

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elosulfase alfa (Vimizim[®])

BioMarin International Limited

Modul 4 A

*Behandlung von Mukopolysaccharidose IVA (Morquio
A Syndrom, MPS IVA)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	16
Abkürzungsverzeichnis.....	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.2 Methodik	48
4.2.1 Fragestellung	48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	51
4.2.3 Informationsbeschaffung	55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	55
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	58
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	59
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	60
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	61
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	63
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	63
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	64
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	90
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	91
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	92
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	96
4.2.5.6.1 Spezifische Anforderungen an vergleichende Analysen ohne Randomisierung	98
4.2.5.6.2 Beurteilung der Aussagekraft vergleichender Analysen ohne Randomisierung	100
4.2.5.6.3 Methodik des indirekten Vergleiches.....	100
4.2.5.6.3.1 Analyse-Population	101
4.2.5.6.3.2 Definition der Erhebungszeitpunkte	101
4.2.5.6.3.3 Statistische Methoden.....	102
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	106
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	106
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	108
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	111
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	112
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	115
4.3.1.2.2	Umsetzung der zVT in Studie MOR-004.....	129
4.3.1.2.3	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	135
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	136
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	136
4.3.1.3.1.1	Morbidität: Ausdauer (6MWT) – RCT	140
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Respiratorische Funktion (FEV1) – RCT.....	149
4.3.1.3.1.3	Morbidität: uKS – RCT	154
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Anthropometrische Messungen – RCT	160
4.3.1.3.1.5	Morbidität: MPS HAQ – RCT.....	167
4.3.1.3.1.6	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	181
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	195
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	202
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	203
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	203
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	203
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	203
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	204
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	204
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	206
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	206
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	207
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	208
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	208
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	209
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	210
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	211
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	211
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	216
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	221
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	223
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	226
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	226
4.3.2.3.2.2	Umsetzung der Anforderungen an vergleichende Analysen ohne Randomisierung.....	259
4.3.2.3.2.3	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	291

4.3.2.3.2.4	Umsetzung der zVT in den weiteren Untersuchungen	291
4.3.2.3.2.5	Verzerrungspotential auf Studienebene	300
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	302
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – Weitere Untersuchungen	302
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	464
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	464
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	466
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	466
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	468
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	488
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	489
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	489
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	489
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	490
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	490
4.6	Referenzliste.....	492
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		512
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		523
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		530
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		572
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		597
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		635
Anhang 4-G : Zusätzliche Daten.....		662
Anhang 4-G: Sensitivitätsanalysen Studie MOR-004		662
Anhang 4-G: Subgruppenanalysen Studie MOR-004		665

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	25
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien – Weitere Untersuchungen	26
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCT MOR-004	29
Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien MOR-005 und MOR-001	37
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien – Weitere Untersuchungen	53
Tabelle 4-7: Subgruppen innerhalb der MOR-004 Studie	94
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus RCT MOR-004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	118
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn und medizinische Vorgeschichte aus RCT MOR-004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	119
Tabelle 4-17: Compliance und Angaben zur Behandlung mit der Studienmedikation aus RCT MOR-004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	122
Tabelle 4-18: Umsetzung der zVT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Ausdauer (6MWT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität: Ausdauer (6MWT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Änderung von Baseline bis Woche 24, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	142
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (mittlere absolute Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	144
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Patienten mit $\geq 9\%$ Verbesserung/ Verschlechterung in der Gehstrecke des 6MWT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	146
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Respiratorische Funktion (FEV1) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion (FEV1) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 24, deskriptive Statistik) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	150
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	151
Tabelle 4-30: Operationalisierung von uKS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: uKS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS in $\mu\text{g}/\text{mg}$ (Änderung von Baseline bis Woche 24, deskriptive Statistik) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	156
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt uKS in $\mu\text{g}/\text{mg}$ (normalisiert, prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	157
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Anthropometrische Messungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrische Messungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrie (Änderung von Baseline bis Woche 24, deskriptive Statistik) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population, jüngere Patienten).....	162
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrie von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population, jüngere Patienten).....	164

Tabelle 4-38: Operationalisierung von MPS HAQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität MPS HAQ Domänen-Scores in Punkten (Änderung von Baseline bis Woche 24, deskriptive Statistik) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	171
Tabelle 4-41: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität MPS HAQ Domänen-Scores in Punkten von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	172
Tabelle 4-42: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität MPS HAQ, Gesamtscores von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verbesserung/Verschlechterung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	174
Tabelle 4-43: Ergebnisse des Endpunktes Morbidität: MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehilfen zu Beginn der Studie und in Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	176
Tabelle 4-44: Ergebnisse des Endpunktes Morbidität: MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehilfen zu Beginn der Studie und in Woche 24; Responderanalyse: Verbesserung/ Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	177
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation).....	184
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz UEs nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation).....	186
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz schwerer UEs nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation)	189
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz SUEs nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation).....	189
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, IARs aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation)	191
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen nach SMQ mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation)	192

Tabelle 4-53 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004)	196
Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004)	197
Tabelle 4-55: Patienten mit Verbesserung der Domäne Eigenständigkeit des MPS HAQ um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline – Subgruppenanalyse nach Altersgruppe zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	199
Tabelle 4-56: Patienten mit dem PT Abdominale Schmerzen – Subgruppenanalyse nach Altersgruppe zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation).....	200
Tabelle 4-57: Patienten mit dem PT Abdominale Schmerzen – Subgruppenanalyse nach 6MWT-Kategorie zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation).....	201
Tabelle 4-58: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	204
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	204
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	205
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	205
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	205
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	208
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	208
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	208
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	209
Tabelle 4-68: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	212
Tabelle 4-69: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	214
Tabelle 4-70: Eignung der Studien aus der bibliografischen Recherche für einen indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen.....	219
Tabelle 4-71: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen.....	222
Tabelle 4-72: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	224

Tabelle 4-73: Studienpool – weitere Untersuchungen	225
Tabelle 4-74: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-75: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005)	231
Tabelle 4-76: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-001)	232
Tabelle 4-77: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007)	232
Tabelle 4-78: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus Studie MOR-004/MOR-005 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der historischen Kontrollkohorte aus Studie MOR-001 (Alle Populationen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus Studie MOR-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der historischen Kontrollkohorte aus Studie MOR-001 (Alle Populationen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn und medizinische Vorgeschichte aus Studie MOR-004/005 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der historischen Kontrollkohorte aus Studie MOR-001 (Alle Populationen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn und medizinische Vorgeschichte aus Studie MOR-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-82: Compliance und Angaben zur Behandlung mit der Studienmedikation aus Studie MOR-005 (ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-83: Compliance und Angaben zur Behandlung mit der Studienmedikation aus Studie MOR-007 (ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Tabelle 4-84: Kriterien zur Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung (Zielstudie) aus den Studien MOR-004/005 und MOR-001 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Confounder Recherche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-86: Übersicht der relevanten Confounder – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-87: Berücksichtigte Confounder mit Begründung und Operationalisierung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Tabelle 4-88: Propensity Score Matching – Überlappung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	289

Tabelle 4-89: Umsetzung der zVT – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	292
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	302
Tabelle 4-91: Operationalisierung von Ausdauer (6MWT) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	306
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität: Ausdauer (6MWT) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Änderung von Baseline bis Woche 120 / Jahr 2, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen)	310
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (mittlere absolute Änderung von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen).....	312
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Patienten mit $\geq 9\%$ Verbesserung/ Verschlechterung in der Gehstrecke des 6MWT) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen).....	315
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Änderung von Baseline bis Woche 264, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population).....	320
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Respiratorische Funktion (FEV1) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	325
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion (FEV1) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	327
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 120 / Jahr 2, deskriptive Statistik) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population).....	329
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population).....	330
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 264, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population).....	333
Tabelle 4-102: Operationalisierung von uKS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	337

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: uKS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	339
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS in µg/mg (Änderung von Baseline bis Woche 120 / Jahr 2, deskriptive Statistik) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population).....	341
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS in µg/mg (normalisiert, prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population) ...	342
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS in µg/mg (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population)	345
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS in µg/mg (Änderung von Baseline bis Woche 208, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 ITT-Population)	349
Tabelle 4-108: Operationalisierung von Anthropometrische Messungen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	353
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrische Messungen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	356
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrie (Änderung von Baseline bis Woche 120 / Jahr 2, deskriptive Statistik) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten).....	358
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrie von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten; indirekter Vergleich). 363	
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Stehhöhe normalisiert (z-Score) (Änderung von Baseline bis Woche 52, deskriptive Statistik) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 vs. MOR-001 Patienten 2 – 5 Jahre)	368
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Stehhöhe in Zentimetern (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population, jüngere Patienten).....	370
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Stehhöhe normalisiert (z-Score) (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population, jüngere Patienten).....	375
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Körpergewicht in Kilogramm (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population, jüngere Patienten).....	380

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Stehhöhe in Zentimetern (Änderung von Baseline bis Woche 208, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 ITT-Population, Patienten ≥ 2 Jahre)	385
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Stehhöhe normalisiert (z-Score) (Änderung von Baseline bis Woche 208, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 ITT-Population).....	388
Tabelle 4-118: Operationalisierung von MPS HAQ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	393
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	396
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ Domänen-Scores in Punkten (Änderung von Baseline bis Jahr 2, deskriptive Statistik) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen)	398
Tabelle 4-121: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität MPS HAQ Domänen-Scores in Punkten von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen).....	402
Tabelle 4-122: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität MPS HAQ, Gesamtscores von Baseline bis Woche 120 / Jahr 2 (Responderanalyse Verbesserung/Verschlechterung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen).....	405
Tabelle 4-123: Ergebnisse des Endpunktes Morbidität: MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehilfen zu Beginn der Studie bis Jahr 2) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen)	413
Tabelle 4-124: Ergebnisse des Endpunktes Morbidität: MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehilfen zu Beginn der Studie und bis Woche 72 / Jahr 1; Responderanalyse: Verbesserung/ Verschlechterung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population).....	415
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ Domänen-Score Eigenständigkeit in Punkten (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005, ITT-Population)	418
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ Domänen-Score Mobilität in Punkten (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population)	421
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ Domäne-Score Betreuungsbedarf in Punkten (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive	

Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population)	424
Tabelle 4-128: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	430
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	434
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten der UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)	436
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten der UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)	439
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz UEs nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)	441
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz UEs nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)	447
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz schwerer UEs nach PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)	451
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz schwerer UEs nach PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)	453
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz SUEs nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)	454
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz SUEs nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)	456
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, IARs aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)	458
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, IARs aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)	459
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)	460
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)	462

Tabelle 4-142: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	465
Tabelle 4-143: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCT MOR-004	470
Tabelle 4-144: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien MOR-005 und MOR-001	478
Tabelle 4-145: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	488
Tabelle 4-146: MEDLINE Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	513
Tabelle 4-147: Embase Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	515
Tabelle 4-148: Cochrane Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	516
Tabelle 4-149: MEDLINE Suchstrategie – weitere Untersuchungen	518
Tabelle 4-150: Embase Suchstrategie – weitere Untersuchungen	520
Tabelle 4-151: Cochrane Suchstrategie – weitere Untersuchungen.....	522
Tabelle 4-152: Clinicaltrials.gov Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	524
Tabelle 4-153: EU-CTR Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	525
Tabelle 4-154: ICTRP Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	526
Tabelle 4-155: Clinicaltrials.gov Suchstrategie – weitere Untersuchungen	527
Tabelle 4-156: EU-CTR Suchstrategie – weitere Untersuchungen	528
Tabelle 4-157: ICTRP Suchstrategie – weitere Untersuchungen.....	529
Tabelle 4-158: Im Volltext gesichtete Treffer der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	530
Tabelle 4-159: Im Volltext gesichtete Treffer der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund – weitere Untersuchungen.....	533
Tabelle 4-160: Treffer der Suche in Studienregistern mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	572
Tabelle 4-161: Treffer der Suche in Studienregistern mit Ausschlussgrund – weitere Untersuchungen.....	586
Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-004.....	598
Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-005.....	606
Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-001.....	620
Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-007.....	624
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOR-004.....	636
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den adjustierten indirekten Vergleich der Studien MOR-005 und MOR-001.....	645
Tabelle 4-168 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT (mittlere absolute Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primär- und Sensitivitätsanalysen).....	662

Tabelle 4-169 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Patienten mit ≥ 9 % Verbesserung in der Gehstrecke des 6MWT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	665
Tabelle 4-170 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Patienten mit ≥ 9 % Verschlechterung in der Gehstrecke des 6MWT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	667
Tabelle 4-171 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	669
Tabelle 4-172 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: uKS in $\mu\text{g}/\text{mg}$ (normalisiert, prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	671
Tabelle 4-173 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: Normalisierte Stehhöhe (z-Score) von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population, jüngere Patienten)	673
Tabelle 4-174 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: Normalisiertes Körpergewicht (z-Score) von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population, jüngere Patienten)	675
Tabelle 4-175 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Eigenständigkeit Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verbesserung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	677
Tabelle 4-176 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Eigenständigkeit Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verschlechterung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	679
Tabelle 4-177 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Mobilität Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verbesserung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	681
Tabelle 4-178 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Mobilität Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verschlechterung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	683
Tabelle 4-179 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Betreuungsbedarf Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verbesserung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	685
Tabelle 4-180 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Betreuungsbedarf Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verschlechterung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	687
Tabelle 4-181 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	689

Tabelle 4-182 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher UE – PT Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	691
Tabelle 4-183 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher schwerer UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	693
Tabelle 4-184 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	695
Tabelle 4-185 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher UE, welche zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	697
Tabelle 4-186 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher IAR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)	699
Tabelle 4-187 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher Überempfindlichkeitsreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population).....	701

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Beispiel Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Abbildung 4-3: Studienschema von MOR-004.....	124
Abbildung 4-4: Modell-basierte ANCOVA mit Messwiederholung der prozentualen Veränderung der Änderung der Gehstrecke im 6MWT über die Zeit bis Woche 24 (MOR-004 ITT-Population).....	143
Abbildung 4-5: Modell-basierte ANCOVA mit Messwiederholung der prozentualen Veränderung des normalisierten uKS (MOR-004 ITT-Population)	158
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen.....	218
Abbildung 4-7: Studienschema von MOR-004/005.....	248
Abbildung 4-8: Vorgehen zur systematischen Identifikation der Confounder	265
Abbildung 4-9: Flow-Chart zum 1:1-Propensity Score Matching	285
Abbildung 4-10: Propensity Score Matching – Überlappung.....	286
Abbildung 4-11: Love Plot des Propensity Score Matchings – Balanciertheit.....	288
Abbildung 4-12: Density Plot des Propensity Score Matchings – Balanciertheit.....	290
Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung im 6MWT (ITT-Population MOR-004/MOR-005) 319	
Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung der FEV1 (ITT-Population MOR-004/MOR-005) .	332
Abbildung 4-15: Mittlere prozentuale Veränderung des uKS (ITT-Population MOR-004/MOR-005).....	344
Abbildung 4-16: Mittlere normalisierte Stehhöhe/Körperlänge (a) (z-Score) und mittlere Wachstumsrate pro Jahr (b) (z-Score) bis Woche 52 (ITT-Population MOR-007).....	367
Abbildung 4-17: Normalisierte Stehhöhe (z-Score) zu Baseline und zu Woche 52 bei behandelten Patienten der MOR-007 Studie im Alter von ≥ 2 Jahren im Vergleich zu unbehandelten Patienten der MOR-001 Studie im Alter von 2 – 5 Jahren.	368
Abbildung 4-18: Patientenfluss in Studie MOR-004/005.	632
Abbildung 4-19: Patientenfluss in Studie MOR-001.	633
Abbildung 4-20: Patientenfluss in Studie MOR-007.	634

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3MSCT	Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (engl. three minutes strair climbing test)
6MWT	Sechs-Minuten-Gehtest (engl. six minutes walk test)
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (engl. angiotensin-converting-enzyme)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl. analysis of covariance)
ATS	American Thoracic Society
ARRB	Prüfungsausschuss für allergische Reaktionen (engl. allergic reaction review board)
BMI	Body Mass Index
BSC	Best-Supportive-Care
CDC	Centers for Disease Control
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease)
CPAP	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (engl. continuous positive airway pressure)
CPET	Kardiopulmonaler Belastungstest (engl. cardiopulmonary exercise test)
CRF	Fallberichtsformular (engl. case report form)
CSR	Klinischer Studienbereich (engl. clinical study report)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (engl. common terminology criteria for adverse events)
CTX1	C-terminal crosslinked C-telopeptide
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Datenüberwachungsausschuss (engl. data monitoring committee)
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (engl. dual-energy X-ray absorptiometry)
ECHO	Echokardiografie

Abkürzung	Bedeutung
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular (engl. electronic case report form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency)
ETV	Besuch zur vorzeitigen Studienbeendigung (engl. early termination visit)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
ERT	Enzymersatztherapie (engl. enzyme replacement therapy)
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FET	Forcierte Expirationszeit (engl. forced expiratory time)
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (engl. forced expiratory volume in 1 second)
FIVC	Forcierte Vitalkapazität der Einatmung (engl. forced inspiratory vital capacity)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (engl. forced vital capacity)
GCP	Gute klinische Praxis (engl. good clinical practice)
GAGs	Glykosaminoglykane
GALNS	N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GR	Wachstumsrate (engl. growth rate)
HNO	Hals-Nase-Ohren
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltherapie (engl. hematopoietic stem cell therapy)
IAR	Infusionsbedingte Reaktion (engl. infusion-associated reaction)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
iRR	Inverses relatives Risiko
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KS	Keratansulfat
l	Liter
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Kleinste Quadrate (engl. least squares)
LSM	Mittelwert der kleinsten Quadrate (engl. least squares mean)
m	Meter
MAA	Managed Access Agreement
MAR	Zufälliges Fehlen (engl. missing at random)
MARS	Morquio A Register-Studie (engl. Morquio A Registry Study)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MorCAP	Morquio A Programm zur klinischen Bewertung, auch MOR-001 (engl. Morquio A Clinical Assessment Program)
MPP	Modified Per-Protocol
MPS	Mukopolysaccharidose
MPS HAQ	Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire
MPS IVA	Mukopolysaccharidose Typ IVA/ Morquio A Syndrom
MTC	Mixed Treatment Comparison
MVV	Atemgrenzwert (engl. maximum voluntary ventilation)
n.a.	Nicht verfügbar
NaCl	Natriumchlorid
NCT	National Clinical Trial
NRS	Nicht-randomisierte Studien
OMON	Overview of Medical Research in the Netherlands

Abkürzung	Bedeutung
PIIANP	Typ-IIA-Kollagen-N-Propeptid
PBO	Placebo
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PIQ	Patient Impression Questionnaire
PK	Pharmakokinetik
PP	Per-Protocol
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QOW	Jede zweite Woche
QW	Jede Woche
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
rhGALNS	Rekombinante Form der humanen GALNS
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Statistical analysis system
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	systematische Literaturrecherche
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz (engl. standardized mean difference)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (engl. system organ class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF α	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
uKS	Keratansulfat im Urin
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).

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Wie sind der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Elosulfase alfa (Vimizim®) in der zugelassenen Dosierung von 2,0 mg/kg Körpergewicht pro Woche zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen [1] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Best-Supportive-Care (BSC) zu bewerten?

MPS IVA ist eine multi-systemische, 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 (KS) 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 [2-4]. Im fortschreitenden Krankheitsverlauf entwickeln sich bei allen Patienten lebensbedrohliche Manifestationen, die unbehandelt im Durchschnitt zu einer vorzeitigen Mortalität im Alter von etwa 20 – 30 Jahren führen [5, 6]. 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 [2-4, 7]. Die Symptome der Patienten sind sehr heterogen und betreffen fast alle Organsysteme, einschließlich des muskuloskelettalen, nervösen, respiratorischen, kardiologischen, gastrointestinalen, visuellen und auditiven Systems. Zu den häufigsten skelettalen Beeinträchtigungen bei MPS IVA gehören extreme Kleinwüchsigkeit, X-Beine, Fehlbildungen des Thorax und ein abnormes Gangbild [5, 8, 9]. Die skelettalen Beeinträchtigungen und extreme Kleinwüchsigkeit im Zusammenhang mit MPS IVA führen zu einer starken Beeinträchtigung der Ausdauer und zusätzlicher Einschränkungen der Lungenfunktion, was sich wiederum auf die Lebensqualität und Fähigkeit der Patienten auswirkt, alltägliche Aktivitäten durchzuführen. Die Patienten sind daher bereits in frühem Alter häufig auf Gehhilfen oder Rollstühle angewiesen, leiden an chronischen Schmerzen und werden durch die, häufig notwendigen, orthopädischen Operationen belastet [5, 7, 10, 11].

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. Die meisten Patienten sind vom klassischen Phänotyp betroffen. 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 [5, 9, 12, 13]. Da die Mehrheit der Patienten von einem klassischen Phänotyp betroffen sind und aufgrund der unklaren Abgrenzbarkeit der phänotypischen Ausprägungen und der Heterogenität der Erkrankung, wird

die Erkrankung MPS IVA im Dossier als gesamtes Spektrum betrachtet und phänotypisch nicht unterschieden.

Das Krankheitsbild von MPS IVA ist durch heterogene Manifestationen gekennzeichnet, was die Erfassung einer Verbesserung einzelner Symptome erschwert. Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) 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 [14-16]. Neben kardialen und pulmonalen Einschränkungen äußern sich auch skelettale Auffälligkeiten und Gelenkprobleme in einer reduzierten Mobilität und Ausdauer und werden damit mittels des 6MWT abgebildet [17].

Elosulfase alfa ist das erste und einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von MPS IVA. Seit der Zulassung im Jahr 2014 gilt Elosulfase alfa als Standardtherapie bei MPS IVA-Patienten und wird in den publizierten Leitlinien uneingeschränkt empfohlen [18-21]. Elosulfase alfa wird angewendet in einer Dosierung von 2,0 mg/kg Körpergewicht (im Weiteren: 2,0 mg/kg), verabreicht als intravenöse Infusion (i.v.) jede Woche (= QW) [1].

Es haben bereits zwei Nutzenbewertungsverfahren zu Elosulfase alfa in den Jahren 2014 (initiale Bewertung) und 2017 (Bewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) stattgefunden, in denen jeweils ein geringer Zusatznutzen für Elosulfase alfa in der zugelassenen Indikation vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgestellt wurde [22, 23].

Bei der erneuten Nutzenbewertung von Elosulfase alfa handelt es sich um ein Verfahren, das vom G-BA aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 Fünftes Sozialgesetzbuch (SGB V), eingeleitet worden ist [24].

Datenquellen

Die Fragestellung wird basierend auf der zulassungsbegründenden randomisiert, kontrollierten Studie (RCT, randomized controlled trial) MOR-004, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo untersucht wurde, beantwortet. Sowohl die Behandlung mit Elosulfase alfa als auch mit Placebo fand zusätzlich zu einer Standardtherapie der Patienten mit BSC statt, sodass die vom G-BA bestimmte zVT in der Studie adäquat abgebildet ist. Zusätzlich wird ein adjustierter indirekter Vergleich mit 1:1-Propensity-Score-Matching der Langzeit-Extensionsstudie Studie MOR-005 gegenüber einer natürlichen Kontrollpopulation mit BSC der Studie MOR-001 als Datenquelle herangezogen, um den Langzeiteffekt von Elosulfase alfa zu präsentieren. Ergänzend werden die Ergebnisse eines naiven indirekten Vergleichs der einarmigen Studie MOR-007 zu Elosulfase alfa, in der MPS IVA-Patienten < 5 Jahren, die 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa erhalten haben, untersucht worden sind, mit gleichaltrigen Patienten der Studie MOR-001 dargestellt. Nicht-vergleichende Ergebnisse zur Langzeitsicherheit der Studie MOR-004/005 bei Patienten ≥ 5 Jahren und der einarmigen Studie MOR-007 bei Patienten < 5 Jahren werden ebenso ergänzend dargestellt.

Es werden nur diejenigen Studienarme dargestellt, in denen Elosulfase alfa in der zugelassenen Dosierung 2,0 mg/kg/QW eingesetzt worden ist [1]. Davon abweichende Dosierungen, wie beispielsweise eine Verabreichung jede zweite Woche (= QOW) werden nicht zur Bewertung herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC werden eine RCT und ein indirekter Vergleich einer Langzeitstudie und einer Studie mit natürlicher Kontrollpopulation herangezogen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Zur Beurteilung des Langzeiteffekts von Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC, der über eine Beobachtungsdauer von > 24 Wochen hinausgeht, wird im Rahmen der weiteren Untersuchungen ein indirekter Vergleich dargestellt. Dazu wurde sowohl nach geeigneten Studien zu Elosulfase alfa als auch nach geeigneten Studien zu BSC gesucht. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Suche nach Studien, die für die weiteren Untersuchungen in Frage kommen, sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Mukopolysaccharidose IVA bzw. 4A (MPS IVA bzw. MPS 4A), auch bekannt als Morquio-Krankheit Typ A und als Mangel des Enzyms N-Acetylgalactosamin-6-sulfat-Sulfatase (GALNS) oder Synonyme	Abweichende Indikation Tiermodelle
2	Intervention	Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa (Vimizim®; BMN-110; rekombinante, humane GALNS) in der zugelassenen Dosierung (2,0 mg/kg/QW, intravenöse Infusion)	abweichende Dosierung
3	Vergleichstherapie	BSC	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Mind. ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: – Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Verträglichkeit und Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studiendesign/-typ	Randomisiert kontrollierte Studien	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
7	Publikationstyp	– Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt – enthaltene relevante Primärdaten	– Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation – Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse^a
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache
^a Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse zu Studien, die bereits in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden, werden nicht ausgeschlossen. Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; GALNS = N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatsulfatase; MPS = Mukopolysaccharidose; QW = jede Woche			

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien – Weitere Untersuchungen

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Mukopolysaccharidose IVA bzw. 4A (MPS IVA bzw. MPS 4A), auch bekannt als Morquio-Krankheit Typ A und als Mangel des Enzyms N-Acetylgalactosamin-6-sulfat-Sulfatase (GALNS) oder Synonyme	Abweichende Indikation Tiermodelle
2	Intervention	– Studien mit Elosulfase alfa: Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa (Vimizim®; BMN-110; rekombinante, humane GALNS) in einer zugelassenen Dosierung (2,0 mg/kg/QW, intravenöse Infusion) ODER – BSC	– Studien mit Elosulfase alfa: Elosulfase in einer abweichenden Dosierung ODER – Keine BSC
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Mind. 1 patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: – Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Verträglichkeit und Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
5	Studiendesign/-typ	Es werden Studien der folgenden Typen eingeschlossen, wenn ≥ 10 MPS IVA-Patienten eingeschlossen wurden: – Randomisiert kontrollierte Studien – Kontrollierte klinische Studien – Unkontrollierte, einarmige klinische Studien – Beobachtungsstudien – Kohortenstudien	Abweichender Studientyp, < 10 MPS IVA-Patienten
6	Studiendauer	> 24 Wochen	≤ 24 Wochen
7	Publikationstyp	– Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des STROBE / TREND / CONSORT-Statements genügt – enthaltene relevante Primärdaten^a – Datenverfügbarkeit erlaubt einen indirekten Vergleich^b	– Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation – Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse^a – Keine relevanten Primärdaten – Datenverfügbarkeit erlaubt einen indirekten Vergleich nicht^b
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache
^a Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse zu Studien, die bereits in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden, werden nicht ausgeschlossen. ^b Die Verfügbarkeit individueller Patientendaten wird vorausgesetzt. Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; GALNS = N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatsulfatase; MPS = Mukopolysaccharidose; QW = jede Woche; STROBE = Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology; TREND = Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs			

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die in der systematischen Literaturrecherche (SLR) identifizierten Studien MOR-004, MOR-005, MOR-007 und werden gemäß der Items 1 bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements basierend auf den jeweiligen Studiendokumenten (Protokoll inkl. Amendments, statistischer Analyseplan [SAP], klinischer Studienbericht [CSR]) beschrieben und beurteilt. Die in der SLR identifizierte historische Kontrollkohorte der Studie MOR-001 wird entsprechend den Items 3 bis 13 des STROBE-Statements basierend auf den jeweiligen Studiendokumenten (Protokoll inkl. Amendments, SAP) und den dazugehörigen Publikationen [8, 25] beschrieben und beurteilt.

