-Konzentrats entspricht, muss aus dem Infusionsbeutel aufgezogen und entsorgt werden.
6. Das berechnete Volumen Vimizim aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen wird langsam und vorsichtig aufgezogen, um übermäßiges Schütteln zu vermeiden.
7. Vimizim wird langsam und vorsichtig zugegeben, um Schütteln zu vermeiden.
8. Der Infusionsbeutel wird vorsichtig rotiert, um eine ausreichende Verteilung von Vimizim sicherzustellen. Die Lösung nicht schütteln.
9. Die verdünnte Lösung wird den Patienten mit einem Infusionsset verabreicht. Es kann ein Infusionsset verwendet werden, das mit einem 0,2 µm-Filter im Schlauchsystem ausgestattet ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Anhang IIB der EPAR-Produktinformation ist angegeben, dass es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung handelt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) [1].

Im Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist dazu beschrieben [1]: „Die Behandlung sollte von einem Arzt überwacht werden, der in der Behandlung von Patienten mit MPS IVA oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahren ist. Die Gabe von Vimizim sollte durch einen entsprechend geschulten Mediziner erfolgen, der medizinische Notfälle behandeln kann. Bei Patienten, die die Infusionen gut vertragen, kann eine Verabreichung zuhause unter Aufsicht von entsprechend ausgebildetem medizinischen Fachpersonal in Betracht gezogen werden.“

Aus Anhang IIC der EPAR-Produktinformation ergeben sich folgende sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen [1]:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV wurde für Vimizim® nicht erstellt. Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Annex IID der EPAR-Produktinformation genannt [1]:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen des folgenden Abschnitts wurden aus Annex IID der EPAR-Produktinformation [1], sowie dem RMP [2] von Vimizim® entnommen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor dem Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms mit den national zuständigen Behörden vereinbaren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass sämtliches medizinisches Fachpersonal, von dem erwartet wird, dass es Vimizim anwendet und/oder verschreibt, mit dem Inverkehrbringen ein Schulungspaket erhält.

Das Schulungspaket muss Folgendes enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Gebrauchsinformation für den Patienten
- Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal

Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal muss eine schrittweise Anleitung zur Dosierung und Verabreichung enthalten, zu der Informationen zu den folgenden Hauptelementen gehören:

- die Berechnung von Dosis und Infusionsvolumen
- die Berechnung der Infusionsrate
- das Risiko der Anaphylaxie und schwerer allergischer Reaktionen und die notwendigen
- Maßnahmen, um es zu minimieren:
 - vor dem Infusionsbeginn sollen sämtliche Patienten 30-60 Minuten lang Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten
 - bei der Verabreichung von Vimzim soll angemessene medizinische Unterstützung einsatzbereit vorhanden sein
 - die Notwendigkeit bei Bedarf die Infusion unverzüglich zu beenden und mit der angemessenen medizinischen Versorgung zu beginnen, wenn diese Reaktionen auftreten

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Erstellung eines MPS IVA-Erkrankungsregisters, um die Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Elosulfase alfa zu beurteilen.	Abgabe des endgültigen Studienberichts: März 2025

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Quellen zugrunde: die EPAR Produktinformation (Anhang I) [1] und die Zusammenfassung des Risk Management Plans (EU RMP) [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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, [Aufgerufen am: 15.04.2025]. 2019

2. European Medicines Agency (EMA), Vimizim: EPAR - Risk management plan summary. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vimizim-epar-emeahc002779-risk-management-plan-summary_en.pdf, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2021

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben. Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt. Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen. Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV).

Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend.

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer an deutschen Prüfstellen
Nicht zutreffend								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.