Es wird eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die RCT MOR-004 durchgeführt. Ebenso wird eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien MOR-005 und MOR-001 durchgeführt. Auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs der Studien MOR-007 und MOR-001 wird verzichtet, da naive indirekte Vergleiche prinzipiell als hoch verzerrt gelten. Ebenso erfolgt keine separate Bewertung des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien MOR-005, MOR-007 und MOR-001.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der zulassungsbegründenden RCT MOR-004, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht wurde. Sowohl die Behandlung mit Elosulfase alfa als auch mit Placebo fand zusätzlich zu einer Standardtherapie mit BSC der Patienten statt, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie adäquat abgebildet ist. Zusätzlich wird der Zusatznutzen mit einem indirekten Vergleich der Langzeit-Extensionsstudie Studie MOR-005 gegenüber einer natürlichen Kontrollpopulation mit BSC der Studie MOR-001 belegt. Außerdem werden ergänzend die Ergebnisse eines naiven indirekten Vergleichs der einarmigen Studie MOR-007 zu 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa bei MPS IVA-Patienten < 5 Jahren mit gleichaltrigen MOR-001 Patienten präsentiert.

Es werden nur diejenigen Studienarme dargestellt, in denen Elosulfase alfa in der zugelassenen Dosierung 2,0 mg/kg/QW eingesetzt wird [1]. Davon abweichende Dosierungen, wie beispielsweise eine QOW-Verabreichung werden nicht zur Bewertung herangezogen.

Ergebnisse der RCT MOR-004

Bei der MOR-004 Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Studie bei Patienten mit gesicherter MPS IVA im Alter von fünf Jahren und älter mit einer Gehstrecke zwischen ≥ 30 und ≤ 325 m (N = 176, ITT- und Sicherheitspopulation). Die Patienten wurden in folgende Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1 randomisiert: Behandlung mit Placebo, Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW oder 2,0 mg/kg/QOW über 24 Wochen. Die Dosis des Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW-Behandlungsarm entspricht der in Deutschland zugelassenen Dosierung von Elosulfase alfa [1] und wird im Dossier dargestellt. Die Dosis des Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW-Behandlungsarm entspricht nicht der zugelassenen Dosierung und wird aus diesem Grund nicht dargestellt. Sowohl die Behandlung mit Elosulfase alfa als auch mit Placebo fand zusätzlich zu einer Standardtherapie mit BSC der Patienten statt, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie adäquat abgebildet ist. Da MPS IVA Patienten häufig chirurgische Eingriffe benötigen, um Knochen- und Gelenkdeformitäten zu korrigieren, war es unerlässlich, eine Studie mit begrenzter Dauer von 24 Wochen zu konzipieren, um die störenden Auswirkungen dieser Verfahren auf wichtige Endpunkte zu minimieren. Zudem war eine längere Studiendauer gegenüber Placebo aus ethischen Gründen nicht vertretbar.

Als patientenrelevante Endpunkte werden in der Kategorie Morbidität die Ausdauer, gemessen am 6MWT, der Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) und anthropometrische Messungen dargestellt. In der Kategorie Verträglichkeit und Sicherheit werden unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) dargestellt. Die Endpunkte normalisiertes Keratansulfat im Urin (uKS) und Lungenfunktion gemessen am forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde (forced expiratory volume in 1 second, FEV1) werden supportiv dargestellt, da sie per se nicht patientenrelevant sind. Da die generelle Wirksamkeit von Elosulfase alfa als Enzyersatztherapie (ERT) über die Reduktion des uKS belegt werden kann, wird dieser Endpunkt auch in der Zusammenfassung der Ergebnisse präsentiert.

Die Studie entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe 1b [26]. Das Verzerrungspotential wurde für die eingeschlossene Studie endpunktübergreifend als gering eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte wurde als niedrig eingestuft. Die für die Nutzenbewertung relevanten Parameter sind patientenrelevante Parameter. Zusätzlich wird der Endpunkt uKS supportiv präsentiert, um die Wirksamkeit des Medikaments zu demonstrieren. Aufgrund der hohen Qualität der Studie wird die Ergebnissicherheit der vorgelegten Daten als hoch eingestuft.

In Tabelle 4-3 werden die Ergebnisse der RCT MOR-004 zusammenfassend dargestellt und das Ausmaß des Zusatznutzens präsentiert. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elosulfase alfa erfolgte anhand der Kriterien der allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [27].

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCT MOR-004

Dimension Endpunkt	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidity			
Endurance (6MWT)			
	RR [95 % KI]	p-Value ^a	
Patients with improvement of the 6MWT-walking distance by ≥ 9 % at week 24 compared to baseline	1,516 [1,013; 2,270] iRR: 0,6596 ^b [0,4405; 0,987]	0,0382	low
Patients with deterioration of the 6MWT-walking distance by ≥ 9 % at week 24 compared to baseline	0,458 [0,196; 1,068]	0,0594	

Dimension Endpunkt	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
uKS			
	SMD [95 % KI]	p-Wert ^c	
Veränderung des uKS von Baseline bis Woche 24	-1.8573 [-2.2906, -1.4189]	<0,0001	ergänzend
Anthropometrische Messungen			
	SMD [95 % KI]	p-Wert ^c	↔
Veränderung der Stehhöhe (z- Score) von Baseline bis Woche 24 ^d	0,3545 [-0,0860; 0,7934]	0,1149	
Veränderung des Gewichts (z- Score) von Baseline bis Woche 24 ^d	0,3229 [-0,1180; 0,7623]	0,1514	
MPS HAQ			
Domäne			
	RR [95 % KI]	p-Wert ^a	
Eigenständigkeit			
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	1,128 [0,713; 1,786]	0,6024	↔
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	1,186 [0,597; 2,355]	0,6294	
Mobilität			
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	1,110 [0,765; 1,609]	0,5913	gering
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	0,366 [0,138; 0,970]	0,0338	

Dimension Endpunkt	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
Betreuungsbedarf			
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	1,038 [0,583; 1,847]	0,9012	↔
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	0,751 [0,338; 1,669]	0,4872	
Verträglichkeit			
UE - Gesamtraten			
	RR [95 % KI]	p-Wert ^e	↔
Jegliche UEs	1,00 [0,93; 1,07]	1,0000	
Mild	0,79 [0,57; 1,11]	0,1957	
Moderat	1,32 [0,84; 2,09]	0,2591	
Schwer	2,03 [0,19; 21,83]	0,6185	
Jegliche therapie-assoziierte UEs	1,19 [0,92; 1,54]	0,2402	
Jegliche SUEs	4,58 [1,03; 20,28] iRR: 0,22 ^b [0,05; 0,97]	0,0293	
Jegliche therapie-assoziierte SUEs	5,08 [0,25; 103,7]	0,2436	
Jegliches UE, welches zum Studienabbruch führt	n.b. ^f	n.b. ^f	
Jegliches UE, welches zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führt	n.b. ^f	n.b. ^f	

Dimension Endpunkt	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
Fatale UE	n.b. ^f	n.b. ^f	
Jegliche IAR	0,98 [0,87; 1,10]	0,7620	
Jegliche Überempfindlichkeitsreaktionen	1,74 [0,74; 4,12]	0,219	

^a p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline.

^b inverses relatives Risiko (iRR)

^c p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell.

^d Analyse beschränkt auf Männer im Alter von ≤ 18 Jahren und Frauen mit einem Alter ≤ 15 Jahren

^e p-Wert berechnet mittels Fisher's Exakt Test

^f Da keine Ereignisse auftraten wurden keine Effektschätzer und kein p-Wert berechnet.

Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; IAR = infusionsbedingte Reaktionen; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; RR = relatives Risiko; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; uKS = Normalisiertes Keratansulfat im Urin; ↔ = kein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied

Ausdauer (6MWT)

Das primäre Ziel der Studie war es, den Behandlungseffekt von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW auf die Ausdauer im 6MWT über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo zu demonstrieren. Dieses Ziel wurde erreicht: Über 50 % Patienten (32 von 58 Patienten) im Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW-Behandlungsarm zeigten gegenüber 37,3 % der Patienten im Placebo-Arm (22 von 59 Patienten) eine signifikante klinische Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline (inverses relatives Risiko [iRR] 0,6596; 95 % Konfidenzintervall [KI] [0,4405; 0,987]; $p = 0,0382$). Da es sich bei der eingeschränkten Ausdauer der Patienten um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für den patientenrelevanten Endpunkt der Veränderung der Gehstrecke im 6MWT. Die Kovarianzanalyse (ANCOVA-Analyse) der Veränderung Gehstrecke im 6MWT zu Baseline unterstützt dieses Ergebnis. Die Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verlängerte die mittlere Gehstrecke im 6MWT um 22,5 m (95 % KI [4,0; 40,9]; $p = 0,0174$) verglichen mit Placebo.

Unter der Behandlung mit Elosulfase alfa zeigten die Patienten signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo + BSC. Die mittlere Gehstrecke (SD) betrug zu Beginn der Studie in der Placebo Gruppe bzw. bei den Patienten, die Elosulfase alfa einmal wöchentlich erhielten, 211,9 (69,9) m bzw. 203,9 (76,3) m. Bei diesen sehr niedrigen Ausgangswerten würden selbst kleine Verbesserungen zu einer erheblich verbesserten Fähigkeit zur Verrichtung von

Alltagsaktivitäten, wie etwa ein selbständiger Toilettengang, und einer geringeren Abhängigkeit von der Unterstützung durch Pflegepersonen führen. Die mittlere Änderung (SD) der Gehstrecke im 6MWT von Baseline bis Woche 24 betrug 36,0 (58,1) m unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (entsprechend 23,8 (SD 44,4) %). Die Mobilität ist besonders relevant für die Patienten, da sie sich direkt auf die Selbstständigkeit der Patienten, sowie ihre Lebensqualität auswirkt. Ein Mobilitätsverlust der Patienten stellt daher ein schwerwiegendes Symptom dar. Entsprechend ist die signifikante und klinisch relevante Verbesserung des 6MWT unter der Behandlung mit Elosulfase alfa ein bedeutender patientenrelevanter Vorteil für MPS IVA-Patienten.

Anthropometrische Messungen

In Studie MOR-004 wurden numerische Vorteile der normalisierten, anthropometrischen Körpermaße (z-Scores) für die Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC festgestellt, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Der z-Score der Stehhöhe reduzierte sich in der Placebo-Gruppe am Ende der 24-wöchigen Behandlung um einen weiteren Wert von -0,2 im Vergleich zu Baseline während er unter Behandlung mit Elosulfase alfa konstant bleibt (Veränderung zu Baseline von 0,0). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der MPS IVA-Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa stabil gehalten wird, während die Patienten mit BSC im Verlauf weiter von der Normalbevölkerung abweichen

uKS

Der Endpunkt uKS dient supportiv der Demonstration der Wirksamkeit des eingesetzten Arzneimittels. Die Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW führte bereits nach zwei Wochen zu einer hoch signifikanten Reduktion der normalisierten uKS (Differenz prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Elosulfase alfa vs. Placebo: -30,2 %, 95 % KI [-38,5; -22,0]; $p < 0,0001$), die über 24 Wochen stabil blieb (Differenz prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Elosulfase alfa vs. Placebo: -40,7 %, 95 % KI [-49,0; -32,4]; $p < 0,0001$; standardisierte Mittelwertdifferenz [SMD]: -1,8573, 95 % KI [-2,2906; -1,4189]).

Dies veranschaulicht die schnelle und effektive Wirksamkeit von Elosulfase alfa.

MPS HAQ

Der MPS HAQ ist ein Fragebogen, um die Funktionsfähigkeit der Patienten im Alltag zu untersuchen. Bei allen Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität.

Es wurden Responderanalysen mit den Gesamtscores der einzelnen Domänen Eigenständigkeit, Mobilität und Betreuungsbedarf durchgeführt. In der Domäne Mobilität zeigt sich, dass sich signifikant weniger Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (8,6 %) um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline verschlechtern als die Patienten mit Placebo-Behandlung (22,0 %) (relatives Risiko [RR] 0,366; 95 % KI [0,138; 0,970], $p = 0,0338$). Da es sich bei der Mobilität der Patienten um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich daraus ein **geringer Zusatznutzen**. Betrachtet man in der

Domäne Mobilität ausschließlich Patienten mit einer Verbesserung lässt sich dieser Effekt nach 24 Wochen nicht beobachten.

In der Domäne Betreuungsbedarf wurden numerische Vorteile im Gesamtscore gegenüber der Behandlung mit Elosulfase alfa beobachtet. Der mittlere Gesamtscore der Domäne zum Betreuungsbedarf (Skalenspannweite 1 – 52 Punkte) (SD) nahm in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe mit -2,3 (7,02) bis Woche 24 stärker ab als in der Placebo Gruppe mit -1,1 (5,79). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. In der Domäne Eigenständigkeit wurden keine signifikanten, klinisch relevanten Veränderungen beobachtet. Neben den Domänen wird im MPS HAQ unabhängig von der Domäne Mobilität die Nutzung von Rollstühlen und Gehhilfen erfasst. Hier wurde die Veränderung der Patienten mit Risiko auf Verschlechterung oder Verbesserung als Responderanalyse analysiert. Aufgrund der geringen Patientenzahlen lassen sich keine signifikanten, klinisch relevanten Veränderungen beobachten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Die Baseline-Daten zum MPS HAQ zeigen, dass sich MPS IVA negativ auf die Fähigkeit der Patienten zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten auswirkt. Es handelt sich bei MPS IVA um eine heterogene, progressive Erkrankung. 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 [4, 17]. Die Behandlung mit Elosulfase alfa führt dazu, dass sich signifikant weniger Patienten in der Mobilitätsdomäne des MPS HAQ verschlechtern. Dies deckt sich mit den Ergebnissen des primären Endpunkts 6MWT und ist besonders relevant, da sich die Mobilität direkt auf die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten auswirkt. Zusätzlich wird ein numerischer Vorteil in der Veränderung der Domäne zum Betreuungsbedarf beobachtet, welcher jedoch nicht signifikant ist.

Verträglichkeit

Sowohl in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe als auch in der Placebo Gruppe traten bei nahezu allen Patienten (beide Gruppen 96,6 %) UE auf. Diese UE wurden bei 42 Patienten (72,4 %) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe als therapie-assoziiert eingeschätzt und bei 36 Patienten (61,0 %) in der Placebo Gruppe (RR 1,19; 95 % KI [0,92; 1,54]; $p = 0,2402$). Die meisten UE (jegliche und jegliche therapie-assoziiert UE) entsprachen dem Schweregrad mild. Schwere UE wurden bei 2 Patienten (3,4 %) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 1 Patienten (1,7 %) in der Placebo Gruppe beobachtet. Im Auftreten der UE wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW und der Behandlung mit Placebo beobachtet.

Es traten signifikant mehr SUE bei Patienten in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe (9 [15,5 %]), als in der Placebo Gruppe (2 [3,4 %]) auf (iRR 0,22; 95 % KI [0,05; 0,97]; $p = 0,0293$). Die SUE in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe wurden allerdings nur bei 2 Patienten (3,4 %) und in der Placebo Gruppe bei keinem Patienten als therapie-assoziiert eingeschätzt. Beide therapie-assoziierten SUE in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe

wurden innerhalb eines Tages aufgeflöst und führten nicht zu einem Behandlungs- oder Studienabbruch. Werden nur die therapie-assoziierten SUE betrachtet, so ergibt sich hieraus kein statistisch relevanter Unterschied zwischen Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW und Placebo (RR 5,08; 95 % KI: [0,25; 103,7]; $p = 0,2436$). Zudem gab es in beiden Behandlungsgruppen keine UE, welche zu einem Behandlungsabbruch oder einem Studienabbruch führten und es traten keine Todesfälle auf.

Als UEs von besonderem Interesse galten infusionsbedingte Reaktionen (IARs) und Überempfindlichkeitsreaktionen. Insgesamt hatten 52 Patienten (89,7 %) der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe eine IAR und 54 Patienten (91,5 %) in der Placebo Gruppe (RR 0,98; 95 % KI [0,87; 1,10]; $p = 0,7620$). Dabei handelte es sich hauptsächlich um milde IAR. . Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 12 Patienten (20,7 %) der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 7 Patienten (11,9 %) in der Placebo Gruppe auf (RR 1,74; [0,74; 4,12] $p = 0,219$).

In den Behandlungsgruppen traten UEs am häufigsten in folgenden System Organ Class (SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) auf (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe vs. Placebo Gruppe): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (67,2 % vs. 66,1 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (65,5 % vs. 62,7 %), gastrointestinale Erkrankungen (63,8 % vs. 69,5 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (60,3 % vs. 55,9 %), Erkrankungen des Nervensystems (53,4 % vs. 44,1 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (43,1 % vs. 50,8 %). Es wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet, die Verteilung der SOC's war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar.

Die häufigsten Preferred Terms nach MedDRA (PT) (≥ 30 %) waren in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe vs. Placebo Gruppe die PTs Fieber (43,1 % vs. 28,8 %), Erbrechen (44,8 % vs. 35,6 %), Kopfschmerzen (41,4 % vs. 35,6 %) und Husten (27,6 % vs. 35,6 %). Bei nahezu allen PTs wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Lediglich im Auftreten von abdominalen Schmerzen gab es Unterschiede in den Behandlungsgruppen. Während bei 14 Patienten (24,1 %) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe abdominale Schmerzen auftraten waren es 5 Patienten (8,5 %) in der Placebo Gruppe (iRR 0,35; 95 % KI [0,14; 0,91]; $p = 0,025$).

Die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) entsprachen den für ERT bekannten Reaktionen. Die am häufigsten berichteten schweren UEs und SUEs stellen die Symptomatik der zugrundeliegenden MPS IVA Erkrankung dar (z. B. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Deformität des Knies) und sind nicht auf die Behandlung mit Elosulfase alfa zurückzuführen. Dies wird auch durch das vergleichbare Auftreten der UEs und IARs in der Placebo Gruppe deutlich. Insgesamt wurden nahezu keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen identifiziert. Unter Behandlung mit Elosulfase alfa mehr SUE auf, die allerdings nur zu einem geringen Anteil therapie-assoziiert waren und weder zu einem Behandlungsabbruch noch zu einem Abbruch der Studie führten.

Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für ERTs bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist die Verträglichkeit von Elosulfase alfa als akzeptabel zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs von MOR-005 vs. MOR-001

Mit der RCT MOR-004 werden direkt vergleichende Daten von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo, jeweils zusätzlich zur BSC, über 24 Wochen vorgelegt. Da MPS IVA-Patienten häufig chirurgische Eingriffe benötigen, um Knochen- und Gelenkdeformitäten zu korrigieren, war es unerlässlich, eine Studie mit begrenzter Dauer von 24 Wochen zu konzipieren, um die störenden Auswirkungen dieser Verfahren zu minimieren. Da es sich bei Elosulfase alfa um das einzige Arzneimittel zur Therapie von MPS IVA handelt [28, 29], war zudem eine längere Studiendauer über 24 Wochen hinaus unter Aufrechterhaltung der Placebo Gruppe nicht geplant, da es in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden ethisch nicht zumutbar erschien, den Patienten die Therapie über einen längeren Zeitraum vorzuenthalten. Aus diesem Grund wurden die Placebo-Patienten der Studie MOR-004 in Teil 1 der Erweiterungsstudie MOR-005 auf eine Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (PBO-QW-Behandlungsarm) und Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW (PBO-QOW-Behandlungsarm) umgestellt [30]. Patienten, die bereits in Studie MOR-004 eine Behandlung mit Elosulfase alfa erhielten, behielten ihre Behandlung bei (QW-QW- und QOW-QOW-Behandlungsarm). In Teil 2 der Erweiterungsstudie MOR-005 wurden alle Patienten auf eine Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW umgestellt [30].

Der Vergleich der Langzeitdaten aus der Extensionsstudie MOR-005 mit der vom G-BA bestimmten zVT BSC wurde auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches mit der historischen Verlaufskohorte MOR-001 vorgenommen. Dieser qualitativ hochwertige, adjustierte indirekte Vergleich entspricht den Anforderungen des IQWiG an vergleichende Analysen ohne Randomisierung [31]. Dazu gehört u. A. die systematische Recherche nach Confoundern und die Adjustierung für die identifizierten Confounder. Für die Adjustierung wurde ein 1:1-Propensity-Score-Matching der QW-QW-Patienten aus Studie MOR-005 und der MOR-001 Patienten verwendet. Um die Vergleichbarkeit der Gruppen, die in das Propensity Score Matching eingehen, zu gewährleisten, wurde die Gruppe der MOR-001 Patienten auf solche Patienten limitiert, die formal die Einschlusskriterien der Studie MOR-004/005 erfüllen und für die eine ausreichende Datengrundlage für die Analysen zur Verfügung steht.

In Tabelle 4-4 werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Langzeitstudie MOR-005 und der natürlichen Kontrolle MOR-001 zusammenfassend dargestellt und das Ausmaß des Zusatznutzens präsentiert. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elosulfase alfa erfolgte anhand der Kriterien der allgemeinen Methoden des IQWiG [27].

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien MOR-005 und MOR-001

Dimension Endpunkt	MOR-005 QW-QW, gematchte Population vs. MOR-001, gematchte Population		Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Ausdauer (6MWT)			
	RR [95 % KI]	p-Wert ^a	
Patienten mit Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	1,7603 [1,1988; 2,5848] iRR: 0,568 ^b [0,3869; 0,8342]	0,0027	beträchtlich
Patienten mit Verschlechterung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	0,6932 [0,5439; 0,8834]	0,0026	
uKS			
	SMD [95 % KI]	p-Wert ^c	
Veränderung des uKS von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1	-1,2318 [-1,6632; -0,8004]	<0,0001	ergänzend
Anthropometrische Messungen			
	SMD [95 % KI]	p-Wert ^c	
Veränderung der Stehhöhe (z-Score) von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 ^d	0,2957 [-0,1579; 0,7493]	0,2199	↔
Veränderung des Gewichts (z-Score) von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 ^d	-0,2236 [-0,6592; 0,2119]	0,2259	

Dimension Endpunkt	MOR-005 QW-QW, gematchte Population vs. MOR-001, gematchte Population	Ausmaß des Zusatznutzens
MPS HAQ <i>Domäne</i>		
	RR [95 % KI]	p-Wert^a
<i>Eigenständigkeit</i>		
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	0,9660 [0,8043; 1,1602]	0,6988
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	1,0265 [0,9217; 1,1431]	0,6319
↔		
<i>Mobilität</i>		
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	0,8805 [0,7001; 1,1074]	0,2666
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	0,9182 [0,8139; 1,0359]	0,1396
↔		
<i>Betreuungsbedarf</i>		
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	1,1267 [0,9595; 1,3229]	0,1210
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	1,0450 [0,9447; 1,1559]	0,3768
↔		
^a p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. ^b inverses relatives Risiko (iRR) ^c p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. ^d Analyse beschränkt auf Männer im Alter von ≤ 18 Jahren und Frauen mit einem Alter ≤ 15 Jahren Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse;		

Dimension Endpunkt	MOR-005 QW-QW, gematchte Population vs. MOR-001, gematchte Population	Ausmaß des Zusatznutzens
MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; uKS = Normalisiertes Keratansulfat im Urin; ↔ = kein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied		

Ausdauer (6MWT)

Der in der RCT beobachtete signifikante und klinisch relevante Vorteil in der Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % unter Behandlung mit Elosulfase alfa zu Woche 24 wird durch den indirekten Vergleich zu Woche 72 / Jahr 1 bestätigt und sogar noch stärker deutlich.

Die Responderanalyse zeigt, dass der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % in Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zur Baseline in der Behandlungsgruppe QW-QW mit 59,62 % (n = 31) signifikant größer ist als in der MOR-001 Gruppe mit 32,69 % (n = 17). Das iRR beträgt 0,5681 (95 % KI [0,3869; 0,8342], p = 0,0027), wodurch der Vorteil von Elosulfase alfa gegenüber BSC signifikant und klinisch relevant ist. Dieser signifikante Vorteil wird auch durch die Sensitivitätsanalyse mit Patienten ohne orthopädische Operationen bestätigt (p = 0,0028). Da es sich bei der eingeschränkten Ausdauer der Patienten um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich **ein beträchtlicher Zusatznutzen** für den patientenrelevanten Endpunkt der Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT.

Darüber hinaus zeigt sich zu Woche 72 / Jahr 1 für die Behandlung mit Elosulfase alfa auch ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil in der Anzahl an Patienten mit Verschlechterung der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % im Vergleich zur Baseline. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung von ≥ 9 % war in der Behandlungsgruppe QW-QW mit 13,46 % (n = 7) signifikant geringer als in der MOR-001 Gruppe mit 40,38 % (n = 21). Das RR beträgt 0,6932 (95 % KI [0,5439; 0,8834], p = 0,0026), womit sich in der Verschlechterung analog zur Verbesserung ein signifikant und klinisch relevanter Vorteil für Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC zeigt. Auch hier wird dieser signifikante Vorteil durch die Sensitivitätsanalyse mit Patienten ohne orthopädische Operationen bestätigt (p = 0,0049). Analog ergibt sich auch anhand der Verschlechterung der Gehstrecke im 6MWT ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC.

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten (76,92 %) der MOR-001 Gruppe zu Jahr 2 werden die Responder zu Woche 120 / Jahr 2 nur deskriptiv präsentiert. Dennoch ist bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Messwerten zum Auswertungszeitpunkt zu beobachten, dass sich auch zu Woche 120 / Jahr 2 numerisch mehr Patienten in der QW-QW Gruppe (29 [58,0 %] Responder; 21 Non-Responder [42,0 %]), als in der MOR-001 Gruppe (2 [16,67 %] Responder; 10 Non-Responder [83,3 %]) um ≥ 9 % in der Gehstrecke im 6MWT verbesserten. Auch zeigten anteilig weniger Patienten in der QW-QW Gruppe (9 [18,0 %] Responder; 41

Non-Responder [82,0 %]) eine Verschlechterung um ≥ 9 % in der Gehstrecke im 6MWT, als in der MOR-001 Gruppe (6 [50,0 %] Responder; 6 Non-Responder [50,0 %]).

Unter der Behandlung mit Elosulfase alfa zeigten die Patienten signifikante Verbesserungen und signifikant weniger Verschlechterungen im Vergleich zu BSC. Die mittlere Gehstrecke (SD) betrug zu Baseline in der QW-QW Gruppe der MOR-005 Studie 211,459 (69,970) m und in der MOR-001 Gruppe 214,994 (77,730) m. Die mittlere (SD) der Gehstrecke im 6MWT von verbesserte sich in der QW-QW Gruppe unter Behandlung mit Elosulfase alfa um 27,579 (67,677) m bis Woche 72, entsprechend 14,580 (48,713) %. Im gleichen Zeitraum verschlechtern sich die Patienten ohne Behandlung mit Elosulfase alfa in der MOR-001 Gruppe um -18,375 (70,226) m bis Jahr 1, entsprechend 1,455 (59,869) %. Dieser Effekt hält auch langfristig bis Woche 120 / Jahr 2 an. Die mittlere (SD) prozentuale Änderung im QW-QW Arm betrug zu Woche 120 14,795 (50,505) %, während sich die Patienten der MOR-001 Gruppe bis Jahr 2 um -16,667 (38,813) % verschlechterten. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass sich die Gehfähigkeit der Patienten unter Elosulfase alfa deutlich verbessert und insbesondere über einen langfristigen Behandlungszeitraum starke Veränderungen im Vergleich zu Patienten ohne Behandlung mit Elosulfase alfa messbar sind. Selbst kleine Verbesserungen führen zu einer erheblich verbesserten Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, wie etwa ein selbständiger Toilettengang, und einer geringeren Abhängigkeit von der Unterstützung durch Pflegepersonen.

Das Krankheitsbild von MPS IVA ist durch heterogene Manifestationen gekennzeichnet, was die Erfassung einer Verbesserung einzelner Symptome erschwert. Der 6MWT bildet alle Körpersysteme ab, die an der körperlichen Ausdauer beteiligt und durch die Manifestationen der MPS IVA beeinträchtigt sind. Insbesondere die skelettalen Auffälligkeiten und Gelenkprobleme sind bei MPS IVA-Patienten stark ausgeprägt und resultieren in einer reduzierten Mobilität und Ausdauer, welche mittels des 6MWT abgebildet wird. Entsprechend ist die signifikante und klinisch relevante Verbesserung des 6MWT unter der Behandlung mit Elosulfase alfa ein bedeutender patientenrelevanter Vorteil für MPS IVA-Patienten.

Anthropometrische Messungen

Analog zu den Beobachtungen in der RCT MOR-004 wurden im indirekten Vergleich zu Woche 72 / Jahr 1 numerische Vorteile der normalisierten, anthropometrischen Körpermaße (z-Scores) für die Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC festgestellt, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Der z-Score der Stehhöhe reduzierte sich in der MOR-001 Kontrollkohorte zu Jahr 1 um einen weiteren Wert von -0,5 im Vergleich zu Baseline, während er sich unter Behandlung mit Elosulfase alfa mit einem Wert von -0,3 im Vergleich zu Baseline langsamer reduzierte. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der MPS IVA-Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC verlangsamt wird.

uKS

Der Endpunkt uKS dient supportiv der Demonstration der Wirksamkeit des eingesetzten Arzneimittels. In der RCT wurde bereits gezeigt, dass die Behandlung mit Elosulfase alfa

2,0 mg/kg/QW schon nach zwei Wochen Behandlungsdauer zu einer hoch signifikanten Reduktion des normalisierten uKS führte, die über 24 Wochen stabil blieb. Im indirekten Vergleich zeigt sich, dass diese signifikante Reduktion im Vergleich zu BSC langfristig gehalten wird.

Die Änderung im uKS zu Woche 72 / Jahr 1 gegenüber Baseline unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert. Dabei wurde ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber BSC beobachtet ($p < 0,0001$). Die SMD beträgt -1,2318 (95 % KI [-1,6632; -0,8004]). Die Sensitivitätsanalyse mit Last Observation Carried Forward (LOCF)-Imputation bestätigt das Ergebnis ($p < 0,0001$). Zu Woche 120 / Jahr 2 wurde aufgrund der geringen Patientenzahl ($n = 11$) mit Daten zu Jahr 2 der MOR-001 Gruppe keine ANCOVA-Analyse durchgeführt. Die deskriptiven Daten deuten jedoch auf einen unveränderten Vorteil für Elosulfase alfa hin. Dies veranschaulicht die schnelle und langfristig effektive Wirksamkeit von Elosulfase alfa als ERT.

MPS HAQ

Anhand der Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der Gesamtscores der einzelnen Domänen des MPS HAQ von ≥ 15 % zeigen sich zu Woche 72 / Jahr 1 keine signifikanten Unterschiede in der Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC.

In der Domäne Eigenständigkeit zeigten 8 Patienten (15,38 %) der QW-QW Gruppe und 9 Patienten (17,31 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 15 % der Skalenspannweite (RR: 0,9660; 95 % KI [0,8043; 1,1602], $p = 0,6988$) zu Woche 72 / Jahr 1. Vier Patienten (7,69 %) in der QW-QW Gruppe und 3 Patienten (5,77 %) in der MOR-001 Gruppe zeigten eine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 15 % der Skalenspannweite (RR: 1,0265; 95 % KI [0,9217; 1,1431], $p = 0,6319$) zu Woche 72 / Jahr 1. Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt. Dennoch ist bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Messwerten zu beobachten, dass sich zu Woche 120 / Jahr 2 numerisch mehr Patienten in der QW-QW Gruppe (12 [24,5 %] Responder) als in der MOR-001 Gruppe (1 [8,3 %] Responder) um ≥ 15 % im Gesamtscore der Domäne Eigenständigkeit verbesserten.

In der Domäne Mobilität zeigten 10 Patienten (19,23 %) der QW-QW Gruppe und 15 Patienten (28,85 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 15 % (RR: 0,8805; 95 % KI [0,7001; 1,1074]; $p = 0,2666$) zu Woche 72 / Jahr 1. Numerisch zeigten weniger Patienten der QW-QW Gruppe (2; 3,85 %) eine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 15 % als in der Studie MOR-001 (6; 11,54 %), dieser Vorteil ist jedoch nicht signifikant (RR: 0,9182; 95 % KI [0,8139; 1,0359]; $p = 0,1396$). Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt.

In der Domäne Betreuungsbedarf zeigten 9 Patienten (17,31 %) der QW-QW Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 15 % zu Woche 72 / Jahr 1, während dies nur 4 Patienten (7,69 %) in der MOR-001 Gruppe erreichten (RR: 1,1267; 95 % KI [0,9595; 1,3229], $p = 0,1210$). Zu Woche 72 / Jahr 1 zeigten 4 Patienten (7,69 %) in der QW-QW Gruppe und 2 Patienten (3,85 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 15 % (RR: 1,0450; 95 % KI [0,9447; 1,1559]; $p = 0,3768$). Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt.

Neben den Domänen wird im MPS HAQ unabhängig von der Domäne Mobilität die Nutzung von Rollstühlen und Gehhilfen erfasst. Hier wurde die Veränderung der Patienten mit Risiko auf Verschlechterung oder Verbesserung als Responderanalyse analysiert. Aufgrund der geringen Patientenzahlen lassen sich keine signifikanten, klinisch relevanten Veränderungen beobachten, weshalb die Ergebnisse hier nicht dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.5).

Zusammengefasst zeigen sich numerische Vorteile für den Endpunkt MPS HAQ für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber BSC zu Woche 72 / Jahr 1, welche jedoch nicht statistisch signifikant sind. Hier ist zu hervorzuheben, dass sich MPS IVA negativ auf die Fähigkeit der Patienten zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten auswirkt. Es handelt sich bei MPS IVA um eine heterogene, progressive Erkrankung, weshalb 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 [4, 24]. Dies ist in den Langzeitdaten des adjustierten indirekten Vergleichs zu beobachten.

Verträglichkeit

In Studie MOR-001 wurden keine UE erhoben. Daher konnte kein indirekter Vergleich für die Verträglichkeit mit der Studie MOR-005 durchgeführt werden. Die Ergebnisse zur Sicherheit werden aus diesem Grund deskriptiv präsentiert.

Bei allen Patienten (100 %) trat ein UE und bei 51,4 % der Patienten trat ein SUE auf. Die meisten UEs entsprachen CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Grad 1 oder 2. In der Gesamtpopulation berichteten etwa die Hälfte (51,4 %) aller Patienten über ein UE 2. Grades und 16,8 % über ein UE 1. Grades. UEs 3. Grades wurden von 27,2 % der Patienten gemeldet. Neun Patienten (5,2 %) berichteten über schwerwiegende UEs 4. Grades, einschließlich Asthma, Gelenkinstabilität, Myelopathie, Pneumonie, anaphylaktische Reaktionen, Herz-Kreislauf-Stillstand, Paraplegie, Rückenmarksischämie und Status asthmaticus. Nur bei einer anaphylaktischen Reaktion 4. Grades wurde ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat gesehen. Bei einem Patienten trat ein Todesfall und somit ein UE 5. Grades (PT: Lungenerkrankung) auf, bei dem jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes kein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat bestand und der auf die Grunderkrankung zurückzuführen war.

Therapie-assoziierte UEs (nach Einschätzung des Prüfarztes) wurden von 86,1 % der Patienten gemeldet und 5 Patienten (2,9 %) berichteten über SUEs, die mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang standen. Bei 5 (2,9 %) Patienten trat ein UE auf, das zum permanenten Absetzen des Prüfpräparates führte, und bei 4 (2,3 %) Patienten ein UE, das zum Studienabbruch führte. Keines dieser UE stand mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang.

Als UEs von besonderem Interesse galten IARs und Überempfindlichkeitsreaktionen. Insgesamt hatten 97,7 % der Patienten eine IAR in der Studie MOR-005, wovon 72,3 % mit dem Prüfpräparat in Verbindung standen. Bei 51,4 % der Gesamtpopulation trat eine Überempfindlichkeitsreaktion auf, es bestand jedoch nur bei 28,3 % der Patienten in Zusammenhang mit der Prüfmedikation.

In der Gesamtpopulation traten UEs am häufigsten in folgenden SOC's auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (96,5 % der Patienten), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (93,1 %), gastrointestinale Erkrankungen (91,3 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils 87,9 %). Die Verteilung der SOC's war zwischen den Gruppen vergleichbar. Am häufigsten wurden die PTs Fieber (68,8 %), Erbrechen (66,5 %) und Kopfschmerzen (65,9 %) berichtet. SUEs traten in der Gesamtpopulation am häufigsten in folgenden SOC's auf: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (21,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11,0 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (6,9 %), Gefäßerkrankungen (6,9 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,2 %). Die häufigsten PTs in der Gesamtpopulation waren: Deformität des Knies (16,8 %) und schlechter Venenzugang (6,9 %). Weitere SOC und PT traten nur in einzelnen Behandlungsarmen, nicht jedoch in der Gesamtpopulation mit einer Inzidenz ≥ 5 % auf.

Insgesamt wurden in den Langzeitdaten der Studie MOR-005 keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert. Wie auch schon in der RCT MOR-004 entsprachen die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) den für ERT bekannten Reaktionen. Die am häufigsten berichteten schweren UEs und SUEs stellen die Symptomatik der zugrundeliegenden MPS IVA Erkrankung dar (z. B. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Deformität des Knies) und sind nicht auf die Behandlung mit Elosulfase alfa zurückzuführen. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für ERTs bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist die Verträglichkeit von Elosulfase alfa als akzeptabel zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen.

Ergebnisse der MOR-007 Studie (Patienten < 5 Jahre)

In Anbetracht der kleinen Stichprobengröße von 15 Patienten und der wenigen verfügbaren Daten zu unbehandelten Patienten im Alter < 5 Jahren werden die Ergebnisse der Studie MOR-007 ergänzend präsentiert und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Anthropometrische Messungen

Jones *et al.* 2015 verglichen die Stehhöhe von Patienten ≥ 2 Jahren unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW aus der Studie MOR-007 mit den unbehandelten Patienten der MOR-001 Studie zwischen 2 und 5 Jahren [32]. Zu Baseline war der mittlere z-Score (SD) der Stehhöhe der Patienten der MOR-007 (-2,0 [1,5]) und die Patienten der MOR-001 Studie (-2,2 [1,3]) vergleichbar. Zu Woche 52 hat sich der mittlere z-Score (SD) der Patienten der MOR-007 Studie nur leicht verschlechtert auf -2,2 (1,7), während sich die Patienten der MOR-001 Studie deutlich auf einen mittleren z-Score (SD) von -3,0 (1,2) verschlechtern. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der Patienten unter 5 Jahren unter Behandlung mit Elosulfase alfa stabil gehalten wird, während die Patienten mit BSC im Verlauf weiter von der Normalbevölkerung abweichen [32]. Zusätzlich wurden die z-Scores der Wachstumsrate numerisch verbessert, was auf eine annähernd normale Wachstumsrate unter der Behandlung mit Elosulfase alfa hindeutet [32].

Verträglichkeit

Bei allen 15 Patienten (100 %) trat ein UE und bei 8 Patienten (53,3 %) trat ein SUE auf. Die meisten UEs entsprachen CTCAE-Grad 2 (46,7 %) oder 3 (40,0 %). Zudem berichteten 2 Patienten (13,3 %) UE 1. Grades. Schwere UE des Grades 4 und 5 wurden nicht berichtet. Therapie-assoziierte UEs (nach Einschätzung des Prüfarztes) wurden von 13 Patienten gemeldet (86,7 %), wovon 60,0 % einem UE nach CTCAE-Grad 1 entsprachen. Von den 8 Patienten mit SUE wurde das SUE nur bei 1 Patienten als therapie-assoziiert bewertet. Als UEs von besonderem Interesse galten IARs und Überempfindlichkeitsreaktionen. Insgesamt hatten alle 15 Patienten (100 %) eine IAR. Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 7 Patienten (46,7 %) auf, dabei handelte es sich der Standardised MedDRA Queries (SMQ) „Angioödem“, die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ traten nicht auf.

Insgesamt wurde für Elosulfase alfa in der Studie MOR-007 ein tolerables Sicherheitsprofil bei MPS IVA-Patienten < 5 Jahre gezeigt, welches den Ergebnissen in der Verträglichkeit der Studien MOR-004 und MOR-005 ähnelt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

MPS IVA ist eine progressive lysosomale Speicherkrankheit, bei der die Patienten im fortschreitenden Krankheitsverlauf aufgrund der skelettalen Veränderungen, der respiratorischen und kardialen Beeinträchtigungen und der Schädigung der Sinnesorgane zunehmend eingeschränkt und belastet sind. Die Veränderungen in den verschiedenen Organsystemen führen zu lebensbedrohlichen Manifestationen, so dass die Lebenserwartung

bei MPS IVA unbehandelt etwa 20 – 30 Jahre beträgt [5, 6]. Zu den häufigsten Merkmalen bei MPS IVA gehören extreme Kleinwüchsigkeit, X-Beine, Fehlbildungen des Thorax und ein abnormes Gangbild [5, 8, 9]. Die typischen skelettalen Beeinträchtigungen und die extreme Kleinwüchsigkeit im Zusammenhang mit MPS IVA führen zu körperlichen Einschränkungen, die zu einer starken Beeinträchtigung der Ausdauer und einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion führen. Dies wirkt sich wiederum auf die Ausdauer, die Lebensqualität und Fähigkeit der Patienten aus, alltägliche Aktivitäten durchzuführen. Die Patienten sind daher bereits in frühem Alter häufig auf Gehhilfen oder Rollstühle angewiesen, leiden an chronischen Schmerzen und werden durch die häufig notwendigen orthopädischen Operationen, wie z. B. Fusion und/oder Dekompression der Halswirbelsäule, femorale Osteotomien zum Begradigen der Beine und korrektive Knieoperationen bei schwerer X-Bein-Deformität, belastet [5, 7, 10, 11].

Der Krankheitsverlauf von MPS IVA ist sehr heterogen und betrifft verschiedene Organsysteme. Zur Untersuchung therapeutischer Interventionen, ist es daher erforderlich ein Instrument heranzuziehen, welches Beeinträchtigungen bei mehreren Körpersystemen gleichzeitig abbildet. Der 6MWT als Maß der Ausdauer ist zur Messung der Morbidität besonders geeignet, da 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 [17].

Elosulfase alfa ist das erste und einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von MPS IVA. Seit der Zulassung im Jahr 2014 gilt Elosulfase alfa als Standardtherapie bei MPS IVA-Patienten und wird in den publizierten Leitlinien uneingeschränkt empfohlen [18-21].

Auf Basis der vorgelegten Studiendaten wird gezeigt, dass die Therapie mit Elosulfase (+ BSC) im Vergleich zur zVT BSC Vorteile in den folgenden patientenrelevanten Endpunkten aufweist:

- signifikant mehr Patienten erreichen eine klinisch relevante Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT um ≥ 9 % zu Woche 24 erreichen,
- der Unterschied im 6MWT verbessert sich weiter zu Woche 72 / Jahr 1 und erreicht in dem adjustierten indirekten Vergleich das Ausmaß **beträchtlich**,
- signifikant weniger Patienten erfahren eine klinisch relevante Verschlechterung der Gehstrecke im 6MWT um ≥ 9 % zu Woche 72 / Jahr 1,
- signifikant weniger Patienten erleiden eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesamtscores Domäne Mobilität des MPS HAQ um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24,
- eine signifikante Reduktion der uKS-Werte wird erzielt,
- und es liegt eine tolerable Verträglichkeit vor im Vergleich zu BSC vor.

Insgesamt zeigt Elosulfase alfa damit eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung der Ausdauer und Mobilität, sowie eine signifikante Verringerung der uKS-Werte bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil. In Anbetracht des progressiven Verlaufs der MPS IVA, den Prognosen für die Patienten, der Heterogenität des Krankheitsbildes, dem Alter und meist irreversiblen chronischen Effekten, die durch die langfristige Ansammlung von Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat hervorgerufen werden, demonstrieren die beobachteten Verbesserungen unter Elosulfase alfa einen klinisch relevanten Unterschied für Patienten mit MPS IVA im Vergleich zu BSC.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich unter Elosulfase alfa die Mobilität der Patienten verbessert und insbesondere über einen langfristigen Behandlungszeitraum starke Veränderungen messbar sind. Die anfänglichen Verbesserungen der Ausdauer blieben unabhängig von der Ausdauerfähigkeit der Patienten bei Baseline, der Anwendung von Gehhilfen und vom Alter erhalten. Die Langzeitergebnisse zeigen, dass der Nutzen der ERT mit Elosulfase alfa anhält und den zu erwartenden Krankheitsverlauf bei MPS IVA-Patienten deutlich verändert. Die im gleichen Zeitraum bei nicht behandelten Patienten beobachtete Verschlechterung unterstreicht die Bedeutung der in dieser Studie festgestellten Verbesserungen.

Das Krankheitsbild von MPS IVA ist durch heterogene Manifestationen gekennzeichnet, was die Erfassung einer Verbesserung einzelner Symptome erschwert. Der 6MWT bildet mehrere Körpersysteme ab, die an der körperlichen Ausdauer beteiligt und durch die Manifestationen der MPS IVA beeinträchtigt sind: die Lungen- und Herz-Kreislauf-Funktion, der systemische und periphere Kreislauf, sowie die neuromuskuläre und muskuloskelettale Leistungsfähigkeit. Insbesondere die skelettale Auffälligkeiten und Gelenkprobleme sind bei MPS IVA-Patienten stark ausgeprägt und resultieren in einer reduzierten Mobilität und Ausdauer, welche mittels des 6MWT abgebildet wird. Der 6MWT eignet sich daher dazu, die körperliche Belastbarkeit der MPS IVA-Patienten zu quantifizieren. Die Mobilität ist besonders relevant für die Patienten, da sie sich direkt auf die Selbstständigkeit der Patienten, sowie ihre Lebensqualität auswirkt. MPS IVA-Patienten sind gegenüber der Normalbevölkerung stark in ihrer Mobilität eingeschränkt und bei Fortschreiten der Erkrankung ist ein nicht unerheblicher Teil der Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen. Dementsprechend ist die Mobilität für MPS IVA-Patienten von hoher Bedeutung und bei einer derartig schwerwiegenden Erkrankung können bereits kleine Verbesserungen klinisch bedeutsam sein. Entsprechend ist die signifikante und klinisch relevante Verbesserung des 6MWT unter der Behandlung mit Elosulfase alfa ein bedeutender patientenrelevanter Vorteil für MPS IVA-Patienten.

Im Rahmen der Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale identifiziert. Die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) entsprachen den für ERTs bekannten Reaktionen. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für ERT bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist die Verträglichkeit von Elosulfase alfa als akzeptabel zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen. Die Behandlung

mit Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW) erwies sich weiterhin als sicher und verträglich und es wurde bei MPS IVA-Patienten eine nachhaltige und langfristige klinische Verbesserung der Ausdauer und der Alltagsaktivitäten gezeigt. In der Gesamtschau der Evidenz ergibt sich für Elosulfase alfa nach der Methodik des G-BA **basierend auf den Ergebnissen der RCT ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und bezogen auf die Langzeituntersuchung über den adjustierten indirekten Vergleich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Hintergrund

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elosulfase alfa (Vimizim®) zur Behandlung der MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen.

Elosulfase alfa wurde am 01.06.2014 in Deutschland in Verkehr gebracht. Im Jahr 2014 bewertete der G-BA den Zusatznutzen von Elosulfase alfa im Anwendungsgebiet MPS IVA basierend auf der RCT MOR-004 als „gering“ [22]. Auch in einer darauffolgenden Nutzenbewertung, die aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gemäß dem 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO im Jahr 2017 begonnen wurde, wurde der geringe Zusatznutzen von Elosulfase alfa basierend auf dem indirekten Vergleich der Extensionsstudie MOR-005 mit einer historischen Kontrollkohorte (MOR-001) bestätigt [23]. In beiden Verfahren beruhte der geringe Zusatznutzen im Wesentlichen auf den positiven Behandlungseffekten von Elosulfase alfa hinsichtlich der körperlichen Ausdauer gemessen anhand des 6MWT [22, 23].

Bei Elosulfase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Der Orphan Drug Status wurde mit der Zulassung im Jahr 2014 bestätigt [33]. Übersteigt

der Umsatz eines Orphan Drugs in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, sind pharmazeutische Unternehmen gemäß § 35a (1) Satz 12 SGB V dazu verpflichtet, innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Volldossier zur Bewertung des Arzneimittels im Vergleich zur zVT einzureichen [34]. Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze im Oktober 2024 wurde BioMarin am 21. Januar 2025 durch den G-BA aufgefordert, zum 01. Mai 2025 erneut ein Dossier zur Nutzenbewertung von Elosulfase alfa einzureichen [24]. Gegenstand der Nutzenbewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze ist die Fragestellung, wie der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Elosulfase alfa (Vimizim®) zur Behandlung von MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen gegenüber der zVT BSC zu bewerten ist.

Population

Elosulfase alfa ist zur Behandlung der MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen indiziert [1].

Bei MPS IVA handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung [19]. Ursache der Erkrankung ist eine Mutation des *GALNS*-Gens, welches für das Enzym GALNS kodiert [5]. Eine Defizienz des GALNS-Enzyms führt zur Ablagerung von lysosomalem Speichermaterial und dadurch zu einer Störung der zellulären Funktionen [5]. Die Ablagerung des lysosomalen Speichermaterials führt bereits im Kindesalter unter anderem zu Entwicklungsstörungen, die sich als Kleinwuchs, skelettale Auffälligkeiten, sowie weiteren Symptomen manifestieren können [5]. Infolgedessen erleiden die Patienten langfristig erhebliche Einschränkungen in ihrer Mobilität und Ausdauer [5] und auch die Lebenserwartung ist deutlich reduziert [11, 35, 36].

Eingeschlossen werden Patienten mit einer gesicherten MPS IVA-Diagnose, nachgewiesen entweder durch einen GALNS-Enzymtest oder eine Mutationsanalyse des *GALNS*-Gens.

Intervention

Elosulfase alfa ist das einzige Arzneimittel, das zur Behandlung von MPS IVA-Patienten zugelassen ist. Es handelt sich um eine ERT, bei der die Defizienz des GALNS-Enzyms durch eine rekombinante Form der humanen GALNS (rhGALNS) ausgeglichen wird [1].

Bewertungsrelevant ist die zugelassene Dosierung von 2,0 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal wöchentlich (QW) als i.v. Infusion [1]. Davon abweichende Dosierungen sind nicht Gegenstand dieser Bewertung.

Vergleichstherapie

Der G-BA bestimmte im Beratungsgespräch am 09. April 2025 die folgende zVT [28]:

Best-Supportive-Care

Dabei wird unter BSC diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Nicht-medikamentöse Maßnahmen im

Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs sowie unterstützende Maßnahmen gemäß Hilfsmittel-Richtlinie können zur Linderung der Symptome beitragen und sollten sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren.

Der G-BA gibt an, dass die BSC im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Interventionsgruppe angeboten werden sollte. Dementsprechend kann ein Vergleich von Elosulfase alfa mit Placebo, jeweils zusätzlich zur BSC, zum Zwecke der Verblindung adäquat sein.

Endpunkte

In der Indikation MPS IVA werden die folgenden Endpunkte als relevant erachtet:

Mortalität:

- Im Anwendungsgebiet MPS IVA werden während der Studiendauer keine Todesfälle erwartet. Das Gesamtüberleben war daher nicht als separater Endpunkt vorgesehen und die Erhebung von potenziellen Todesfällen erfolgte im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Morbidität:

- Körperliche Ausdauer gemessen anhand des 6MWT
- Respiratorische Funktion gemessen anhand des FEV1 (ergänzend)
- uKS (ergänzend)
- Anthropometrische Messungen (z-Scores)
- MPS HAQ
 - Gesamtscores für Eigenständigkeit, Mobilität, Betreuungsbedarf
 - Verwendung eines Rollstuhls
 - Verwendung einer Gehhilfe

Lebensqualität

Ein validiertes Instrument bzw. validierte Responsekriterien zur Erfassung der Lebensqualität existieren bei MPS IVA-Patienten nicht.

Verträglichkeit

- UE
- SUE
- IAR
- Überempfindlichkeitsreaktionen

Studientypen

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC werden Studien der besten verfügbaren Evidenzstufe herangezogen. Die Ergebnisse der RCT MOR-004 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, sind in Abschnitt 4.3.1 „Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ und die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Verlängerungsstudie MOR-005 im Vergleich zu einer historischen Verlaufskohorte MOR-001 sind in Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt. Außerdem wird in Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ ergänzend ein naiver Vergleich der einarmigen Studie MOR-007 zu Elosulfase alfa bei MPS IVA-Patienten < 5 Jahren mit der natürlichen Kontrollpopulation aus Studie MOR-001 präsentiert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC werden RCTs und ein indirekter Vergleich einer Langzeitstudie und einer Studie mit natürlicher Kontrollpopulation herangezogen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Tabelle 4-5 dargestellt. Zusätzlich wird zur Beurteilung des Langzeiteffekts von Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC, der über eine Beobachtungsdauer von > 24 Wochen hinausgeht, im Rahmen der weiteren Untersuchungen ein indirekter Vergleich gegenüber einer historischen Kontrollpopulation vorgenommen. Dazu wurde sowohl nach geeigneten Studien zu Elosulfase alfa als auch nach geeigneten Studien mit BSC gesucht. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Suche nach Studien, die für die weiteren Untersuchungen in Frage kommen, sind in Tabelle 4-6 dargestellt.

Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eingeschlossen wurden Studien mit MPS IVA-Patienten, denen Elosulfase alfa in der zugelassenen Dosierung von 2,0 mg/kg/QW i.v. verabreicht wurde [1]. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die als Vergleichstherapie BSC untersuchten. Es musste mind. ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit berichtet werden. Es wurden nur RCT mit einer Studiendauer ≥ 24 Wochen eingeschlossen. Die Publikationen und Einträge mussten für die Bewertung relevante Primärdaten enthalten, den Kriterien CONSORT-Statements entsprechen, und in englischer oder deutscher Sprache verfasst sein.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Mukopolysaccharidose IVA bzw. 4A (MPS IVA bzw. MPS 4A), auch bekannt als Morquio-Krankheit Typ A und als Mangel des Enzyms N-Acetylgalactosamin-6-sulfat-Sulfatase (GALNS) oder Synonyme	Abweichende Indikation Tiermodelle
2	Intervention	Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa (Vimizim®; BMN-110; rekombinante, humane GALNS) in der zugelassenen Dosierung (2,0 mg/kg/QW, intravenöse Infusion)	abweichende Dosierung
3	Vergleichstherapie	BSC	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Mind. ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: – Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Verträglichkeit und Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studiendesign/-typ	Randomisiert kontrollierte Studien	Abweichender Studientyp
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
7	Publikationstyp	– Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt – enthaltene relevante Primärdaten	– Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation – Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse^a
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache

^a Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse zu Studien, die bereits in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden, werden nicht ausgeschlossen.
Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; GALNS = N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatsulfatase; MPS = Mukopolysaccharidose; QW = jede Woche

Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen denen der Suche nach RCTs in den Bereichen Population, Endpunkte und Sprache. Eingeschlossen wurden Studien mit MPS IVA-Patienten, denen entweder Elosulfase alfa in der zugelassenen Dosierung von 2,0 mg/kg/QW i.v. verabreicht wurde [1], oder Studien, in denen die MPS IVA-Patienten eine Behandlung mit BSC erhielten. Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichstherapie in den Studien, die entweder Elosulfase alfa oder BSC untersucht haben. Bei dem Studientyp wurden zusätzlich zu RCTs auch nicht-randomisierte Studien (NRS), einschließlich kontrollierten klinischen Studien, unkontrollierten, einarmigen klinischen Studien, Beobachtungsstudien und Kohortenstudien eingeschlossen. Abweichende Studientypen, wie z. B. Fallberichte und -serien wurden ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Studien ausgeschlossen, die insgesamt weniger als 10 MPS IVA-Patienten umfassten, da eine zu geringe Patientenzahl keine aussagekräftigen Ergebnisse erlaubt. Die Studiendauer musste > 24 Wochen betragen. Da in der Recherche auch NRS eingeschlossen wurden, wurde der Publikationstyp auf Berichte, die den Kriterien der TREND- und STROBE-Statements genügen, erweitert. Treffer wurden nur eingeschlossen, wenn die Datenverfügbarkeit prinzipiell für einen indirekten Vergleich geeignet ist. Die Datenverfügbarkeit wird gemäß den Allgemeinen Methoden Version 7.0 [27] als geeignet angesehen, wenn individuelle Patientendaten zur Analyse vorliegen, da nur dann eine adäquate Adjustierung für Confounder auf patientenindividueller Ebene vorgenommen werden kann.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien – Weitere Untersuchungen

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Mukopolysaccharidose IVA bzw. 4A (MPS IVA bzw. MPS 4A), auch bekannt als Morquio-Krankheit Typ A und als Mangel des Enzyms N-Acetylgalactosamin-6-sulfat-Sulfatase (GALNS) oder Synonyme	Abweichende Indikation Tiermodelle
2	Intervention	- Studien mit Elosulfase alfa: Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa (Vimizim®; BMN-110; rekombinante, humane GALNS) in einer zugelassenen Dosierung (2,0 mg/kg/QW, intravenöse Infusion) ODER - BSC	- Studien mit Elosulfase alfa: Elosulfase in einer abweichenden Dosierung ODER - Keine BSC
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Mind. 1 patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien: - Mortalität - Morbidität - Lebensqualität - Verträglichkeit und Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
5	Studiendesign/-typ	Es werden Studien der folgenden Typen eingeschlossen, wenn ≥ 10 MPS IVA-Patienten eingeschlossen wurden: – Randomisiert kontrollierte Studien – Kontrollierte klinische Studien – Unkontrollierte, einarmige klinische Studien – Beobachtungsstudien – Kohortenstudien	Abweichender Studientyp, < 10 MPS IVA-Patienten
6	Studiendauer	> 24 Wochen	≤ 24 Wochen
7	Publikationstyp	– Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des STROBE / TREND / CONSORT-Statements genügt – enthaltene relevante Primärdaten^a – Datenverfügbarkeit erlaubt einen indirekten Vergleich^b	– Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation – Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse^a – Keine relevanten Primärdaten – Datenverfügbarkeit erlaubt einen indirekten Vergleich nicht^b
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache
^a Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse zu Studien, die bereits in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden, werden nicht ausgeschlossen. ^b Die Verfügbarkeit individueller Patientendaten wird vorausgesetzt. Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; GALNS = N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatsulfatase; MPS = Mukopolysaccharidose; QW = jede Woche; STROBE = Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology; TREND = Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Allgemeines Vorgehen

Die SLRs wurden am 06.02.2025 in den Datenbanken MEDLINE (Suchoberfläche: Pubmed), Embase (Suchoberfläche: Embase) und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ (Suchoberfläche: Cochrane Library, im Weiteren: CENTRAL) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet (siehe Anhang 4-A). In MEDLINE und Embase wurde der RCT-Filter nach Wong *et al.* 2006 [37] und wenn notwendig zusätzlich der NRS-Filter nach Waffenschmidt *et al.* 2020 [38] angewendet. Es erfolgte eine Einschränkung auf Treffer in englischer und deutscher Sprache. Zusätzlich wurden in MEDLINE und Embase Tierstudien und die Publikationstypen „Comment“, „Letter“ und „Editorial“ ausgeschlossen. In der Cochrane Library wurden keine Filter oder Einschränkungen verwendet. In keiner der Datenbanken wurde eine zeitliche Einschränkung vorgenommen. Die erhaltenen Treffer wurden mit Endnote Version 20.6 manuell dedupliziert.

Es folgte ein Screening der Treffer im Titel/Abstract durch zwei unabhängige Prüfer anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden in diesem Schritt bereits Conference Abstracts ausgeschlossen, die unzureichende Primärdaten enthielten. Die verbleibenden Treffer wurden im Volltext-Screening anhand der prädefinierten Kriterien (Abschnitt 4.2.2) von zwei unabhängigen Prüfern auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen.

Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in allen drei Datenbanken am 06.02.2025 durchgeführt. Die Recherchestrategien sind in Anhang 4-A in Tabelle 4-146, Tabelle 4-147 und Tabelle 4-148 dargestellt. In allen Datenbanken wurde nach Stichworten und Synonymen zum Anwendungsgebiet MPS IVA (Block „Indikation“) und zur Behandlung mit Elosulfase alfa (Block „Intervention“) gesucht. In der Cochrane Library wurden keine weiteren Filter oder Einschränkungen angewendet. In MEDLINE und Embase wurde zusätzlich der RCT-Filter nach Wong *et al.* 2006 [37], die oben genannten Ausschlusskriterien, sowie die Einschränkung der Sprache verwendet. Die Deduplizierung und das Screening der Treffer anhand der Kriterien aus Tabelle 4-5 erfolgten wie zuvor beschrieben. Die im Volltext und ausgeschlossenen Treffer sind in Anhang 4-C in Tabelle 4-158 dargestellt.

Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Recherche nach weiteren Untersuchungen hatte zum Ziel, geeignete Studien für einen indirekten Vergleich von Elosulfase alfa vs. BSC über einen Zeitraum > 24 Wochen zu identifizieren. Die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde in allen drei Datenbanken am 06.02.2025 durchgeführt. Die Recherchestrategien sind in Anhang 4-A in Tabelle 4-149, Tabelle 4-150 und Tabelle 4-151 dargestellt. In allen Datenbanken wurde nach Stichworten und Synonymen zum Anwendungsgebiet MPS IVA (Block „Indikation“) gesucht. Es fand keine Einschränkung auf die Intervention statt. In der Cochrane Library wurden keine weiteren Filter oder Einschränkungen angewendet. In MEDLINE und Embase wurde zusätzlich der RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [37] und der NRS-Filter nach Waffenschmidt et al. 2020 [38] verwendet. Darüber hinaus wurden in MEDLINE und Embase ausgewählte Schlagworte zur Identifikation von historischen Kontrollen und ausgewählte Schlagworte nach Pufulete *et al.* (2022) [39], die nicht bereits in den anderen Filtern enthalten waren, hinzugefügt. In MEDLINE und Embase wurden zudem die oben genannten Ausschlusskriterien, sowie die Einschränkung der Sprache verwendet. Die Deduplizierung und das Screening der Treffer anhand der Kriterien aus Tabelle 4-6 erfolgten wie zuvor beschrieben. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Treffer sind in Anhang 4-C in Tabelle 4-159 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach relevanten Studien zu Elosulfase alfa oder einer geeigneten Kontrolle wurden am 06.02.2025 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) mit einer an das jeweilige Register angepassten Suchstrategie (siehe Anhang 4-B Tabelle 4-152 bis Tabelle 4-157) durchgeführt. Die Selektion relevanter RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte anhand der Kriterien in Tabelle 4-5 und die Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen anhand der Kriterien in Tabelle 4-6. Zwei unabhängige Prüfer bewerteten die Relevanz der Treffer. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen. Die Bewertung aller Treffer zur Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Anhang 4-C in Tabelle 4-160 und die der Treffer zur Identifikation von Studien zu den weiteren Untersuchungen sind Anhang 4-C in Tabelle 4-161 dargestellt.

In der Datenbank des Arzneimittel-Informationssystems (AMIS) und der Clinical Data Datenbank der European Medicines Agency (EMA) wurde am 21.02.2025 nach dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT BSC gesucht. Es wurden keine zusätzlichen Studiendokumente identifiziert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach relevanten Studien auf der Webseite des G-BA wurde am 21.02.2025 mit Schlagworten zu Elosulfase alfa oder dem Anwendungsgebiet MPS IVA durchgeführt. Mit Ausnahme der vorherigen Verfahren zu Elosulfase alfa aus den Jahren 2014 und 2018 [22, 23, 40-43], wurden keine weiteren Nutzenbewertungsverfahren und somit auch keine zusätzlichen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Treffer wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Bei der bibliografischen Literaturrecherche erfolgte zuerst ein Screening der Treffer im Titel/Abstract durch zwei unabhängige Prüfer. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden in diesem Schritt bereits Conference Abstracts ausgeschlossen, die unzureichende Primärdaten enthielten. Die verbleibenden Treffer der bibliografischen Literaturrecherche sowie alle Treffer der Studienregister wurden im Volltext-Screening anhand der prädefinierten Kriterien (Abschnitt 4.2.2) von zwei unabhängigen Prüfern auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen.

Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche sind in Anhang 4-C und die Treffer der Suche in Studienregister sind in Anhang 4-D gelistet, jeweils mit Ausschlussgrund.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der vorliegenden Studienunterlagen und Publikationen. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen.

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene gemäß den Vorgaben des G-BA und IQWiG systematisch bestimmt, als hoch oder niedrig eingestuft und in Anhang 4-F dargestellt. Dazu wurden die folgenden Bewertungskriterien herangezogen:

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
 - zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
 - Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
 - Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
 - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des ITT-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte

Es wird eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die RCT MOR-004 durchgeführt. Ebenso wird eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des adjustierten indirekten Vergleichs

der Studien MOR-005 und MOR-001 durchgeführt. Auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des nicht-adjustierten indirekten Vergleiches der Studien MOR-007 und MOR-001 wird verzichtet, da naiven indirekten Vergleichen prinzipiell als hoch verzerrt gelten. Ebenso erfolgt keine separate Bewertung des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien MOR-005, MOR-007 und MOR-001.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT MOR-004, der Extensionsstudie MOR-005 und der einarmigen Studie MOR-007 werden anhand des CONSORT-Statements beschrieben. Informationen zu den Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und dem dazugehörigen Flussdiagramm der Patienten werden gemäß den Informationen aus den Studienunterlagen (Studienprotokoll, SAP, CSR) in Anhang 4-E dargestellt.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Kontrollkohorte MOR-001 wird anhand des STROBE-Statements beschrieben. Informationen zu den Items 3 bis 13 des STROBE-Statements und dem dazugehörigen Flussdiagramm der Patienten werden gemäß den Informationen aus dem Studienprotokoll und der vorliegenden Publikationen in Anhang 4-E dargestellt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Bewertungsrelevante Studien

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Elosulfase alfa wird die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multinationale Parallelgruppen-Studie MOR-004 herangezogen [44]. Zusätzlich wird der Zusatznutzen mit einem indirekten Vergleich der Langzeit-Extensionsstudie Studie MOR-005 [45] gegenüber einer natürlichen Kontrollpopulation mit BSC der Studie MOR-001 [8, 25] belegt. Außerdem wird ergänzend ein naiver Vergleich der einarmigen Studie MOR-007 [46] zu Elosulfase alfa bei MPS IVA-Patienten < 5 Jahren mit der natürlichen Kontrollpopulation aus Studie MOR-001 präsentiert [32].

Die Studie MOR-004 schloss MPS IVA-Patienten im Alter ≥ 5 Jahren, die während des Screenings im 6MWT eine mittlere Distanz von ≥ 30 und ≤ 325 m erreichten, ein und untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa in den Dosierungen 2,0 mg/kg jede Woche (QW) und 2,0 mg/kg jede zweite Woche (QOW) im Vergleich zu Placebo (PBO) über 24 Wochen [44]. Sowohl Elosulfase alfa als auch PBO wurden zusätzlich zu einer Hintergrundbehandlung mit BSC verabreicht [44]. Somit ist die vom G-BA bestimmte zVT in der Studie adäquat abgebildet. Da die Fachinformation von Elosulfase alfa eine Dosierung von 2,0 mg/kg/QW vorsieht [1], wird nur die QW-Dosierung von Elosulfase alfa vs. PBO als bewertungsrelevant angesehen. Die QOW-Dosierung wird im Rahmen dieses Dossiers nicht dargestellt.

Nach Abschluss der Studie MOR-004 hatten die Patienten die Möglichkeit, in die multinationale Extensionsstudie MOR-005 zur Bewertung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Elosulfase alfa überzugehen [45]. Die Studie bestand aus zwei Teilen: In Teil 1 wurde die Behandlung der Patienten der QW- und QOW-Behandlungsarme unverändert fortgeführt (im Weiteren QW-QW bzw. QOW-QOW), während die Patienten des PBO-Behandlungsarms 1:1 neu randomisiert wurden zu einer Behandlung mit Elosulfase alfa in den Dosierungen 2,0 mg/kg/QW (nachfolgend PBO-QW) oder 2,0 mg/kg/QOW (nachfolgend PBO-QOW) [45]. Teil 2 begann, nachdem die finalen Analysen der Studie MOR-004 abgeschlossen waren [45]. Basierend auf der vom Data Monitoring Committee (DMC) empfohlenen Dosierung von 2,0 mg/kg/QW wurden alle Patienten der Studie MOR-005 auf diese Dosierung umgestellt [45]. Da die Fachinformation von Elosulfase alfa eine Dosierung von 2,0 mg/kg/QW vorsieht [1], wird nur diejenige Behandlungsgruppe als bewertungsrelevant angesehen, die durchgehend das QW-Dosierungsschema erhalten hatte. Dies entspricht dem QW-QW Behandlungsarm.

Da alle Patienten der Studie MOR-005 mit Elosulfase alfa behandelt wurden, wird zur Nutzenbewertung und zur Bestätigung der Langzeiteffekte von Elosulfase alfa vs. BSC ein adjustierter indirekter Vergleich mit einer historischen Verlaufskohorte, Studie MOR-001, vorgelegt. Die Studie MOR-001 ist eine multinationale Längsschnittstudie zur klinischen Bewertung von MPS IVA-Patienten [8, 25, 47]. In der Studie MOR-001 wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Behandlung der Patienten vorgenommen und die Patienten erhielten jeweils BSC [8, 25, 47]. Somit wird die vom G-BA bestimmte zVT in dieser Studie adäquat abgebildet. Der indirekte Vergleich wurde mittels 1:1-Propensity-Score-Matching für alle bekannten Störfaktoren adjustiert (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

MOR-007 ist eine einarmige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa in der Dosierung 2,0 mg/kg/QW bei MPS IVA-Patienten < 5 Jahren [32, 46]. Von der Studie MOR-007 liegt ein naiver indirekter Vergleich des z-Scores der Stehhöhe mit Patienten ähnlichen Alters der Studie MOR-001 vor [32]. Dieser naive indirekte Vergleich wird ergänzend dargestellt.

Die Ergebnisse der RCT MOR-004 sind in Abschnitt 4.3.1 „Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ und die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches von MOR-005 vs. MOR-001 und des naiven Vergleiches von MOR-007 vs. MOR-001 sind in Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt. In Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ werden außerdem die nicht-vergleichenden Ergebnisse zur Sicherheit der Studie MOR-004/005 bei Patienten ≥ 5 Jahren und der einarmigen Studie MOR-007 bei Patienten < 5 Jahren dargestellt.

Populationen

Bezeichnung der Behandlungsarme

QW: Patienten der Studie MOR-004, die mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa behandelt wurden.

QOW: Patienten der Studie MOR-004, die mit 2,0 mg/kg/QOW Elosulfase alfa behandelt wurden.

PBO: Patienten der Studie MOR-004, die mit Placebo behandelt wurden.

QW-QW: Patienten der Studie MOR-005, die in den Studien MOR-004 und MOR-005 (Teil 1 und 2) mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa behandelt wurden.

QOW-QOW: Patienten der Studie MOR-005, die in den Studien MOR-004 und MOR-005 (Teil 1) mit 2,0 mg/kg/QOW Elosulfase alfa und in Teil 2 der Studie MOR-005 mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa behandelt wurden.

PBO-QW: Patienten der Studie MOR-005, die in der Studie MOR-004 mit Placebo und in der Studie MOR-005 (Teil 1 und 2) mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa behandelt wurden.

PBO-QOW: Patienten der Studie MOR-005, die in der Studie MOR-004 mit Placebo und in der Studie MOR-005 mit 2,0 mg/kg/QOW Elosulfase alfa (Teil 1) und anschließend mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa (Teil 2) behandelt wurden.

MOR-007: Patienten der Studie MOR-007, die mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa behandelt wurden.

MOR-001: Patienten der historischen Verlaufskohorte aus der Studie MOR-001. Die Patienten der Studie MOR-001 wurden mit BSC behandelt.

Analysepopulationen

ITT-Population

In den Studien MOR-004 und MOR-005 besteht die ITT-Population aus allen Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben [44, 45, 48, 49]. In Studie MOR-007 besteht die ITT-Population aus allen eingeschlossenen Patienten [46].

Sicherheitspopulation

Die Sicherheitspopulation besteht aus allen Patienten, die während der gesamten Studiendauer mindestens eine Dosis Elosulfase alfa oder Placebo erhielten [44-46, 48, 49]. Die Sicherheitspopulation wurde nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung (höchste Dosierungshäufigkeit) analysiert [44, 45, 48, 49]. In den Studien MOR-004, MOR-005 und MOR-007 sind die ITT- und Sicherheitspopulationen der bewertungsrelevanten Behandlungsarme identisch [44-46].

Matching Pool

Der Matching Pool besteht aus allen Patienten des QW-Behandlungsarms der Studie MOR-005 und der Studie MOR-001, die für das 1:1-Propensity-Score-Matching in Frage kommen. Eine Detaillierte Beschreibung der Auswahlkriterien ist in Abschnitt 4.2.5.6.3.1 dargestellt.

Gematchte Populationen

Die gematchte Population setzt sich aus denjenigen Patienten des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 und denjenigen Patienten aus Studie MOR-001, denen im Rahmen des 1:1-Propensity-Score-Matchings ein Matching-Partner zugeteilt wurde. Alle Analysen des adjustierten indirekten Vergleichs der Studie MOR-005 vs. Studie MOR-001 basieren auf der gematchten Population.

Patientencharakteristika

In den Studien MOR-004/MOR-005 und MOR-001 wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Baseline erhoben, die hier dargestellt werden:

- Alter bei Studieneinschluss
- Alter bei Diagnose und Zeit seit Diagnose (nur MOR-004/MOR-005)
- Geschlecht
- Ethnizität und Ethnische Herkunft (nur MOR-004/MOR-005)
- Region
- Gehstrecke im 6MWT in Metern
- uKS
- Anthropometrische Messwerte (Körpergröße, Körperlänge, Körpergewicht)

In der Studie MOR-007 wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Baseline erhoben, die hier dargestellt werden:

- Alter bei Studieneinschluss
- Alter bei Diagnose und Zeit seit Diagnose
- Geschlecht
- Ethnizität und Ethnische Herkunft
- uKS

- Anthropometrische Messwerte (Körpergröße, Körperlänge, Körpergewicht)

Patientenrelevante und Validität der Endpunkte

Gemäß § 2 (3) der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [50]. In den Allgemeinen Methoden Version 7.0 des IQWiG wird weiterhin definiert: „Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [27].

Bei MPS IVA handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung [19], die durch eine Mutation der GALNS ausgelöst wird [5]. Eine Defizienz des GALNS-Enzyms führt zur Ablagerung von lysosomalem Speichermaterial, insbesondere von GAGs wie beispielsweise KS, und dadurch zu einer Störung der zellulären Funktionen [5]. Die Ablagerung des lysosomalen Speichermaterials führt bereits im Kindesalter unter anderem zu Entwicklungsstörungen, die sich als Kleinwuchs, skelettalen Auffälligkeiten, einer morphologischen Veränderung des Herzens und der Lunge, sowie einer Trübung der Hornhaut manifestieren können [5]. Damit verbunden erleiden die Patienten langfristig erhebliche Einschränkungen in ihrer Mobilität / Gehfähigkeit / Ausdauer [5] und auch die Lebenserwartung ist deutlich reduziert [11, 35, 36].

Im Rahmen dieses Dossiers werden die folgenden Endpunkte der Studien MOR-004, MOR-005 und MOR-001 zur Bewertung des Zusatznutzens von Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC dargestellt:

Mortalität

- Todesfälle wurden im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erhoben

Morbidität

- Körperliche Ausdauer gemessen anhand des 6MWT
- Lungenfunktion gemessen anhand des FEV1 (ergänzend)
- uKS (ergänzend)
- Anthropometrische Messungen
- MPS HAQ
 - Gesamtscores für Eigenständigkeit, Mobilität, Betreuungsbedarf

- Verwendung eines Rollstuhls
- Verwendung einer Gehhilfe

Verträglichkeit

- UE
 - Jegliche UE
 - Jegliche UE differenziert nach Schweregrad
 - Jegliche SUE
 - Jegliche fatale UE
 - Jegliche UE in Zusammenhang mit der Studienmedikation
 - Jegliche SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation
 - Jegliche UE, die zum Studienabbruch führten
 - Jegliche UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- UE und SUE getrennt nach SOC und PT gemäß den Kriterien des G-BA
- Gesamtrate der IARs
- Gesamtrate der Überempfindlichkeitsreaktionen

Zusätzlich werden die Ergebnisse der anthropometrischen Messungen und der Verträglichkeit der Studie MOR-007 ergänzend präsentiert.

Bewertung der Patientenrelevanz und der Validität: Mortalität***Patientenrelevanz***

Das Gesamtüberleben gilt *per se* als patientenrelevant.

MPS IVA-Patienten werden unbehandelt in der Regel nicht älter als 20 – 30 Jahre [11, 35, 36, 51]. Es sind keine Studien bekannt, die den patientenrelevanten Endpunkt „Mortalität“ explizit in der vorliegenden Indikation MPS IVA untersuchen. Aufgrund der langen Studiendauer wären solche Studien gegenüber einer nur mit BSC behandelten Kontrollgruppe ethisch nicht vertretbar, da den Patienten die einzig zugelassene, wirksame Therapie über eine lange Zeit vorenthalten werden müsste. Während der Beobachtungszeit der MOR-004 und MOR-005 wurden keine Todesfälle erwartet und es waren – neben den Sicherheitsendpunkten – keine separaten Analysen des Gesamtüberlebens vorgesehen.

Operationalisierung

MOR-004, MOR-005, MOR-007

Todesfälle wurden in den Studien MOR-004 und MOR-005 als unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge erhoben. In den Studien traten in den bewertungsrelevanten Behandlungsarmen keine unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge auf [44-46]. Die Mortalität wird daher im Rahmen der Analysen der Verträglichkeit aufgeführt [44-46].

MOR-001

Der Endpunkt wurde nicht systematisch erfasst.

Validität

Die Erfassung von Todesfällen im Rahmen der UEs entspricht internationalen Standards und der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung. Die UEs wurden nach MedDRA Version 15.0 (MOR-004) und 16.1 (MOR-005) kodiert und sind objektiv feststellbar. Die Erhebung des Endpunktes ist somit valide.

Bewertung der Patientenrelevanz und der Validität: Ausdauer (6MWT)

Patientenrelevanz

In den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Elosulfase alfa in den Jahren 2014 und 2018 wurde die körperliche Belastbarkeit mittels 6MWT, insbesondere in der Indikation MPS IVA als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Morbidität durch den G-BA bewertet [22, 23, 41, 43, 52, 53]. Der G-BA bestätigte wiederholt, dass der 6MWT ein geeignetes Maß für die Belastbarkeit der Patienten darstellt und im Zusammenhang mit der Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens steht. Beim 6MWT handelt es sich um ein standardisiertes und etabliertes Instrument, welches in vielen Arzneimittelstudien in unterschiedlichen Erkrankungen eingesetzt wurde [53].

Aufgrund der für MPS IVA typischen, skelettalen Veränderungen kommt es bei den Patienten zu einer Veränderung des Gangbildes und zu einer verringerten Mobilität, was, neben weiteren Faktoren, wie Schmerzen und respiratorischen Einschränkungen, 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 [5, 17, 54]. Die beeinträchtigte Ausdauer und funktionelle Leistungsfähigkeit kann klinisch durch den 6MWT gemessen werden und korreliert bei MPS IVA Patienten mit der Lebensqualität gemessen anhand des General Health-Related Quality of Life EuroQoL(EQ)-5D-5L questionnaire (EQ-5D-5L) Scores und der Wahrnehmung der Ausdauer durch den Patienten selbst [55]. Der 6MWT ist ein einfaches, häufig verwendetes, standardisiertes Maß für die Ausdauer. Dies wird auch durch klinische Experten aus Deutschland bestätigt [10, 14, 15, 17, 36, 54, 56, 57].

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 [8] 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 [58, 59]. Außerdem wurde ein altersabhängiger Rückgang der mittleren 6MWT-Distanz bei MPS IVA-Patienten beobachtet, was auf den fortschreitenden Verlauf der Erkrankung zurückzuführen ist [8, 15].

Bei einer chronischen Erkrankung, die durch fortschreitende Behinderung häufig bis zur Immobilität charakterisiert ist, werden Ausdauertests als bedeutende Indikatoren funktionaler Einschränkungen und somit als klinisch relevant eingestuft [8]. Das Krankheitsbild von MPS IVA ist durch heterogene Manifestationen gekennzeichnet (siehe Modul 3), was die Erfassung einer Verbesserung einzelner Symptome erschwert. Der 6MWT 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 [14-16]. Dies wird auch durch die klinischen Experten aus Deutschland bestätigt, die im Rahmen der Confounder-Analyse befragt wurden [17]. 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 [17]. 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 [17].

Mittels Ausdauertests kann die Gehfähigkeit klinisch erfasst werden, weshalb sie als effektive Methode angesehen werden, um die Krankheitsprogression insgesamt zu überwachen [16, 60]. Gehtests wurden bei einer Vielzahl von Krankheiten eingesetzt, um die Schwere der Erkrankung und deren Verlauf zu erfassen wie z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), pulmonale Hypertension, idiopathische pulmonale Fibrose, idiopathische oder fibrotische interstitielle Pneumonie, kongestive und chronische Herzinsuffizienz, bei Kindern mit chronischen Erkrankungen wie zystischer Fibrose, Muskelatrophie vom Typ Duchenne sowie bei MPS I und MPS VI [14, 16, 61-64]. Bei Patienten mit MPS, sowie mit MPS-assoziierten Symptomen (z. B. kardiopulmonale Erkrankungen) werden zeitlich begrenzte Gehtests routinemäßig eingesetzt, um die Belastungstoleranz zu überprüfen oder das Ausmaß der Behinderung und das Fortschreiten der Erkrankung zu erfassen [16, 65, 66]. In den internationalen Richtlinien zur Diagnose und Behandlung von MPS IVA aus dem Jahr 2019 werden jährliche Ausdauertests empfohlen, um die Mobilität der Patienten und deren Potential zur Selbständigkeit zu überprüfen [19].

Zusammengefasst handelt es sich bei dem 6MWT um ein standardisiertes und etabliertes Instrument, welches in vielen Arzneimittelstudien verschiedenster Erkrankungen eingesetzt wurde und routinemäßig bei MPS IVA-Patienten in Deutschland eingesetzt wird [17, 43]. Der 6MWT bildet alle Körpersysteme ab, die an der körperlichen Ausdauer beteiligt sind und eignet sich daher die körperliche Belastbarkeit der MPS IVA-Patienten zu quantifizieren [14, 15, 17].

Die Mobilität ist besonders relevant für die Patienten, da sie sich direkt auf die Selbstständigkeit der Patienten, sowie ihre Lebensqualität auswirkt [56, 67].

Dies steht in Übereinstimmung mit der Einschätzung des G-BA. Die körperliche Belastbarkeit mittels 6MWT wird als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Morbidität bewertet [22, 23, 52, 53].

Operationalisierung

MOR-004, MOR-005

Als primäre Messung der Ausdauer wurde ein 6MWT gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt [14, 45, 68, 69]. Die Probanden wurden angewiesen, in 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen. Gehhilfen, wie z. B. Orthesen, Knöchel-Fuß-Orthesen, Schienen, Krücken, Gehstöcke oder Rollatoren, waren erlaubt, mussten aber während der gesamten Studie durchgängig verwendet werden. Wurde eine Gehhilfe während des 6MWT in der Screening-Visite verwendet, so musste dieselbe Gehhilfe auch bei der Erhebung des 6MWT der künftigen Visiten in den Studien MOR-004 und MOR-005 eingesetzt werden [44, 45, 70]. Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden mittels eines Pulsoximeters unmittelbar vor Beginn des 6MWT, direkt nach Abschluss des Tests sowie 2 Minuten danach gemessen. Bei Erwachsenen galt eine Ruhe-Herzfrequenz >120, ein systolischer Blutdruck >180 mg Hg und ein diastolischer Blutdruck >100 mg Hg als Kontraindikationen für den 6MWT [30]. Um die Variabilität bei der Durchführung des 6MWT zu minimieren, wurde das Personal des Studienzentrums geschult und zertifiziert [44, 70].

Für jede Visite wurden zwei 6MWTs durchgeführt, wobei pro Tag nur ein Test stattfinden durfte. Der Durchschnitt der beiden Messungen wurde als Ergebnis für den Zeitpunkt angegeben. Die Untersuchungen in den Wochen 12, 24 und nach vorzeitigem Studienabbruch konnten bis zu 5 Tage vor der Infusion des Studienmedikaments durchgeführt werden [44, 70].

Fühlt sich ein Patient an einem bestimmten Tag, an dem er andere Studientests durchgeführt hat, zu müde, konnte er den 6MWT auf einen späteren Zeitpunkt verschieben. Handelte es sich dabei um die Visite zu (vorzeitigem) Studienabschluss, musste der verschobene Test innerhalb von 5 Tagen nach der angestrebten Visite stattfinden. Die Ergebnisse beider Zeitpunkte, an denen der Patient den 6MWT-Test durchgeführt hat, wurden festgehalten [30].

Details zur Durchführung des 6MWT, wie Anforderungen an den Standort, benötigtes Equipment, die Vorbereitung des Patienten und der Ablauf des Tests wurden genau vorgeben [30].

MOR-001

Als primäre Messung der Ausdauer wurde der 6MWT durchgeführt [68, 69, 71]. Die Probanden wurden angewiesen, in 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen [47].

Leistungsbezogene Beurteilungen (darunter 6MWT) durften nur bei Patienten durchgeführt werden, die nach Ansicht des Prüfers über ein ausreichendes Alter und eine ausreichende

Entwicklungsreife verfügten. Aufgrund der körperlichen Anstrengung, die zur Durchführung des Tests erforderlich ist, konnte es erforderlich sein, dass die Ausdauer Tests (z. B. 6MWT, FEV1) an verschiedenen Tagen durchgeführt wurden und nicht am selben Tag nach einer längeren Reise. Alle Untersuchungen zu einer Studienvisite mussten innerhalb von 7 Tagen abgeschlossen werden [47].

Validität

Erhebung

Der 6MWT wurde gemäß den Richtlinien der ATS durchgeführt [14, 68, 69]. Um die Variabilität der Messungen zu minimieren, wurden zusätzlich zur Einführungsschulung im Rahmen eines Qualitätssicherungsprogramms Vor-Ort-Besuche durchgeführt, um die Testverfahren zu überprüfen und das Studienpersonal, das den 6MWT durchführte, zu zertifizieren [44, 70]. Die meisten Vor-Ort-Besuche in den Prüfbzentren fanden vor der Aufnahme der ersten Probanden statt und erneut nach der Rekrutierung von etwa zwei oder drei Probanden [44, 70]. Bei den Standorten, die früh in die Studie aufgenommen wurden, wurde dieses Programm noch nicht eingeführt, und die Schulung für diese ersten Probanden erfolgte bei der Schulung zu Beginn der Studie und bei der Versuchsleiterbesprechung [44, 70]. Nachschulung und Rezertifizierung vor Ort erfolgten bei Personalwechseln oder auf Wunsch des Prüfers [30, 44, 45, 70].

MID

Bei dem 6MWT handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt [53]. Eine gängige Methode zur Messung der klinischen Relevanz ist die Bestimmung der Minimal Important Difference (MID), d. h. des kleinsten Unterschieds, den ein Patient als klinisch vorteilhaft wahrnehmen würde [72].

Die MID für den 6MWT bei MPS IVA wurde 2017 von Schrover *et al.* auf Basis einer SLR bestimmt [15]. Die Suche beschränkte sich nicht nur auf MPS IVA, um Studien zu anderen Erkrankungen zu identifizieren, die helfen konnten, die klinische Relevanz von 6MWT als Ergebnismaß zu interpretieren [15]. Die identifizierten Artikel wurden überprüft, um Studien zu identifizieren, die einen Schwellenwert für den 6MWT berichteten, der als klinisch relevant angesehen wurde [15].

Schrover *et al.* (2017) identifizierten insgesamt 19 Publikationen zu 17 Studien für die Bestimmung der MID im 6MWT in unterschiedlichen Indikationen in den Bereichen Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Muskelerkrankungen [15]. Es wurden zwar keine Studien zu MPS IVA direkt identifiziert [15], die eingeschlossenen Erkrankungen bilden jedoch die charakteristischen skelettalen, respiratorischen und kardiologischen Symptome ab (siehe Modul 3). Da nicht alle Studien die Ergebnisse des 6MWT zu Studienbeginn berichteten, wurde die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Studien auf 14 Studien reduziert, die insgesamt 40 Schätzungen der 6MWT MID berichteten [15].

Es gibt drei allgemeine Ansätze zur Bestimmung der MID: ankerbasierte, verteilungsbasierte und konsensbasierte Methoden [15]. Ankerbasierte Methoden vergleichen die Veränderung

eines klinischen Maßes mit der Veränderung eines patientenbezogenen Ankers, wie z. B. berichtete Lebensqualität, Tod, Krankenhausaufenthalt oder andere klinische Maßnahmen als "Anker" verwendet [15, 73-76]. Verteilungsbasierte Methoden vergleichen die Veränderung eines Ergebnisses mit einem standardisierten Maß für die Variabilität, wie z. B. der SD oder der Effektgröße und konsensbasierte Methoden, auch Delphi-basierte Methoden genannt, verwenden Expertenmeinungen im Anwendungsgebiet [15, 77]. Grundsätzlich werden für die Bestimmung von MIDs empirische Verfahren präferiert, die eine MID mithilfe patientenberichteter Anker ermitteln, verteilungsbasierte Verfahren können allerdings auch eingesetzt werden [27].

Schrover *et al.* (2017) ermittelten sowohl eine ankerbasierte als auch eine verteilungsbasierte MID [15]. Die von dem IQWiG bevorzugte ankerbasierte MID liegt im Mittelwert bei 7 % (Spanne 3 – 15 %) [15]. Die durchschnittliche MID auf Basis der verteilungsbasierten Methode beträgt 9 % (Spanne 4 – 16 %) [15]. Die absolut in zurückgelegten Metern gemessenen MIDs lagen in allen Studien mit ankerbasierten Methoden zwischen 11 und 54 m. Verteilungsbasierte Methoden ergaben Bereiche zwischen 13 und 59 m (unter Ausschluss eines Ausreißers von 80 m). Obwohl die MID mit unterschiedlichen Methoden erhoben wurden, bewegen sie sich in einer sehr ähnlichen Größenordnung. Als härteres Kriterium wurde die MID von 9 % für den 6MWT bei MPS IVA-Patienten verwendet.

Auf dieser Basis werden post hoc Responderanalysen mit einer Verbesserung, bzw. Verschlechterung um $\geq 9\%$ als primäre Analyse präsentiert.

Die vom IQWiG vorgeschlagene MID von 15 % lässt sich beim 6MWT nicht anwenden, da es sich beim 6MWT nicht um eine Skala mit einer fixen Spannweite handelt [27]. Die MID beim 6MWT muss daher prozentual auf den Baseline-Wert bezogen und empirisch ermittelt werden.

Bewertung der Patientenrelevanz und der Validität: Respiratorische Funktion (FEV1)

Patientenrelevanz

Respiratorische Komplikationen sind typisch für alle Arten von Mukopolysaccharidosen und stellen die häufigste Todesursache bei MPS IVA-Patienten dar [78-80]. Die Beeinträchtigung der Atmung kann durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden. Grundsätzlich unterscheidet man in Obstruktionen (Verengung) der oberen oder unteren Atemwege und restriktive Lungenerkrankungen [5, 80]. Bei MPS IVA-Patienten stellen restriktive Lungenerkrankungen die schwersten respiratorischen Komplikationen dar. Darauf folgen Obstruktionen der oberen Atemwege, welche moderat auftreten, und Obstruktionen der unteren Atemwege, welche eine geringere Rolle bei MPS IVA spielen [81, 82].

Für die respiratorischen Einschränkungen sind unterschiedliche Faktoren verantwortlich. Dazu gehören unter anderem die Anhäufung der GAGs in den Alveolen, Deformation der Knochen oder die Überbeweglichkeit der Gelenke [5, 80-82]. Durch das Fortschreiten der Erkrankung verstärken bzw. verschlimmern sich diese Faktoren mit zunehmendem Alter, weshalb auch die

respiratorischen Komplikationen zunehmen [5, 80]. Regelmäßige Lungenfunktionstests werden von den publizierten Leitlinien bei MPS IVA-Patienten zur Überprüfung des natürlichen Verlaufs oder zur Überwachung der Behandlung empfohlen [19-21].

Angesichts der mit MPS IVA assoziierten respiratorischen Manifestationen ist es sinnvoll, Endpunkte für die Lungenfunktion zu erfassen. Allerdings zeigen Untersuchungen, dass Verbesserungen der Lungenfunktion erst nach einer Beobachtungsdauer von mehreren Jahren festgestellt werden können. Für MPS IVA-Patienten stellt es bereits einen Behandlungserfolg dar, wenn sich der Zustand der Patienten im Verlauf nicht weiter verschlechtert, sondern stabilisiert [10, 11, 17, 83].

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 FEV1 gemessen [54, 83-85]. 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 [86]. Dementsprechend ist der FEV1-Parameter in der Lage, diejenigen Komplikationen, die für MPS IVA am wichtigsten sind, gesamthaft abzubilden [17, 81].

In der letzten Nutzenbewertung von Elosulfase alfa im Jahr 2018 wurde das FEV1 zur Erfassung der Lungenfunktion in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Der G-BA begründete dies darin, dass die eingeschränkte respiratorische Funktion, insbesondere durch die eingeschränkte Thoraxbeweglichkeit, ein Hauptsymptom und zusätzlich eine häufige Todesursache bei Patienten mit MPS IVA darstellt [43, 53]. Im Beratungsgespräch, welches am 09.04.2025 stattfand bekräftigte der G-BA: *„Dieser Endpunkt ist nicht per se patientenrelevant und als Surrogatparameter anzusehen, da er auf Basis asymptomatischer, nicht unmittelbar patientenrelevanter Befunde (hier: Spirometrie) erhoben wird“* [28]. Der Endpunkt FEV1 wird daher im Dossier nur ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

MOR-004, MOR-005

Die respiratorische Funktion wurde in Übereinstimmung mit den Standards der ATS (neben anderen Parametern) mit dem FEV1 gemessen [87]. Der FEV1 ist definiert als das „Volumen der ausgeatmeten Luft (Liter) in der ersten Sekunde der maximalen Ausatmung nach einer maximalen Einatmung“. In den Nutzenbewertungen 2014 und 2017 bestätigte der G-BA, dass die Operationalisierung des Endpunkts Respiratorische Funktion den Vorgaben der ATS-Richtlinie entspricht [41, 43].

Der Patient wurde angewiesen, das Mundstück so in den Mund zu nehmen, dass der Rand zwischen Zähnen und Lippen liegt. Es wurden Nasenklammern so angebracht, dass keine Lust durch die Nase fließt. Der Patient wurde angewiesen, leise durch das Mundstück zu atmen.

Nach mehreren Atemzügen (mindestens drei) wurde der Patient angewiesen, vollständig einzuatmen. Der Techniker beobachtete die Anzeige und den Patienten, um sicherzustellen, dass eine vollständige Inspiration erreicht wurde. Der Patient wird dann angewiesen, so lange wie möglich kräftig auszuatmen. Auch hier beobachtete der Techniker sowohl den Patienten als auch das Display beobachten, um sicherzustellen, dass er sich daran hält. Es wurde dabei sichergestellt, dass die ATS-Kriterien zur Sicherstellung der maximalen Anstrengung erfüllt sind [30].

Alle Messungen wurden mit den Standardverfahren der Atemfunktionstests durchgeführt. Die spirometrischen Tests sollten anhand einer Serie von mindestens drei akzeptablen und reproduzierbaren forcierten Ausatemungskurven gemessen werden. Das größte der drei reproduzierbaren Ergebnissen (absoluter Wert) wurde in den elektronischen Case Report Form (eCRF) eingetragen [30].

Bei Patienten mit Tracheostomata wurde die respiratorische Funktion mittels eines Spirometers beurteilt, möglichst mit Verschluss des Tracheostomas und Dokumentation des Luftstroms oberhalb, aber nur, wenn der Patient den Eingriff tolerieren konnte und der Prüfarzt die Maßnahme für unbedenklich erachtete [30].

Wenn der Patient Bronchodilatoren eingenommen hat, musste er die letzte Dosis des Medikaments innerhalb von vier Stunden vor der Durchführung der Lungenfunktionstests erhalten haben. Wenn die letzte Dosis von Bronchodilatoren mehr als vier Stunden zurücklag, sollte dem Patienten eine weitere Dosis mindestens 20 Minuten vor dem Atemfunktionstest verabreicht werden [30].

Details zur Durchführung der respiratorischen Tests, wie benötigtes Equipment, die Vorbereitung des Patienten und der Ablauf des Tests wurden genau vorgeben [30].

MOR-001

Die respiratorische Funktion wurde in Übereinstimmung mit den Standards der ATS [87] (neben anderen respiratorischen Parametern, wie z. B der forcierten Expirationszeit [FET] oder dem MVV) mit dem FEV1 gemessen [47]. Der FEV1 ist definiert als das „Volumen der ausgeatmeten Luft (Liter) in der ersten Sekunde der maximalen Ausatmung nach einer maximalen Einatmung“.

Bei Patienten mit Tracheostomata wurde die respiratorische Funktion mittels eines Spirometers beurteilt, möglichst mit Verschluss des Tracheostomas und Dokumentation des Luftstroms oberhalb, aber nur, wenn der Patient den Eingriff tolerieren konnte und der Prüfarzt die Maßnahme für unbedenklich erachtete [47].

Leistungsbezogene Beurteilungen (darunter FEV1) durften nur bei Probanden durchgeführt werden, die nach Ansicht des Prüfers über ein ausreichendes Alter und eine ausreichende Entwicklungsreife verfügten. Aufgrund der körperlichen Anstrengung, die zur Durchführung des Tests erforderlich ist, konnte es erforderlich sein, dass die Ausdauer Tests (z. B. 6MWT, FEV1) an verschiedenen Tagen durchgeführt wurden und nicht am selben Tag nach einer

längeren Reise. Alle Untersuchungen zu einer Studienvisite mussten innerhalb von 7 Tagen abgeschlossen werden [47].

Validität

Spirometrische Messungen stellen standardisierte und etablierte Instrumente zur Bewertung der Lungenfunktion dar [87]. Sie sind daher als valide zu erachten.

Sowohl restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen als auch Entzündungen der Atemwege können mit dem FEV1 abgebildet werden [86]. Dementsprechend ist der FEV1-Parameter in der Lage, diejenigen Komplikationen, die für MPS IVA am wichtigsten sind, gesamthaft abzubilden. Der FEV1 ist 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 [17, 81, 86].

Es konnten keine Studien zur MID des FEV1 identifiziert werden. Entsprechend wird die Veränderung zu Baseline als primäre Analyse präsentiert.

Bewertung der Patientenrelevanz und der Validität: uKS

Patientenrelevanz

Der Endpunkt uKS dient ergänzend der Demonstration der Wirksamkeit des eingesetzten Arzneimittels.

Als Folge der reduzierten GALNS-Enzymaktivität kommt es im Vergleich zu gesunden Probanden bei MPS IVA-Patienten zu einer Erhöhung von GAGs im Urin, wobei insbesondere das GAG KS betroffen ist [88, 89] und zur Unterscheidung von anderen MPS-Formen herangezogen werden kann [90]. Neben der Erhöhung der GAGs (insbesondere KS) im Urin wird in der Literatur ebenfalls von einer Erhöhung der Werte im Blut berichtet [89]. Die GAG-Konzentration im Allgemeinen und die KS-Konzentration können sich darüber hinaus je nach Alter sowohl im Blut als auch im Urin unterscheiden, wobei jüngere MPS IVA-Patienten höhere Werte und ältere MPS IVA-Patienten niedrigere Werte aufweisen [8, 89, 91]. Gleiches wird auch bei gesunden Probanden beobachtet [89, 91].

Aufgrund der Bedeutung der KS-Konzentration im Urin und Blut wurden mögliche Unterschiede von Patienten mit klassischem und nicht-klassischem Phänotyp untersucht. Patienten mit einer hohen KS-Konzentration im Urin waren dabei schwerer betroffen als Patienten mit niedriger KS-Konzentration im Urin [8, 89]. Laut der Studie von Harmatz *et al.* (2013) war die Lungenfunktion von pädiatrischen Patienten mit niedriger KS-Konzentration im Urin und sowohl die Lungenfunktion als auch die Ausdauer bei erwachsenen Patienten mit niedriger KS-Konzentration im Urin signifikant besser als bei MPS IVA-Patienten der jeweiligen Altersgruppe mit hoher KS-Konzentration [8]. Dies deutet darauf hin, dass vor allem bei erwachsenen Patienten die KS-Konzentration im Urin mit dem klinischen Bild in Verbindung steht. In der Gesamtschau ist eine mögliche prognostische Eigenschaft der KS-

Konzentration im Urin nicht auszuschließen. Insbesondere in Kombination werden die Biomarker KS und Chondroitin-6-Sulfat bereits zum Screening und zur Diagnosestellung von MPS IVA eingesetzt und ermöglichen zudem eine erste Einschätzung bezüglich des klinischen Schweregrads und der therapeutischen Wirksamkeit. Entsprechend eignet sich KS im Urin um die pharmakodynamische Wirkung der Therapie nachzuweisen [4, 78, 90, 92].

Operationalisierung

MOR-004, MOR-005

KS im Urin und Kreatinin im Urin (zur Normalisierung) wurden durch die quantitative Analyse im Urin der Patienten bestimmt [30, 44, 45, 70].

Zur Baseline wurde der erste morgendliche Urin an zwei separaten Tagen untersucht. Der Baseline-Wert wurde als Durchschnitt der zwei Messungen berechnet. Zu allen anderen Messzeitpunkten wurde eine einzige morgendliche Urinprobe entnommen und auf Urin-KS und Urin-Kreatinin untersucht. Die Untersuchung auf Kreatinin wurde in einem Zentrallabor durchgeführt und die Untersuchung auf KS in einem spezialisierten Zentrallabor [30, 44, 45, 70].

Die KS-Konzentration im Urin wurde normalisiert auf Kreatinin berechnet [48, 49].

MOR-001

Urin-KS und Urin-Kreatinin (zur Normalisierung) wurden bei einer Teilmenge der Probanden untersucht, um das Vorhandensein von KS durch eine quantitative Analyse zu bestimmen. Etwa 10 ml einer zufälligen Urinprobe wurden entnommen (es musste die erste morgendliche Entleerung sein) und für die Lagerung und den Versand eingefroren. Die Tests wurden in einem ausgewiesenen Zentrallabor durchgeführt [47].

Alle Untersuchungen zu einer Studienvisite mussten innerhalb von 7 Tagen abgeschlossen werden [47].

MOR-007

KS im Urin und Kreatinin im Urin (zur Normalisierung) wurden durch quantitative Analyse gemessen. Die Proben für KS und Kreatinin im Urin wurden über Nacht oder beim ersten morgendlichen Wasserlassen entnommen [93]. Es wurden jeweils zwei Proben möglichst zeitnah entnommen. Zur Baseline-Visite sollten die beiden Proben vorzugsweise an verschiedenen Tagen gesammelt werden [46].

Die Untersuchung auf Kreatinin wurde in einem Zentrallabor durchgeführt und die Untersuchung auf KS in einem spezialisierten Zentrallabor [93].

Validität

Die uKS-Elimination wird als supportiver Parameter dargestellt, da das uKS das zugrunde liegende pathologische Geschehen widerspiegelt und sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der uKS-Ausscheidung und der Schwere der Erkrankung sowie der

Krankheitsprogression ergeben. Entsprechend kann die pharmakodynamische Wirksamkeit der Elosulfase alfa Therapie mittels uKS demonstriert werden [4, 78, 90, 92].

Es konnten keine Studien zur MID des uKS bei MPS IVA identifiziert werden. Entsprechend wird die Veränderung zu Baseline als primäre Analyse präsentiert.

Bewertung der Patientenrelevanz und der Validität: Anthropometrische Messungen

Patientenrelevanz

Eines der auffälligsten Merkmale von Patienten mit MPS IVA ist der Kleinwuchs, von dem die Patienten betroffen sind. Das Wachstumsvermögen ist deutlich früher und signifikant stärker beeinträchtigt als bei anderen Mukopolysaccharidosen [94, 95]. Zur Geburt haben Kinder mit MPS IVA eine normale bis signifikant größere Körperlänge als gesunde Kinder [95, 96]. Danach wachsen Kinder mit MPS IVA langsamer als gesunde Kinder und erreichen in der Regel in einem Alter von etwa 7 bis 10 Jahren ihre endgültige Größe [6, 96-99]. Einzelne Patienten mit nicht-klassischem Phänotyp können auch bis ins Teenager-Alter wachsen, bleiben aber kleiner als eine altersgleiche Kontrollgruppe [6, 95, 97, 99, 100].

In Übereinstimmung mit dem G-BA in den letzten beiden Nutzenbewertungen sind anthropometrische Parameter (Stehhöhe, Sitzhöhe, Gewicht), insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter zu sehen [22, 23]. Die Wachstumsgeschwindigkeit wird über die Änderung der Körpergröße (pro Zeiteinheit) erfasst, wird allerdings vom G-BA nicht per se als patientenrelevant angesehen, da der Endpunkt bereits über die Körpergröße im Stehen abgebildet wird [43].

Operationalisierung

MOR-004, MOR-005

Die anthropometrischen Parameter (Stehhöhe, Länge, Sitzhöhe, Gewicht) wurden zur Eingangsvisite (Baseline) der Studie MOR-004, zur Eingangsvisite der Studie MOR-005 (= Woche 24 der Studie MOR-004) und anschließend alle 24 Wochen sowohl in Teil 1 als auch Teil 2 der Studie MOR-005 gemessen [30, 44, 45].

Für die Messung der Stehhöhe und der Sitzhöhe wurde ein Stadiometer verwendet. Die Messung der Körperlänge wurde, sofern im Studienzentrum verfügbar, mit einer speziell dafür vorgesehenen Messkarte vorgenommen. Eine Doppelmessung wurde stets zu allen Visiten zur Bestimmung der Stehhöhe durchgeführt. Falls die Differenz > 1 cm betrug, wurde eine dritte Messung durchgeführt [30].

Die Messung des Gewichts sollte mit einer elektronischen Waage oder einer Balkenwaage in kg erfolgen. Die Waage sollte gemäß den institutionellen Richtlinien und Verfahren regelmäßig geeicht und zwischen den Ablesungen auf Null gestellt werden. Die Patienten sollten mit einem Minimum an Kleidung gewogen und auf 0,1 kg genau gewogen werden [30],

MOR-001

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde die Größe (gemessen mit einem Stadiometer) oder die Länge und das Gewicht bei allen Probanden dokumentiert [47].

Alle Untersuchungen zu einer Studienvisite mussten innerhalb von 7 Tagen abgeschlossen werden [47].

MOR-007

Abhängig vom Alter und Zustand der Patienten wurden, wenn möglich, die Stehhöhe, die Körperlänge, die Sitzhöhe und Kniehöhe, sowie das Gewicht und der Kopfumfang als anthropometrische Messungen erfasst. Alle Messungen wurden zu jedem Zeitpunkt zweimal durchgeführt. Wenn die beiden Messungen um mehr als 1,0 cm (0,5 kg beim Gewicht) voneinander abwichen, wurde eine dritte Messung durchgeführt [46].

Validität

Laut dem G-BA sind anthropometrische Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert werden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen [43].

Die normalisierte Stehhöhe (z-Score) wurde anhand der Normalwerte des Centers for Disease Control (CDC) berechnet [101]. Eine Normalisierung auf die CDC-Werte ist gegenüber anderen Werten aus der Normalpopulation zu bevorzugen, da die CDC-Kohorte einen ethnisch diversen Hintergrund hat und somit vergleichbar mit der internationalen Studienpopulation ist [97]. Ein z-Score (auch bekannt als z-Wert, Standardscore oder Normalscore) ist ein Maß für die Abweichung eines einzelnen Versuchsergebnisses vom wahrscheinlichsten Ergebnis, dem Mittelwert für die Menge der Datenpunkte. Z wird durch die Anzahl der Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert ausgedrückt; ein z-Score-Wert von 0 entspricht dem Gruppenmittelwert, +1 ist 1 SD über dem Gruppenmittelwert, -1 ist 1 SD unter dem Gruppenmittelwert. Die z-Score-Metrik für die Stehhöhe wurde gewählt, weil sie altersbedingte Schwankungen eliminiert, was zu einer Analyse führt, die potenziell empfindlicher für Behandlungseffekte ist. Darüber hinaus kann der z-Score leichter als Maß für das Fortschreiten der Krankheit interpretiert werden; ein z-Score von Null ist das, was man in einer normalen Bevölkerung erwartet und ein hohes Ziel für die Wirksamkeit [48].

Das Gewicht wird post hoc analog zur Stehhöhe ebenfalls unter Verwendung von Daten der CDC normalisiert (z-Werte) [101]. Für die weiteren Parameter Sitzhöhe und Körperlänge konnte keine derartige Adjustierung vorgenommen werden, da keine Normalwerte des CDC vorliegen [101]. Eine andere geeignete Quelle konnte nicht identifiziert werden.

Die primäre Analyse ist die Veränderung der normalisierten Stehhöhe (z-Score) zu Baseline. Die Analyse wurde auf männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren, also Patienten im normalen Wachstumsalter beschränkt, da bei älteren Patienten keine Veränderung der Größe zu erwarten ist.

Bewertung der Patientenrelevanz und der Validität: MPS HAQ***Patientenrelevanz***

Der MPS HAQ ist ein Instrument mit 52 Fragen zur Bewertung der funktionellen Fähigkeiten und Leistungen bei Kindern und Erwachsenen mit MPS [70]. Der Fragebogen bildet mit einzelnen Domänen die Eigenständigkeit (Essen/Trinken, Anziehen, Baden, Körperpflege, Zähneputzen und Toilettengang), die Mobilität (Geschicklichkeit, Beweglichkeit, Gehen, Treppensteigen und grobmotorische Fähigkeiten) und den Betreuungsbedarf der Patienten (Ausmaß der erforderlichen Hilfe durch die Pflegeperson bei der Durchführung der Aktivitäten) ab [70]. Der MPS HAQ erfasst Funktionen bei üblichen Alltagsaktivitäten oder inwieweit der Patient im Alltag selbständig ist, wird allerdings nicht als klassisches Instrument der Lebensqualität eingestuft. Vielmehr misst er die Einschränkungen der Patienten aufgrund der MPS-Symptomatik im Alltag und ist daher der Kategorie Morbidität zuzuordnen. Die Funktionsfähigkeit im Alltag wird bei einer mit zunehmenden Behinderung assoziierten Erkrankung als unmittelbar patientenrelevant eingestuft.

Zusätzlich wird mit dem MPS HAQ die Nutzung von Rollstühlen und Gehhilfen (Items #33 und #34) erhoben. Die Nutzung von Rollstühlen/ Gehhilfen wurde in der letzten Nutzenbewertung 2018 als Indikator für die Krankheitslast der MPS IVA-Patienten gewertet und damit als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert [23, 43]. Auch die Domänen zur Eigenständigkeit und zur Mobilität wurden 2014 durch den G-BA als Indikator für die Krankheitslast eingeschätzt [41]. Insbesondere die Mobilitäts-Domäne bildet unmittelbar die Krankheitslast der Patienten über die Gehfähigkeit und die Beweglichkeit der Patienten in Alltagssituationen ab. Die körperliche Belastbarkeit wird als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Morbidität bewertet (siehe 6MWT) [22, 23, 52, 53]. Entsprechend wird die Mobilitäts-Domäne des MPS HAQ als Indikator für die Krankheitslast und damit analog zu der Nutzung von Rollstühlen und Gehhilfen als patientenrelevant bewertet.

Operationalisierung

MOR-004, MOR-005

Der MPS HAQ ist ein Instrument mit 52 Fragen zur Bewertung der funktionellen Fähigkeiten und Leistungen bei Kindern und Erwachsenen mit MPS [45, 70]. Der MPS HAQ bildet die folgenden Domänen ab [45, 70]:

- Eigenständigkeit
 - Essen/Trinken (7 Items #1-7)
 - Anziehen (9 Items #8-16)
 - Baden (3 Items #17-19)
 - Körperpflege (2 Items #20-21)
 - Zähneputzen (2 Items #22-23)

- Toilettengang (4 Items #24-27)
- Mobilität
 - Mobilität (5 Items #28-32 zu Geschicklichkeit / Beweglichkeit / Grobmotorik + 2 Items zur Rollstuhlnutzung #33-33a + 3 Items zur Gehhilfenutzung #34-34b)
 - Gehen (3 Items #35-37)
 - Treppensteigen (2 Items #38-39)
- Betreuungsbedarf (13 Items #40-52 zum Ausmaß der erforderlichen Hilfe durch die Pflegeperson bei der Durchführung der Aktivitäten)

Mit Ausnahme der Items zur Rollstuhl- und Gehhilfenutzung werden alle Items der Domänen Eigenständigkeit und Mobilität auf einer Skala von 0 („überhaupt nicht schwierig“) bis 10 („extrem schwierig“) bewertet [30, 44, 45, 70]. Waren die Patienten nicht in der Lage, eine Tätigkeit auszuführen, so wurde dies mit einem Wert von 11 dokumentiert. Die Items zur Rollstuhlnutzung erfragen zuerst deren generelle Verwendung ab (Item 33: „nein“, „ja, ein Rollstuhl, der geschoben werden muss“, „ja, ein elektrischer Rollstuhl“, „ja, beides, ein Rollstuhl, der geschoben werden muss, und ein elektrischer Rollstuhl“) und anschließend die Häufigkeit der Nutzung (Item 33a: „weniger als die Hälfte der Zeit, die der Patient in Bewegung ist“, „etwa die Hälfte der Zeit, die der Patient in Bewegung ist“, „mehr als die Hälfte der Zeit, die der Patient in Bewegung ist“, „immer“) [30, 70]. Die Items zur Nutzung von Gehhilfen erfragen zuerst deren generelle Verwendung ab (Item 34: „ja“, „nein“), anschließend deren Art (Item 34a: „Orthesen, Knöchel-Fuß-Orthesen, Schienen“, „Krücken“, „Gehstock“, „Rollator“) sowie die Häufigkeit der Nutzung (Item 34b: analog zur Rollstuhlverwendung) ab [30, 70]. Die Items zum Betreuungsbedarf werden bewertet mit „unabhängig“, „minimale Unterstützung benötigt“, „moderate Unterstützung benötigt“, „komplette Unterstützung benötigt“ [30, 70]. Die Antwortmöglichkeiten der Items zum Betreuungsbedarf werden anschließend in einen Score von 1 – 4 umgewandelt.

Die Scores der Domänen Eigenständigkeit und Mobilität ergeben sich aus dem Mittelwert der beantworteten Items (Spanne 0 – 11 Punkte) [44, 45]. Die Items zur Rollstuhl- und zur Gehhilfenutzung werden bei der Berechnung des Mobilitäts-Gesamtscores nicht berücksichtigt. Der Score des Betreuungsbedarfs ergibt sich aus der Summe der Items (Spanne 1 – 52 Punkte). Bei allen Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität [44, 45].

Wenn möglich, sollten die Patienten den Fragebogen selbst ausfüllen. Bei Patienten unter 14 Jahren wurde der Fragebogen von einem Elternteil oder einem Erziehungsberechtigten ausgefüllt; um die Variabilität zu minimieren, sollten diejenigen, die den Fragebogen zu Studienbeginn ausgefüllt haben, auch die nachfolgenden Fragebögen ausfüllen. Zertifizierte Übersetzungen der Fragebögen in andere Sprachen als Englisch wurden gegebenenfalls in den jeweiligen Regionen zur Verfügung gestellt [30, 70].

Der MPS-HAQ sollte immer als erster Test innerhalb der Visite ausgefüllt werden. Einzelne Fragen konnten übersprungen werden; es sollten jedoch alle Anstrengungen unternommen werden, den Fragebogen vollständig auszufüllen [30].

MOR-001

Der MPS HAQ wurde im Rahmen der weiteren Endpunkte in der MOR-001 Studie erhoben und analog, wie für die Studien MOR-004/ MOR-005 dargestellt, operationalisiert [102].

Validität

Der MPS HAQ wurde ursprünglich als klinisches Instrument bei MPS I-Patienten entwickelt und anschließend zum Einsatz bei Patienten mit MPS VI adaptiert [8]. Die Konstruktvalidität und Reliabilität des MPS HAQ wurde in einer Analyse von Due *et al.* genauer untersucht [103]. Da Elosulfase alfa seit der Markteinführung im Jahr 2014 die Standardtherapie darstellt, war eine Analyse auf Basis vollständig unbehandelter Patienten nicht möglich. Daher wurden die Analysen auf Basis der RCT MOR-004 [44] und eines Managed Access Programms aus dem Vereinigten Königreich [10] durchgeführt [103]. Insgesamt waren die korrigierte Item-Total-Korrelationen in den drei Bereichen des MPS-HAQ mäßig bis hoch ($|r| \geq 0,3$) und die Ergebnisse deuten auf eine sehr gute Unterscheidung zwischen den Items hin [103]. Die interne Konsistenz war für alle drei Domänen mit einem Cronbach's alpha von $> 0,89$ gut [103]. Für die Studie MOR-004 wurde zudem die Test-Retest Reliabilität bestimmt. Diese war exzellent (Pearson's Korrelation und Intraklassen-Korrelationskoeffizient $> 0,8$; alle $p < 0,001$) [103]. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass der MPS-HAQ in dieser Population eine gute Validität und Reliabilität aufweist [103].

Dieses Instrument zur Beurteilung von MPS IVA-Patienten wird zusätzlich dazu als valide bewertet, da es zwischen den Patientenpopulationen der einzelnen Mukopolysaccharidosen mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede gibt, einschließlich der funktionellen Beeinträchtigung in Hinblick auf Ausdauer und Verrichtung von Alltagsaktivitäten infolge der Skelettdysplasie sowie der Gelenk- und Herz-Lungen-Erkrankungen. Insbesondere die Fragen der Mobilitäts-Domäne sind nicht krankheitsspezifisch und gelten folglich für jede Patientenpopulation [70].

Die Auswertung richtet sich nach dem Vorgehen zur Relevanzbewertung bei Skalen des IQWiG [27]. Entsprechend werden post hoc Responderanalysen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von ≥ 15 % als primäre Analyse präsentiert.

Bewertung der Patientenrelevanz und der Validität: Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich (...) der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens,

der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [50]. Entsprechend ist der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung

MOR-004, MOR-005

Die Sicherheit während der Studie wurde durch Untersuchung der Häufigkeit, des Schweregrads und des Zusammenhangs mit dem Prüfpräparat der während der Studie gemeldeten behandlungsspezifischen UE untersucht. Darüber hinaus wurden IARs, Laborergebnisse, Vitalparameter, Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiografie (ECHO), körperliche Untersuchung, Begleitmedikation, und die Immunogenität bewertet [44, 45].

Die UE wurden durch den Sponsor auf Basis der in den CRFs eingegebenen UE entsprechend MedDRA (Version 15.0 in MOR-004, anschließend Version 16.1 in MOR-005) nach Organsystem und PT kodiert [44, 45].

In Übereinstimmung mit der ICH (Internationale Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen an die Registrierung von Humanarzneimitteln, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) wurde jedes ungünstige oder nicht beabsichtigte Ereignis (einschließlich abnormale Laborbefunde), jedes Symptom und jede Erkrankung in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Prüfpräparate als UE dokumentiert, unabhängig davon ob das Ereignis mit den Prüfpräparaten in Zusammenhang stand oder nicht. Als UE war auch jede zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung oder Verletzung, die eine Exazerbation vorbestehender Erkrankungen darstellte, definiert. Es wurden nur behandlungsspezifische („treatment-emergent“) UEs erfasst. Ein behandlungsspezifisches UE war definiert als ein UE, welches nach Behandlungsbeginn neu aufgetreten ist oder dessen Schwere sich nach Behandlungsbeginn verschlimmerte. Falls das Datum des Auftretens eines UEs nicht bekannt war, wurde das UE als behandlungsspezifisch eingestuft [44, 45].

Die Prüfarzte schätzen zudem die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen den UE und dem Prüfpräparat ein (therapie-assoziierte UE, „drug-related“) [44, 45].

In der Studie MOR-004 wurde der Schweregrad jedes UE vom Prüfarzt als mild (keine Einschränkung der üblichen Aktivitäten), moderat (gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten) oder schwer (Unfähigkeit zur Ausübung der üblichen Aktivitäten) eingestuft [44].

In der Studie MOR-005 wurde der Schweregrad jedes behandlungsspezifisches UE wurde vom Prüfarzt gemäß der CTCAE Version 4 bestimmt [30, 45]:

- CTCAE-Grad 1: Mild - asymptomatische oder leichte Symptome; klinische oder nur diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht angezeigt
- CTCAE-Grad 2: Moderat - minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention indiziert; Einschränkung altersgemäßer instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B.

Zubereitung von Mahlzeiten, Einkaufen von Lebensmitteln oder Kleidung, Telefonieren, Umgang mit Geld)

- CTCAE-Grad 3: Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich: Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung bei Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Baden, An- und Auskleiden, sich selbst ernähren, die Toilette benutzen, Medikamente einnehmen, nicht bettlägerig sein)
- CTCAE-Grad 4: Lebensbedrohlich oder schwächend: Folgen; dringende Intervention angezeigt
- CTCAE-Grad 5: Tod

Ein SUE wurde als jedes UE definiert, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt [44]:

- zum Tod führt,
- lebensbedrohlich ist, d.h. das Ereignis setzt den Patienten unmittelbar dem Risiko aus, an dem Ereignis zu sterben. Diese Definition schloss keine Ereignisse ein, die zum Tod geführt haben könnten, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären.
- eine Hospitalisierung erfordert oder eine bereits bestehende Hospitalisierung verlängert. Eine Hospitalisierung für weniger als 24 h oder mit dem Ziel, einen i.v. Katheter zur Verabreichung der Prüfpräparate anzulegen, wurde nicht als SUE bewertet.
- zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung oder Invalidität führt, d.h. ein Ereignis, das zu einer bedeutsamen Störung der Fähigkeit des Patienten, übliche Lebensfunktionen auszuüben, führt.
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zieht,
- anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wird.

In der Studie MOR-005 galten UE der CTCAE-Grade 4 und 5 automatisch als SUE [30].

Überempfindlichkeitsreaktionen und IAR sind identifizierte Risiken der ERT und wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung dieser Studie sowohl in der allgemeinen Sicherheitsanalyse als auch gesondert behandlungsspezifische UE von besonderem Interesse untersucht. Den Prüfzentren wurde ein Sicherheitsmanagementplan zur Verfügung gestellt, um die Prüfarzte bei der Überwachung, Handhabung, Klassifizierung und Meldung von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs zu unterstützen [44].

IAR waren definiert als UEs, die während der Infusion oder innerhalb eines Tages nach der Infusion auftraten [30, 44, 45]. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden identifiziert über die

SMQ „Anaphylactic Reaction algorithmic SMQ“ und dem breiten „Angioedema SMQ“ [30, 44, 45].

MOR-001

Da in der Studie MOR-001 keine Intervention geplant war, wurden keine UE erhoben [47].

MOR-007

Die Sicherheit während der Studie wurde durch Untersuchung der Häufigkeit, des Schweregrads und des Zusammenhangs mit dem Prüfpräparat der während der Studie gemeldeten behandlungsspezifischen UE untersucht. Darüber hinaus wurden Begleitmedikationen, klinischen Laboruntersuchungen, Immunogenitätstests, Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule, EKGs, ECHOs, Messungen der Vitalparameter und körperlichen Untersuchungen durchgeführt [46].

UEs wurden gemäß MedDRA, Version 16.1, kodiert. Der Schweregrad wurde nach den CTCAE v. 4.0 eingestuft. Bei UEs, die mehr als einmal während der Studie auftraten, wurde der maximal auftretende Schweregrades verwendet, um die UEs zusammenzufassen [46, 104].

Es wurden nur behandlungsspezifische („treatment-emergent“) UEs erfasst. Ein behandlungsspezifisches UE war definiert als ein UE, welches nach Behandlungsbeginn neu aufgetreten ist, in seiner Häufigkeit zunahm oder dessen Schwere sich nach Behandlungsbeginn verschlimmerte. Falls das Datum des Auftretens eines UEs nicht bekannt war, wurde das UE als behandlungsspezifisch eingestuft [46].

Die Prüfarzte schätzen zudem die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen den UE und dem Prüfpräparat ein (therapie-assoziierte UE, „drug-related“) [46].

In die Bewertung der UE wurden auch IAR einbezogen, die im weiteren Sinne als jedes UE definiert wurde, welche nach Beginn der Infusion und innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftrat, unabhängig von der Einschätzung des Prüfarztes, ob das Ereignis mit der Verabreichung des Studienmedikaments zusammenhing oder nicht [46].

Als Überempfindlichkeitsreaktion wurde jedes UE definiert, die mit einem in der SMQ (MedDRA Version 16.1) für „anaphylaktische Reaktionen“ und „Angioödem“ enthaltenen PT kodiert wurde. Potenzielle Überempfindlichkeits-UEs wurden durch Verwendung der breiten algorithmischen SMQ für „anaphylaktische Reaktionen“ und der breiten SMQ für „Angioödem“ identifiziert [46].

Validität

UE wurden in den Studien MOR-004, MOR-005 und MOR-007 nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der ICH erhoben und berichtet und sind damit als validiert zu bewerten.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Für die Darstellung des patientenrelevanten Nutzens von Elosulfase alfa bei MPS IVA wurden die Studien MOR-004/MOR-005 und MOR-001 herangezogen. Ergänzend wird ebenso die Studie MOR-007 dargestellt. Im Folgenden werden die verwendeten statistischen Methoden beschrieben. Dieser Abschnitt bezieht sich auf die Ergebnisse der Einzelstudien. Einzelheiten zum Vorgehen für den adjustierten indirekten Vergleich der Studien MOR-001 und MOR-005 sind in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

Die durchgeführten statistischen Analysen entsprachen, wenn nicht anders angegeben, der Beschreibung im endgültigen SAP der RCT MOR-004 [48]. Die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse werden grundsätzlich durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und p-Werte dargestellt. Alle statistischen Tests sind zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 % [48]. Die statistischen Analysen des indirekten Vergleichs der Studien MOR-005 und MOR-001 werden analog zu den Analysen von MOR004 durchgeführt. Post hoc Auswertungen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

Analyse kontinuierlicher Daten

Bei den kontinuierlichen Daten wurde eine ANCOVA der Veränderung in Woche 24 gegenüber der Baseline unter Verwendung eines Modells mit der Behandlung, der Altersgruppe (5 – 11, 12 – 18, ≥ 19 Jahre) und der 6MWT-Kategorie zu Baseline (≤ 200 Meter und > 200 Meter) als Faktoren durchgeführt. Bei der Analyse des FEV₁, des uKS, der anthropometrischen Messungen und der MPS HAQ Domänen wurde ebenfalls der jeweilige Baseline-Wert als kontinuierliche Kovariate für das ANCOVA-Modell verwendet. Die Behandlungsgruppe wurde mit Hilfe von Kontrasten und p-Werten, die unter Verwendung des t-Tests berechnet wurden, mit der Placebogruppe verglichen. Die Least-squares (LS) estimated means und zugehörigen 95 %-KI gegenüber Placebo werden dargestellt [48].

Analyse binärer Daten

Zum Vergleich binärer Daten wurde das relative Effektmaß RR mit zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Teilnehmer mit jeder Art von Ansprechen sind je nach Behandlungsarm zusammengefasst. Es erfolgte, wenn nicht anders angegeben, eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Altersgruppe zu Baseline und der 6MWT-Kategorie zu Baseline [48, 49, 102]. Der p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline wird angegeben.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Alle Verträglichkeitsdaten wurden für die Sicherheitspopulation unter Verwendung geeigneter Statistiken zusammengefasst. Alle gemeldeten UEs werden als behandlungsspezifische UEs betrachtet. Alle Sicherheitsendpunkte, die den Anteil der Patienten darstellen, bei denen irgendeine Art von UE auftritt, werden als binäre Endpunkte behandelt. Entsprechend wird das relative Effektmaß RR mit zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt; p-Werte werden

mit dem Fisher's Exact Test berechnet. Bei der Analyse der Sicherheitsendpunkte wird keine Stratifizierung vorgenommen.

Methodik zur Subgruppenanalyse

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Interaktionstests durchgeführt. Die Effektschätzer in den Subgruppenkategorien und Interaktionstests werden post hoc zusammen mit dem p-Werten mittels eines Breslow-Day-Tests auf Interaktion des Behandlungseffekts berechnet.

Umgang mit fehlenden Daten

Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt. Die folgenden Imputationsregeln für fehlende Daten gelten für alle Analysen, sofern nicht an anderer Stelle im Dossier anders angegeben. Fehlende oder unvollständige Daten zu Begleitmedikationen und UE wurden konservativ imputiert, um sicherzustellen, dass ein UE als behandlungsspezifisch eingestuft wird und möglichst lange anhält [48].

Beim 6MWT wurden in den Wochen 0, 12 und 24 jeweils zwei Tests durchgeführt, wobei pro Tag nur ein Test stattfinden durfte. Probanden, die verstorben sind, oder aus körperlichen Gründen nicht in der Lage waren, den Test durchzuführen, erhielten für den 6MWT einen Messwert von 0. Wurde nur ein Messwert für den Test ermittelt, wird der Messwert verwendet, um die fehlende Punktzahl zu imputieren. Der Durchschnitt der beiden Messungen wird als Ergebnis für die Besuchswoche verwendet [48].

Probanden, die verstorben sind oder körperlich nicht in der Lage waren, den FEV1 durchzuführen, erhielten für den FEV1 den schlechtesten beobachteten Wert im Datensatz, unabhängig von der Behandlungsgruppe oder der Studienwoche [48].

Zusätzliche Imputation werden im Folgenden beschrieben.

Primäre Imputationsmethode

Bei der primären Analyse für den 6MWT, das normalisierte uKS sowie den FEV1 wird eine multiple Imputation verwendet [105], wenn der Messwert einer Besuchswoche nicht zur Verfügung steht. Bei der multiplen Imputation wird davon ausgegangen, dass die Daten zufällig fehlen (MAR, missing at random). Es wurde erwartet, dass nur wenige Probanden die Studie abbrechen und dass intermittierend fehlende Daten selten sind und die MAR-Annahme erfüllt wird. Zum Beispiel sind viele Probanden jung, und gelegentlich kann ein fehlender Wert auf mangelnde entwicklungsbedingte Reife zurückzuführen sein [48].

Die Imputation für jede Endpunktvariable basiert auf Stichproben aus den gemeinsamen Normalverteilungen der folgenden kontinuierlichen Variablen [48]:

- 6MWT: Alter zu Baseline und 6MWT von Woche 0, 12, 24
- uKS: Alter zu Baseline und 6MWT von Woche 0 und uKS der Wochen 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24

- FEV1: Alter zu Baseline und 6MWT von Woche 0 und FEV1 der Wochen 0, 24

Das Sampling erfolgte mithilfe von SAS PROC MI unter Verwendung einer Markov-Kette mit einer einzigen Kette, wobei 5 Imputationen durchgeführt wurden [48]. Es wurde ein nicht-informativer Jeffrey'scher Prior verwendet, und die Anfangsschätzung basiert auf dem Erwartungs-Maximierungs-(EM)-Algorithmus sowie dem posterioren Modus [48]. Zudem wurden 200 Burn-in-Imputationen sowie 100 Iterationen zwischen den Imputationen durchgeführt [48]. Die Imputation wurde für jede Behandlungsgruppe separat durchgeführt, wobei der zufällig ausgewählte Seed 38867 verwendet wurde [48]. Für die Analyse wurde ein angepasster Freiheitsgrad verwendet, der der Anzahl der analysierten Probanden entspricht, abzüglich der Freiheitsgrade für die Kovariaten (einschließlich des Interzepts) des Modells [48].

Zur Analyse des indirekten Vergleiches wurde keine multiple Imputation verwendet. Zur multiplen Imputation in Studie MOR-004 werden alle Messwerte zwischen Baseline und dem Analysezeitpunkt herangezogen [48]. Eine solche Imputation ist zwar für die Patienten der Studie MOR-005 möglich, allerdings nicht für die Patienten der Studie MOR-001. Dies ist dadurch begründet, dass für die Patienten der Studie MOR-001 keine Messwerte zwischen Baseline und Jahr 1 vorliegen, die für die Imputation herangezogen werden können. Um die Patienten beider Behandlungsgruppen gleich zu behandeln, wurde daher in den primären ANCOVA-Auswertungen des indirekten Vergleiches von MOR-005 und MOR-001 auf eine Imputation verzichtet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es liegen keine geeigneten Studien für eine Meta-Analyse vor. Die Studie MOR-004 ist die einzige RCT im Anwendungsgebiet, die einen Vergleich von Elosulfase alfa vs. BSC erlaubt. Eine meta-analytische Zusammenfassung der RCT-Daten mit dem indirekten Vergleich der Studien MOR-005 vs. MOR-001 ist nicht sachgerecht, da es sich bei MOR-005 um eine Verlängerung der Studie MOR-004 handelt.

Eine Meta-Analyse der Studie MOR-004 und den Ergebnissen des indirekten Vergleichs der Studien MOR-007 vs. MOR-001 erscheint nicht sachgerecht, da es sich um unterschiedliche Patientenpopulationen handelt. So sind in MOR-004 nur Patienten ≥ 5 Jahren eingeschlossen [44], während MOR-007 nur Patienten < 5 Jahre einschloss [46].

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts 6MWT der Studie MOR-004 zu untersuchen, welche auf dem Durchschnitt von jeweils zwei Messwerten pro Visite beruhen, wurden im SAP Sensitivitätsanalysen anhand der einzelnen Messwerte für die primäre Analyse vordefiniert [48]. Als primäre Analyse laut SAP wurde eine ANCOVA-Analyse für die Veränderung in Woche 24 zu Baseline durchgeführt [48].

Um die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse von Studie MOR-004 zu untersuchen, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei wurde die primäre ANCOVA-Analyse mit unterschiedlichen Annahmen/Imputationen wiederholt [44, 48]:

- Messwiederholung
- Gepoolter mittlerer Placebo-Wert
- LOCF-Imputation
- Behandlung als einzige Kovariate
- Nur Erster 6MWT
- Nur zweiter 6MWT
- Bester 6MWT
- 6MWT als kontinuierliche Baseline-Kovariate
- Ausschluss eines Ausreißers
- Observed cases-Imputation

Die genannten Sensitivitätsanalysen wurden anhand der ITT-Population durchgeführt [44, 48].

Die Sensitivitätsanalysen wurden bereits in Modul 4A des ersten Nutzenbewertungsverfahrens präsentiert [40]. Die beschriebenen Sensitivitätsanalysen sind in Anhang-4G abgelegt.

Analog zu den Sensitivitätsanalysen für den 6MWT wurden im SAP zu Studie MOR-004 außerdem Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt uKS vordefiniert. Diese wurden ebenfalls in Modul 4A des ersten Nutzenbewertungsverfahrens präsentiert [40]. Da der Endpunkt uKS supportiv präsentiert wird und daraus kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wird auf die erneute Darstellung der Sensitivitätsanalysen zu diesem Endpunkt in diesem Dossier verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden nur Subgruppenanalysen für die RCT MOR-004 präsentiert.

Für sämtliche primäre Analysen der patientenrelevanten Endpunkte der RCT MOR-004 wurden Subgruppenanalysen berechnet, sofern dies statistisch möglich war und den Vorgaben der Modulvorlage gemäß der Verfahrensordnung des G-BA entsprach. Die primären Analysen beziehen sich auf die ITT-Population für die Wirksamkeitsendpunkte bzw. auf die Sicherheitspopulation für die Verträglichkeitsendpunkte. Zur Verträglichkeit wurden Subgruppenanalysen für alle UE, UE nach Schweregrad, SUE sowie Behandlungsabbruch aufgrund eines UE durchgeführt.

Gemäß der Modulvorlage wurden alle Subgruppen berücksichtigt, welche im SAP präspezifiziert waren (siehe Tabelle 4-7) [48]. Diese entsprechen den beschriebenen Kategorien (Geschlecht, Altersgruppe, Land/Region, Krankheitsschwere) dieser Modulvorlage.

Tabelle 4-7: Subgruppen innerhalb der MOR-004 Studie

6MWT-Kategorie zu Baseline	≤ 200 Meter
	> 200 Meter
Altersgruppe zu Baseline	5 – 11 Jahre
	12 – 18 Jahre
	≥ 19 Jahre
Geschlecht	Weiblich
	Männlich
Ethnische Herkunft	Weiß
	Nicht-Weiß
Region	Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten)
	Europa (Dänemark, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Italien, Niederlande, Portugal)
	Andere (Brasilien, Kolumbien, Japan, Korea, Katar, Saudi Arabien, Taiwan)
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest	

Im Folgenden werden die Rationale der Auswahl zu den Subgruppen und den Trennpunkten erläutert.

6MWT-Kategorie zu Baseline

Die 6MWT-Kategorien > 200 Meter und ≤ 200 Meter wurden im SAP der Studie MOR-004 als Stratifikationsfaktoren, sowie als Subgruppe vordefiniert. Die Strecke von 200 Metern wurde gewählt, weil sie die ungefähre mittlere Gehstrecke im 6MWT der Patienten zu Baseline abbildet [70]. Der Mittelwert der Patienten lag je nach Behandlungsgruppe zwischen 203,9 Metern und 211,9 Metern, der Median lag zwischen 216,5 Metern und 228,9 Metern [44]. Die 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde als Kategorie gewählt, um den Einfluss der Krankheitsschwere auf den Behandlungseffekt zu untersuchen [70].

Altersgruppe zu Baseline

Als Trennpunkte gemäß SAP der Studie MOR-004 wurden die Altersgruppen 5 – 11 Jahre, 12 – 18 Jahre und ≥ 19 Jahre angegeben. Diese Altersgruppen wurden auch als Stratifikationsfaktoren für die primären ANCOVA-Analysen verwendet und repräsentieren die Altersgruppen der Vorpubertären, Jugendlichen und Erwachsenen. Bei MPS IVA handelt es sich um eine progressive Erkrankung, bei welcher die Krankheitsschwere mit steigendem Alter zunimmt [78]. Ein Behandlungsbeginn in höherem Alter nach Entwicklung schwerer, irreversibler Krankheitsmanifestationen kann zu weniger deutlichen Verbesserungen führen [70]. Entsprechend ist es sinnvoll den Behandlungseffekt in verschiedenen Altersgruppen zu untersuchen.

Geschlecht

Es wurde nach den Merkmalen weiblich und männlich differenziert. Weibliche und männliche Patienten sind gleichermaßen betroffen, da es sich bei MPS IVA um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung handelt [19]. Bisher gibt es in der Literatur keine Hinweise auf einen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich des Krankheitsverlaufs oder des Behandlungserfolgs mit Elosulfase alfa [106-108]. In Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA wurde dennoch untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

Ethnische Herkunft

Gemäß den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist die ethnische Herkunft bei multinationalen Studien ein zu berücksichtigender Aspekt, da sich ethnische Subgruppen in Bezug auf Metabolismus oder Ausscheidung von Arzneimitteln unterscheiden können [109, 110]. Auch unterscheiden sich ethnische Gruppen in Hinblick auf äußere Faktoren wie Umwelt oder Ernährung oder auch auf Kombinationen mehrerer dieser beschriebenen Differenzierungsmöglichkeiten. Entsprechend wird die Subgruppe ethnische Herkunft in der Studie MOR004 untersucht.

Region

Als Trennpunkte im SAP wurden Nordamerika, Europa und Andere gewählt. Die Studie MOR-004 wurde hauptsächlich in Nordamerika, sowie in Europa durchgeführt [44]. Es können zwischen Ländern/Regionen der Welt Unterschiede in medizinischen Standards aufgrund der lokalen Verfahren bestehen. Es wurde untersucht, ob die Region einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades) [111-114]. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}.

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Mit der RCT MOR-004 werden in Abschnitt 4.3.1 direkt vergleichende Daten von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo, jeweils zusätzlich zur BSC, über 24 Wochen vorgelegt. Da es sich bei Elosulfase alfa um das einzige Arzneimittel zur Therapie von MPS IVA handelt [28, 29], war eine längere Studiendauer über 24 Wochen hinaus unter Aufrechterhaltung der Placebo Gruppe nicht geplant, da es ethisch nicht zumutbar erschien, den Patienten die Therapie über einen längeren Zeitraum vorzuenthalten. Aus diesem Grund wurden die Placebo-Patienten der Studie MOR-004 in Teil 1 der Erweiterungsstudie MOR-005 auf eine Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (PBO-QW-Behandlungsarm) und Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW (PBO-QOW-Behandlungsarm) umgestellt [30]. Patienten, die bereits in Studie MOR-004 eine Behandlung mit Elosulfase alfa erhielten, behielten ihre Behandlung bei (QW-QW- und QOW-QOW-Behandlungsarm). In Teil 2 der Erweiterungsstudie MOR-005 wurden alle Patienten auf eine Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW umgestellt [30].

Der Vergleich der Langzeitdaten aus der Extensionsstudie MOR-005 mit der vom G-BA bestimmten zVT BSC wurde auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches mit der historischen Verlaufskohorte MOR-001 vorgenommen. Dieser qualitativ hochwertige, adjustierte indirekte Vergleich entspricht den Anforderungen des IQWiG an vergleichende Analysen ohne Randomisierung herangezogen [31]. Dazu gehört u. A. die Recherche nach Confoundern und die Adjustierung für die identifizierten Confounder. Für die Adjustierung wurde ein 1:1-Propensity-Score-Matching der QW-QW-Patienten aus Studie MOR-005 und der MOR-001 Patienten verwendet. Um die Vergleichbarkeit der Gruppen, die in das

Propensity Score Matching eingehen, zu gewährleisten, wurde die Gruppe der MOR-001 Patienten auf solche Patienten limitiert, die formal die Einschlusskriterien der Studie MOR-004/005 erfüllen und für die eine ausreichende Datengrundlage für die Analysen zur Verfügung steht.

Die Details zu den Anforderungen und zur Methodik des indirekten Vergleichs werden nachfolgend beschrieben.

4.2.5.6.1 Spezifische Anforderungen an vergleichende Analysen ohne Randomisierung

Mit dem Rapid Report A19-43 stellt das IQWiG Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V bereit [31]. Es werden Empfehlungen in Bezug auf Vergleichen von einzelnen Armen verschiedener klinischer Studien ohne Randomisierung gegeben [31]. Da dies ebenfalls den Vergleich mit historischen Kontrollpopulationen umfasst [31], sind die Inhalte des Rapid Reports auf den indirekten Vergleich der Studie MOR-005 mit der historischen Kontrollkohorte aus Studie MOR-001 übertragbar. Die relevanten Kriterien des IQWiG zur Auswertung solcher indirekten Vergleiche werden nachfolgend dargestellt.

Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung

Das IQWiG empfiehlt bei vergleichenden Analysen ohne Randomisierung die explizite Nachbildung der Planung von vergleichenden Studien mit Randomisierung [31]. Dabei sollen die folgenden Komponenten betrachtet werden [31]:

- Einschlusskriterien für Patientinnen und Patienten:
Überprüfung der verschiedenen Ein-/Ausschlusskriterien auf Basis der in der gewählten Datenquelle vorliegenden Daten
- Zu untersuchende Behandlungen:
Patientinnen und Patienten, die die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllen, werden der Intervention zugewiesen, die sie zu Beginn ihrer Behandlung der zu untersuchenden Erkrankung bzw. Indikation (z. B. Zweitlinientherapie) erhielten (new user design)
- Behandlungszuweisung:
Sicherstellung der für den Vergleich notwendigen Strukturgleichheit durch eine Adjustierung für relevante Confounder
- Beobachtungsdauer (einschließlich eindeutiger Definition des Beobachtungszeitraums):
Definition von Baseline als Beginn der Behandlung und Erfassung der Endpunkte zu einem Zeitpunkt, zu dem die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sind; Definition der Beobachtungsdauer und Auswertungszeitpunkte

- Endpunkte:
Notwendigkeit zur Erfassung relevanter Endpunkte in beiden zu vergleichenden Datensätzen und Verwendung einer gleichen Operationalisierung
- Interessierender Vergleich:
A priori definierter Vergleich der prädefinierten Endpunkte, Analyse auf Basis der ITT-Population
- Analyseplan:
A priori definierter SAP; Analyse auf Basis der ITT-Population

Im Hinblick auf jede dieser Komponenten ist für vergleichende Evidenz ohne Randomisierung zu evaluieren, inwiefern eine RCT-ähnliche Situation emuliert werden kann [115]. Für die vorliegende Evidenz aus den Studien MOR-005 und MOR-001 erfolgt dies in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

Identifikation, Erhebung und Adjustierung für Confounder

Indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator lassen – im Unterschied zu RCTs – das Risiko eines hohen Verzerrungspotenzial vermuten, da Unsicherheit besteht, ob die verglichenen Kohorten hinsichtlich möglicher Störfaktoren (Confounder) strukturell gleich sind. Confounder sind Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können oder die eine Verzerrung der Studienergebnisse bewirken können, indem sie das Behandlungsergebnis oder die Messung der Endpunkte beeinflussen. In randomisierten Studien bewirkt die zufällige Zuteilung der Patienten eine balancierte Verteilung der Confounder und somit eine Strukturgleichheit der Behandlungsarme [116]. In nicht-randomisierten, indirekten Vergleichen kann jedoch nicht automatisch von einer Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ausgegangen werden. Um eine Strukturgleichheit zu erhalten, sollte für indirekte Vergleiche eine Kontrolle der bekannten Confounder vorgenommen werden, z. B. durch Matching oder durch Propensity-Score-Analysen. Wichtig hierbei ist, dass alle bekannten Confounder in der Analyse berücksichtigt werden. Um die relevanten Confounder zu identifizieren, wird in den Allgemeinen Methoden 7.0 des IQWiG [27] eine Präferenz für das von Pufulete *et al.* (2022) [39] beschriebene Verfahren beschrieben, welches sowohl eine systematische Literaturrecherche (SLR) als auch Experteninterviews umfasst. Dieses Identifikationsverfahren für Confounder nach Pufulete *et al.* (2022) [39] wurde beispielsweise in dem Verfahren der Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel 2023 durchgeführt und akzeptiert [117, 118].

Aufgrund der potenziellen Verzerrung des interessierenden Effektes sollen relevante Confounder in der Analyse berücksichtigt werden. Der heranzuziehende Datensatz sollte Informationen zu diesen Variablen enthalten, um eine robuste Auswertung zu ermöglichen. Des Weiteren setzen die bevorzugten Verfahren zur Adjustierung die Verfügbarkeit patientenindividueller Daten voraus.

Die Identifikation und Umsetzung der Confounder ist in den Abschnitten 4.3.2.3.2.2.2.1 und 4.3.2.3.2.2.2.2 dargestellt.

Datenerhebung und Sicherstellung der Datenqualität

Werden Daten aus verschiedenen Quellen für einen Vergleich ohne Randomisierung herangezogen, ist zunächst zu überprüfen, ob eine Zusammenführung der Daten überhaupt möglich ist [31]. Zudem muss die Datenverfügbarkeit für die relevanten Endpunkte und die für die Adjustierung benötigten Confounder überprüft werden [31]. Eine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen sollte analysiert werden [31].

Studienindividuelle Daten und Daten aus Registern oder Routinedaten können für vergleichende Analysen ohne Randomisierung herangezogen werden [31]. Eine studienindividuelle Datenerhebung bietet den Vorteil, dass die zu erhebenden Daten genau auf die Anforderungen der vergleichenden Analyse abgestimmt werden können [31]. Darüber hinaus ermöglicht eine prospektive Erhebung, dass die benötigten Daten in ausreichender Menge und Qualität zur Verfügung stehen [31].

Anforderungen an Daten und Auswertungen

Um das Prinzip einer Nachbildung einer RCT zu wahren, sollten die vergleichenden Analysen im Vorfeld durch einen statistischen Analyseplan festgelegt werden [31]. Angesichts der möglichen Verzerrung des zu untersuchenden Effekts ist es wichtig, relevante Confounder in die Analyse einzubeziehen [31]. Der verwendete Datensatz sollte Informationen zu diesen Variablen enthalten, um eine fundierte Auswertung zu gewährleisten [31]. Darüber hinaus erfordern die bevorzugten Methoden zur Anpassung die Verfügbarkeit individueller Patientendaten [31].

4.2.5.6.2 Beurteilung der Aussagekraft vergleichender Analysen ohne Randomisierung

Gemäß IQWiG kann für vergleichende Analysen ohne Randomisierung aufgrund der zugrundeliegenden Unsicherheiten durch verbleibende unbekannte Confounder maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden [31]. Die Aussagekraft der vergleichenden Analysen ohne Randomisierung ist abhängig von der Qualität der verwendeten Daten und dem Ausmaß des beobachteten Effektes [31].

4.2.5.6.3 Methodik des indirekten Vergleiches

In Abschnitt 4.3.2 wird ein indirekter Vergleich der Studie MOR-005 von Elosulfase alfa mit der natürlichen Kontrollkohorte aus Studie MOR-001 zu BSC dargestellt. Bei Studie MOR-005 handelt es sich um eine Phase 3 Studie zu Elosulfase alfa [30, 45]. Die Studie MOR-001 wurde ursprünglich als Querschnittsstudie konzipiert und durch ein Protokollamendment zu einer Längsschnittstudie mit prospektiver Datenerhebung erweitert [8, 25, 47]. Für beide Studien liegen patientenindividuelle Daten vor, sodass der Vergleich ebenfalls auf Basis patientenindividueller Daten vorgenommen werden kann.

4.2.5.6.3.1 Analyse-Population

Um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen, musste zuerst die Gruppe der Patienten definiert werden, die für den indirekten Vergleich in Frage kommen. Dazu wurde die Population der Studie MOR-001 folgendermaßen gefiltert:

- Gesamtpopulation der Studie MOR-001
 - Patienten mit longitudinalen Daten
 - Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie MOR-004/005 erfüllen (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT zwischen 30 – 325 m, jeweils zu Baseline)
 - Patienten, die zu Jahr 1 einen 6MWT-Wert aufweisen, da nur diese Patienten für die Analyse des primären Endpunktes in Frage kommen
 - Patienten, für die Angaben zu allen für die Adjustierung relevanten Variablen (Alter, 6MWT, FEV1, z-Score der Körpergröße) zu Baseline verfügbar sind, da nur bei vollständiger Datenverfügbarkeit ein Matching möglich ist

Für Studie MOR-005 wurde der QW-QW-Behandlungsarm herangezogen, da die Patienten dieses Behandlungsarmes bereits seit Beginn der Studie MOR-004 mit der Fachinformationskonformen Dosierung von 2,0 mg/kg/QW behandelt worden sind, und somit für diese Patienten ein Vergleich zur MOR-004 Baseline möglich ist [30, 45]. Die Patienten des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 wurden folgendermaßen gefiltert:

- ITT-Population des QW-QW-Behandlungsarms aus MOR-005
 - Patienten, für die Angaben zu allen für die Adjustierung relevanten Variablen (Alter, 6MWT, FEV1, z-Score der Körpergröße) zu Baseline verfügbar sind, da nur bei vollständiger Datenverfügbarkeit ein Matching möglich ist

Der Pool der gefilterten MOR-001 und MOR-005 QW-QW Patienten diene als Basis für das 1:1-Propensity-Score-Matching. Die aus dem Propensity Score Matching erhaltene Population (im Weiteren: gematchte Population) wird für alle weiteren Analysen herangezogen.

4.2.5.6.3.2 Definition der Erhebungszeitpunkte

Definition von Baseline

Als Baseline dient für den QW-QW-Behandlungsarm der Studie MOR-005 der Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Dies entspricht der Baseline von Studie MOR-004. Als Baseline für die Studie MOR-001 wird die erste Visite verwendet.

Definition der Auswertungszeitpunkte

In Teil 1 der Studie MOR-005 war gemäß Studienprotokoll eine Erhebung der Endpunkte alle 12 oder 24 Wochen vorgesehen [30]. In Teil 2 wurden die Intervalle auf alle 24, 48 oder 72 Wochen erweitert [30]. Zu Woche 0 (Baseline MOR-004), Woche 24 (MOR-005 Woche 0), Woche 48 (MOR-005 Woche 24), Woche 72 (MOR-005 Woche 48), Woche 120 (MOR-005 Woche 96), Woche 168 (MOR-005 Woche 144), Woche 216 (MOR-005 Woche 192) und Woche 240 (MOR-005 Woche 216) liegen Messwerte für alle bewertungsrelevanten Endpunkte vor [45].

In Studie MOR-001 wurden die Patienten zu jährlichen Visiten gebeten [47]. Die Kodierung der jährlichen Visiten war an das Kalenderjahr gebunden, während der Einschluss der Patienten das ganze Jahr über stattfinden konnte [25, 119]. Da es sich bei der Studie um den natürlichen Krankheitsverlauf handelt, war der genaue Zeitpunkt der Nachbeobachtungsvisiten somit unterschiedlich. Die Zeitfenster für die Visiten lagen zwischen Tag 270 und 609 für die Bewertung in Jahr 1 bzw. Tag 610 bis 944 im 2. Jahr [25, 119]. Tatsächlich fanden die Visiten im Schnitt (SD) in Jahr 1 an Tag 446 (74) und in Jahr 2 an Tag 749 statt [25, 119]. Dies entspricht 64 Wochen (Jahr 1) bzw. 107 Wochen (Jahr 2).

Zum Vergleich des QW-QW-Behandlungsarms mit den Patienten der Studie MOR-001 wurden daher die Zeitpunkte mit dem geringsten zeitlichen Abstand und einer ausreichenden Datenverfügbarkeit herangezogen:

- Woche 72 (MOR-005) vs. Jahr 1 (MOR-001)
- Woche 120 (MOR-005) vs. Jahr 2 (MOR-001)

4.2.5.6.3.3 Statistische Methoden**4.2.5.6.3.3.1 Naive Analyse**

Nicht zutreffend.

Der naive Vergleich der Studien MOR-005 vs. MOR-001 wurde bereits in Modul 4 zu Elosulfase alfa aus dem Jahr 2017 präsentiert [42]. Auf eine erneute Darstellung eines naiven Vergleichs der Studien MOR-005 und MOR-001 wird daher verzichtet.

4.2.5.6.3.3.2 Adjustierte Analyse

Gemäß IQWiG sind nur Verfahren zur Adjustierung von Confoundern sinnvoll, wenn diese unter Verwendung patientenindividueller Daten durchgeführt werden [31]. Dabei werden vom IQWiG verschiedene Verfahren zur Adjustierung beschrieben [31]:

- Multiple Regressionsanalyse
- Propensity Scores
 - Adjustierung für die Propensity Scores mittels Regressionsanalyse
 - 1:1-Matching
 - Gewichtung anhand des Propensity Scores
- Instrumentenvariablen (von niedriger Relevanz für die Nutzenbewertung)

Den Vergleich der Studie MOR-005 mit Studie MOR-001 basiert auf einem 1:1-Propensity-Score-Matching. Dieses wird nachfolgend näher beschrieben.

Propensity Score-basierte Adjustierung

Propensity Scores beschreiben die Wahrscheinlichkeit jedes Studienteilnehmers, eine der beiden zu vergleichenden Behandlungen zu erhalten [31].

Zur Adjustierung des indirekten Vergleiches der Studie MOR-005 mit Studie MOR-001 wurde ein 1:1-Matching basierend auf Propensity Scores durchgeführt. Gematcht wurden dabei Patienten des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 mit Patienten aus Studie MOR-001, die sowohl die MOR-004/005 Einschlusskriterien (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT zwischen 30 – 325 m, jeweils zu Baseline) erfüllen als auch Langzeitdaten aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.6.3.1). Verwendet wurde hierzu R (Version 4.4.3) und das Package MatchIt (Version 4.7.1) [120]. In die Analyse flossen die folgenden Faktoren als Variablen zur Adjustierung ein (siehe Abschnitte 4.3.2.3.2.2.2.1 und 4.3.2.3.2.2.2.2 zur Identifikation und Operationalisierung der Confounder):

- Alter zu Baseline
- 6MWT zu Baseline
- FEV1 zu Baseline
- z-Score der Körpergröße zu Baseline

Es fand keine Imputation fehlender Daten statt. Patienten mit fehlenden Werten zu Baseline wurden nicht in die Analyse einbezogen. Zum Matching wurde ein generalisiertes lineares Modell herangezogen. Es wurde eine 1:1-Paarbildung basierend auf den Propensity Scores der QW-QW- und MOR-001-Patienten durchgeführt [120]. Gematcht wurde basierend auf dem geringsten Abstand („nearest neighbour matching“) [120].

Der Programm-Code zum 1:1-Propensity-Score-Matching ist in Modul 5 beigefügt [120]. Auf eine Ablage der einzulesenden Daten wird verzichtet, da es sich um patientenindividuelle Daten handelt.

Die Qualität des Matchings wurde gemäß den IQWiG-Kriterien überprüft [31]:

- **Positivität:**

Die Patienten beider Gruppen kommen theoretisch für beide interessierenden Therapien infrage.

- **Überlappung:**

Ausreichende Überlappung (gemessen am Propensity Score) zwischen der Population, die eine Therapie erhalten hat (z. B. neuer Wirkstoff), und der Population, die die andere Therapie erhalten hat (Vergleichstherapie); ähnliche Verteilung der Patienten auf die Propensity Scores; eine große Überlappung reflektiert ein hohes Maß an Strukturgleichheit im Hinblick auf die identifizierten Confounder.

- **Balanciertheit:**

Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich bezüglich wichtiger Confounder (z. B. Alter, Schweregrad der Erkrankung) nicht relevant; eine hohe Balanciertheit reflektiert ein hohes Maß an Strukturgleichheit im Hinblick auf die identifizierten Confounder durch Adjustierung. Zur Bewertung der Balanciertheit wird der Unterschied der Behandlungsgruppen gemessen anhand der SMD [95 % KI] herangezogen.

Die aus dem Propensity Score Matching erhaltene Population (im Weiteren: gematchte Population) wird für alle Analysen der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

Statistische Analysen der Endpunkte

Die statistischen Analysen auf Basis der gematchten Population werden analog zu den Analysen der Studie MOR-004 (siehe Abschnitt 4.2.5) zu den in Abschnitt 4.2.5.6.3.2 definierten Zeitpunkten unter Berücksichtigung der folgenden Änderungen vorgenommen:

Die primären ANCOVA-Auswertungen der Endpunkte 6MWT, FEV1 und uKS wurden in Studie MOR-004 unter Verwendung einer multiplen Imputation für fehlende Daten durchgeführt [44, 48]. Dabei wurden zur Imputation alle Messwerte zwischen Baseline und dem Analysezeitpunkt herangezogen [48]. Eine solche Imputation ist zwar für die Patienten der Studie MOR-005 möglich, allerdings nicht für die Patienten der Studie MOR-001. Dies ist dadurch begründet, dass für die Patienten der Studie MOR-001 keine Messwerte zwischen Baseline und Jahr 1 vorliegen, die für die Imputation herangezogen werden können. Um die Patienten beider Behandlungsgruppen gleich zu behandeln, wurde daher in den primären ANCOVA-Auswertungen des indirekten Vergleiches von MOR-005 und MOR-001 auf eine Imputation verzichtet. Als Sensitivitätsanalyse wird eine LOCF-Imputation fehlender Daten vorgenommen, die sowohl für MOR-005 als auch für MOR-001 möglich ist. Im Falle der Studie MOR-001 resultiert dies in einer Weiterführung des Baseline-Wertes. Fehlende Baseline-Werte werden nicht ersetzt.

Vergleichende Analysen zu den Sicherheitsendpunkten werden nicht durchgeführt, da in Studie MOR-001 keine Sicherheitsdaten zur Verfügung stehen.

Zur Analyse der Daten wurden R Version 4.4.3 (deskriptive und nicht-stratifizierte Analysen), sowie SAS Version 9.4 (stratifizierte Analysen) verwendet.

4.2.5.6.3.3 Sensitivitätsanalysen

Orthopädische Operationen wurden im Rahmen der Confounder Recherche (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2.1) als Confounder für den 6MWT identifiziert. Eine orthopädische Operation kurz vor der Erhebung des Endpunktes kann dabei zu einem schlechteren Ergebnis in den Ausdauertests führen, da sich der Patient noch nicht genügend von der Operation erholt hat. Nach der initialen Erholungsphase wird jedoch erwartet, dass sich die Leistung des Patienten in den Ausdauertests verbessert, da die orthopädischen Operationen mit dem Ziel durchgeführt werden, die Mobilität der Patienten zu verbessern.

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie MOR-004/005 wurden nur Patienten eingeschlossen, die ≤ 3 Monate vor Baseline keine orthopädische Operation hatten [70]. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass keine Verzerrung der Baseline-Werte durch eine mögliche Erholungsphase der Patienten entsteht. Die 24-wöchige Dauer der Studie MOR-004 wurde mitunter gewählt, um verzerrende Effekte durch orthopädische Operationen zu minimieren [121]. In der Extensionsstudie MOR-005 und der Studie MOR-001 zum historischen Verlauf wurden bei Patienten orthopädische Operationen durchgeführt [30, 45].

Daher wird für den Endpunkt 6MWT und die Analyse des MPS HAQ eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss derjenigen Patienten, die eine orthopädische Operation hatten, durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse zu Woche 72 / Jahr 1:

MOR-001: Ausschluss der Patienten, die zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der Messung zu Jahr 1 eine orthopädische Operation hatten

MOR-005: Ausschluss der Patienten, die zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der Messung zu Woche 72 eine orthopädische Operation hatten

- Sensitivitätsanalyse zu Woche 120 / Jahr 2:

MOR-001: Ausschluss der Patienten, die zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der Messung zu Jahr 2 eine orthopädische Operation hatten

MOR-005: Ausschluss der Patienten, die zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der Messung zu Woche 120 eine orthopädische Operation hatten

Zusätzlich werden, wie in Abschnitt 4.2.5.6.3.3.2 dargelegt, Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte 6MWT, FEV1 und uKS unter Verwendung einer LOCF-Imputation fehlender Werte durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MOR-004	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. 2,0 mg/kg/QOW vs. Placebo
MOR-005	ja	ja	abgeschlossen	120 Wochen	Teil 1: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. 2,0 mg/kg/QOW Teil 2: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW
MOR-008	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 196 Wochen	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. 4,0 mg/kg/QOW
Abkürzungen: QOW = jede zweite Woche; QW = wöchentlich					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Stand zum 06.02.2025 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MOR-005	Die Studie MOR-005 ist eine Verlängerungsstudie der Studie MOR-004. Die Studie besteht aus zwei Teilen. In Teil 1 der Studie MOR-005 wurden die Patienten, die in Studie MOR-004 Placebo erhielten, auf eine Behandlung mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa oder 2,0 mg/kg/QOW Elosulfase alfa randomisiert. Die Patienten, die in Studie MOR-004 mit 2,0 mg/kg/QW oder 2,0 mg/kg/QOW Elosulfase alfa behandelt wurden, behielten ihre Behandlung während Teil 1 bei. In Teil 2 wurden alle Patienten der MOR-005 Studie mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa behandelt. Da in Studie MOR-005 somit alle Patienten eine Behandlung mit Elosulfase alfa erhielten, bildet die Studie die vom G-BA bestimmte zVT nicht ab. Die Studie MOR-005 wird Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ für einen indirekten Vergleich mit der historischen Verlaufsstudie MOR-001 verwendet und im Rahmen des Abschnitts 4.3.2.3 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.
MOR-008	In der Studie MOR-008 werden zwei Dosierungen von Elosulfase alfa verwendet, von denen nur die 2,0 mg/kg/QW Dosierung zugelassen ist [1]. Die Studie MOR-008 bildet die vom G-BA bestimmte zVT daher nicht ab.
Abkürzungen: QOW = jede zweite Woche; QW = wöchentlich; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

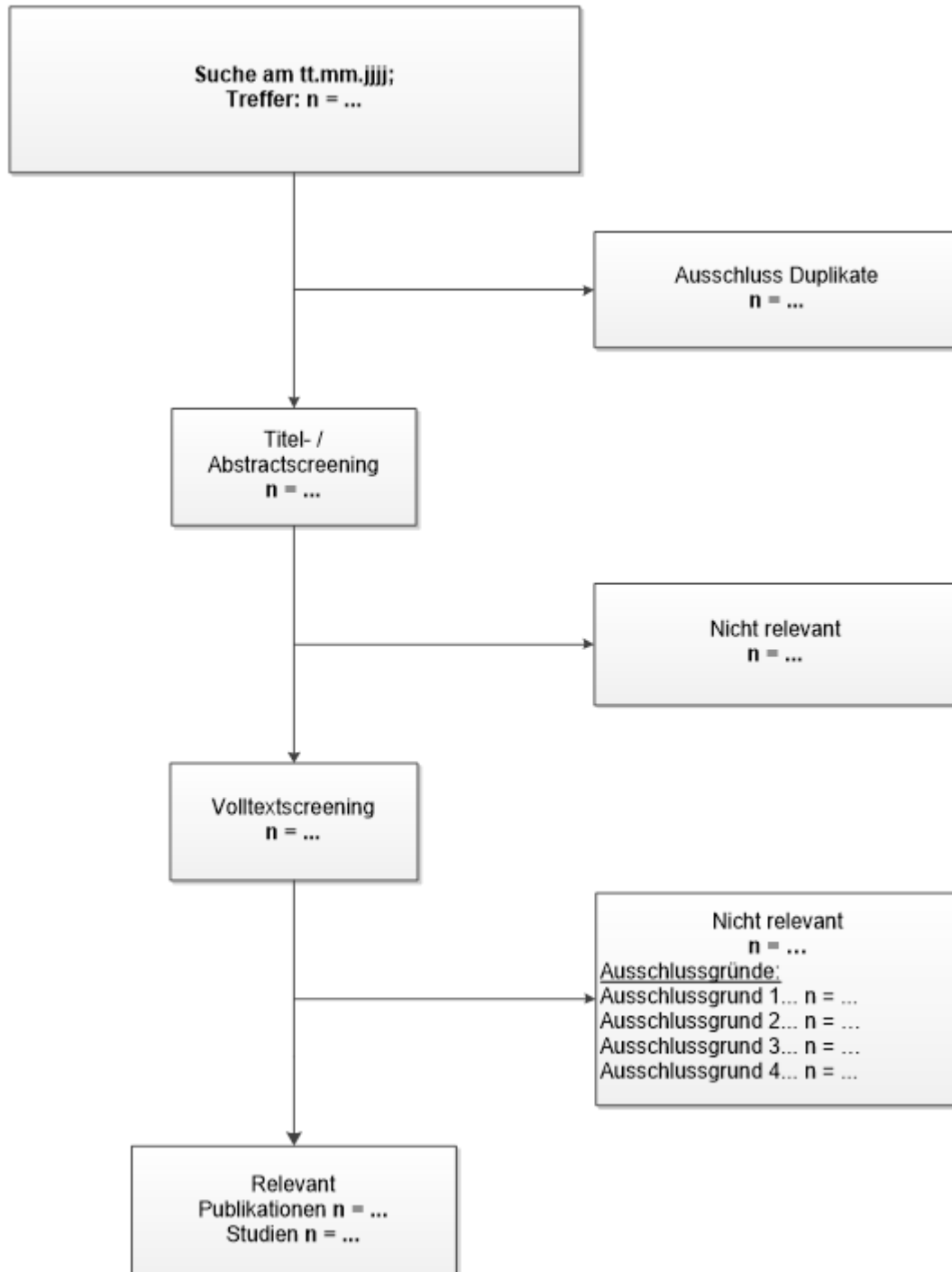


Abbildung 4-1: Beispiel Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 06. Februar 2025 durchgeführt und ergab insgesamt $n = 122$ Treffer, davon $n = 20$ Treffer in MEDLINE, $n = 49$ Treffer in Embase und $n = 53$ Treffer in Cochrane (Abbildung 4-1). Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 50$) verblieben insgesamt $n = 72$ Treffer, die im Titel/Abstract von zwei unabhängigen Prüfern anhand vorab definierter Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-5) gescreent wurden. Davon wurden $n = 43$ im Titel/Abstract Screening als nicht relevant eingeschätzt. Die verbleibenden $n = 29$ Treffer wurden im Volltext gescreent. Insgesamt wurden $n = 22$ der im Volltext gesichteten Treffer als nicht relevant eingeschätzt (siehe Anhang 4-C Tabelle 4-158) und $n = 7$ Treffer zu $n = 1$ Studie wurden eingeschlossen.

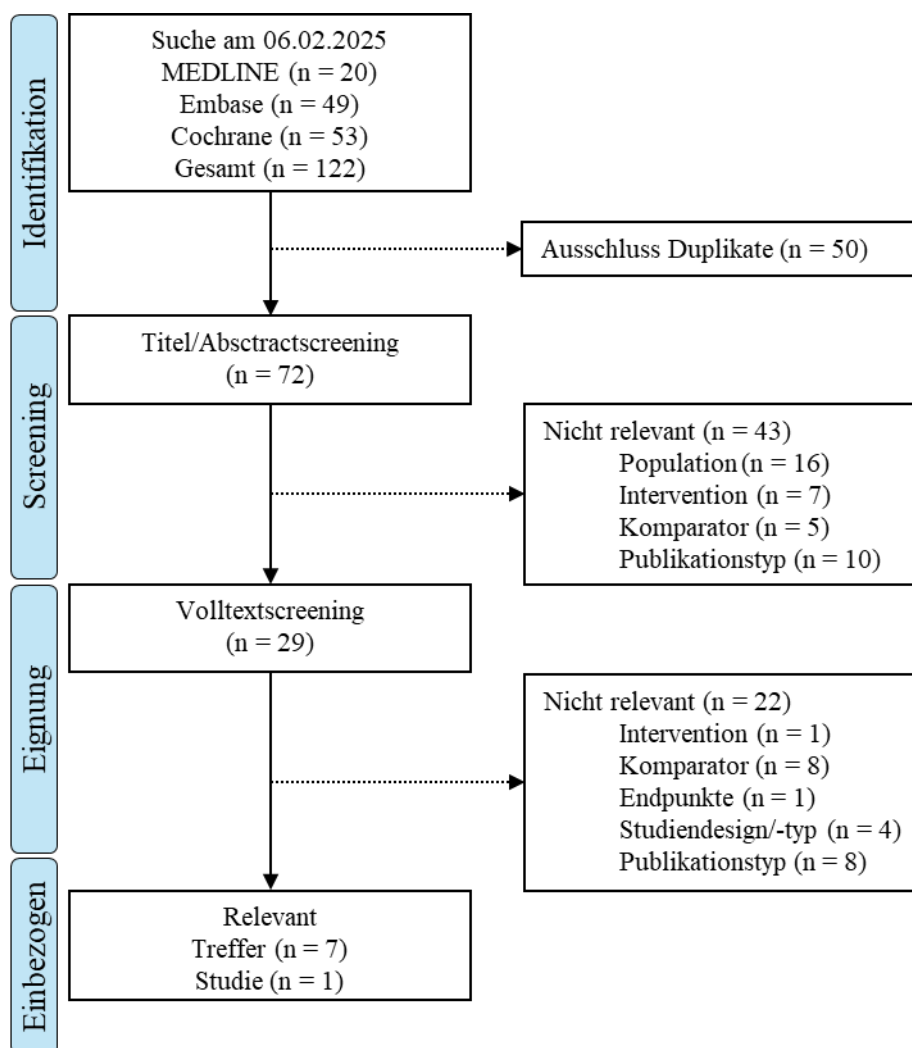


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle n = 7 eingeschlossenen Treffer beziehen sich auf die MOR-004 Studie. Davon handelt es sich bei einem Treffer um die Primärpublikation der MOR-004 Studiendaten [54]. Drei weitere Publikationen liefern zusätzliche Informationen zu Studie MOR-004, die nicht in der Primärpublikation enthalten sind, [122-124] und die drei letzten Treffer sind Registereinträge der Studie MOR-004, welche über die Cochrane Library (CENTRAL) identifiziert wurden [125-127]. Weitere Publikationen zu MOR-004 wurden zwar identifiziert, aber im Volltext ausgeschlossen, da sie im Vergleich zur Primärpublikation keine weiterführenden Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten beinhalteten (siehe Anhang 4-C Tabelle 4-158).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MOR-004	ClinicalTrials.gov: NCT01275066 [128] EU-CTR / ICTRP: 2010-020198-18 [129, 130] OMON (via ICTRP): NL-OMON36522 [131]	ja	Ja [54, 122-127]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; OMON = Overview of Medical Research in the Netherlands				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Stand zum 06.02.2025 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
MOR-004	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2014-06-01-D-114) [40] G-BA Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2014-06-01-D-114) [41] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-09-15-D-320) [42] G-BA Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2017-09-15-D-320) [43]	Ja	Ja [54, 122-127]	Ja [128-131]
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Stand zum 21.02.2025 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Elosulfase alfa + BSC vs. Placebo + BSC						
MOR-004	ja	ja	nein	ja [44, 48, 70]	ja [128-131]	ja [40-43, 54, 122-127]
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MOR-004	RCT, doppelblind, parallel, multi-zentrisch, multi-national	Patienten mit MPS IVA, diagnostiziert auf Basis der klinischen Zeichen und Symptome und dokumentierte reduzierte Fibroblasten- oder Leukozyten-GALNS, ≥ 5 Jahre, 6MWT ≥ 30 und < 325 m, ohne großen Operationen ≤ 3 Monate vor Baseline und ohne geplante große Operationen während der 24-wöchigen Studiendauer	- Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW i.v. (N=58) - Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW i.v. alternierend mit Placebo (N=59) - Placebo (N=59)	Bis zu 3 Wochen Screening, 24 Wochen Doppel-blindphase	33 Studienzentren in 17 Ländern (Argentinien, Brasilien, Kanada, Kolumbien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Portugal, Katar, Saudi-Arabien, Südkorea, Taiwan, Niederlande, UK, USA) <u>Zeitraum:</u> 01.02.2011 - 16.08.2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Veränderung des 6MWT von Baseline zu Woche 24 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Veränderung des 3MSCT - Kreatinin-normalisierte KS-Spiegel im Urin <u>Weitere Endpunkte:</u> - Respiratorische Funktionen (FET, FEV1, FIVC, FVC, MVV) - MPS HAQ - Anthropometrische Messungen - Unerwünschte Ereignisse
Abkürzungen: 3MSCT = 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; FET = Forcierte Expirationszeit; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FIVC: Forcierte Vitalkapazität der Einatmung; FVC = Forcierte Vitalkapazität; GALNS = N-Acetylgalactosamin-6-sulfatase; i.v. = intravenös; KS = Keratansulfat; MPS HAQ = Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire; MVV = Atemgrenzwert; QOW = jede zweite Woche; QW = jede Woche; UK = Vereinigtes Königreich; USA = Vereinigte Staaten von Amerika Quelle: MOR-004 Protokoll & CSR [44, 70]						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
MOR-004	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verdünnt in 0,9 % NaCl (≤ 250 ml) i.v. (Infusion) über etwa 4 Stunden (abhängig vom Verdünnungsvolumen) ^a im Abstand von mindestens 4 d (7 $\pm$ 3 d)	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW verdünnt in 0,9% NaCl alter-nierend mit Placebo, analog Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	Placebo-Lösung einmal pro Woche (Vehikel verdünnt in 0,9 % NaCl), analog Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	Vor jeder Infusion Gabe von Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen; bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion oder anderen Risikofaktoren (z. B. Historie allergischer Reaktionen) sedierende Antihistaminika und Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Steroiden möglich; Gabe von Antipyretika im Ermessen des Arztes
^a Um das Risiko von Infusionsreaktionen möglichst gering zu halten, wurde die Infusion mit niedriger Geschwindigkeit begonnen und die Infusionsgeschwindigkeit graduell alle 15 min bis zur maximalen Infusionsgeschwindigkeit gesteigert. Nach Verdünnung in 100 ml Kochsalzlösung betrug die anfängliche Infusionsrate 3 ml/h und wurde alle 15 min um 6 ml/h bis zum Maximum von 36 ml/h gesteigert. Die anfängliche Infusionsrate betrug 6 ml/h nach Verdünnung in 250 ml Kochsalzlösung und wurde alle 15 min um 12 ml/h auf den Maximalwert von 72 ml/h gesteigert. Das Infusionsschema konnte modifiziert werden (z. B. längere Infusion), um das Risiko von Infusionsreaktionen bei einzelnen Patienten zu minimieren. Abkürzungen: d = Tag; NaCl = Natriumchlorid; QOW = jede zweite Woche; QW = jede Woche; Quelle: MOR-004 Protokoll [70]				

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus RCT MOR-004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Baseline Charakteristikum	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58)	Placebo (N = 59)
Alter bei Studieneinschluss (Jahre)		
n	58	59
Mittelwert (SD)	13,1 (8,10)	15,0 (11,30)
Median (Min, Max)	11,1 (5, 42)	11,9 (5, 57)
Altersgruppe (Jahre) ^a – n (%)		
5 – 11	32 (55,2 %)	30 (50,8 %)
12 – 18	16 (27,6 %)	15 (25,4 %)
≥ 19	10 (17,2 %)	14 (23,7 %)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	32 (55,2 %)	32 (54,2 %)
Männlich	26 (44,8 %)	27 (45,8 %)
Ethnische Herkunft – n (%)		
Asiatisch	14 (24,1 %)	11 (18,6 %)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (3,4 %)	0
Weiß	36 (62,1 %)	44 (74,6 %)
Andere	6 (10,3 %)	4 (6,8 %)
Ethnizität – n (%)		
Hispanisch oder Latino	9 (15,5 %)	13 (22,0 %)
Nicht-hispanisch oder Latino	49 (84,5 %)	46 (78,0 %)
Region – n (%)		
Nordamerika	15 (25,9 %)	16 (27,1 %)
Europa	25 (43,1 %)	27 (45,8 %)
Andere	18 (31,0 %)	16 (27,1 %)
^a Stratifikationsfaktor Abkürzungen: Max = Maximum; Min = Minimum; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-004 CSR Tabelle 14.1.6 [44]		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn und medizinische Vorgeschichte aus RCT MOR-004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Baseline Charakteristikum	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N=58)	Placebo (N=59)
Krankheitscharakteristika		
Körpergewicht (kg)		
n	58	58
Mittelwert (SD)	22,9 (10,46)	25,4 (11,47)
Median (Min, Max)	19,1 (12, 69)	23,0 (13, 67)
Körperlänge (cm)		
n	55	56
Mittelwert (SD)	104,8 (12,66)	107,7 (16,31)
Median (Min, Max)	102,0 (89, 145)	103,0 (88, 167)
Standhöhe (cm)		
n	56	58
Mittelwert (SD)	101,3 (13,06)	105,5 (16,79)
Median (Min, Max)	98,8 (83, 141)	100,0 (86, 165)
Größen Perzentile ^a – n (%)		
< 3. Perzentile	56 (96,6%)	54 (91,5%)
≥ 3. bis <10. Perzentile	0	4 (6,8%)
≥ 10. bis <25. Perzentile	0	0
≥ 25. bis <50. Perzentile	0	0
≥ 50. Perzentile	0	0
Größe zu Baseline nicht verfügbar	2 (3,4%)	1 (1,7%)
6MWT (m)		
n	58	59
Mittelwert (SD)	203,9 (76,32)	211,9 (69,88)
Median (Min, Max)	216,5 (42, 322)	228,9 (36, 312)
Stratifizierte 6MWT Gehstrecke in Metern – n (%) ^b		
≤200 m	23 (39,7%)	23 (39,0%)
>200 m	35 (60,3%)	36 (61,0%)
Benutzung einer Gehhilfe während des 6MWT ^c	9 (15,5%)	11 (18,6%)
Normalisierte uKS ^d (µg/ml)		
n	58	58

Baseline Charakteristikum	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N=58)	Placebo (N=59)
Mittelwert (SD)	26,9 (14,11)	25,7 (15,09)
Median (Min, Max)	24,1 (2, 59)	26,7 (2, 53)
Zeit seit MPDS IVA Diagnose (Jahre)		
n	58	59
Mittelwert (SD)	6,5 (6,27)	8,7 (9,58)
Median (Min, Max)	4,8 (0, 26)	4,1 (0, 38)
Alter zum Zeitpunkt der MPS IVA Diagnose (Jahre)		
n	58	59
Mittelwert (SD)	6,6 (7,10)	6,4 (6,44)
Median (Min, Max)	4,2 (1, 31)	4,4 (0, 37)
Medizinische Vorgeschichte		
Probanden mit mind. 1 gemeldeten medizinischen Befund in der Anamnese nach PT ^e (Inzidenz $\geq$ 15% im QW-Arm) – n (%)	58 (100,0 %)	58 (98,3 %)
Deformität des Knies	32 (55,2 %)	26 (44,1 %)
Hornhauttrübung	30 (51,7 %)	30 (50,8 %)
Pectus carinatum	27 (46,6 %)	23 (39,0 %)
Kyphose	17 (29,3 %)	18 (30,5 %)
Hüftdysplasie	16 (27,6 %)	11 (18,6 %)
Arthralgie	14 (24,1 %)	11 (18,6 %)
Knochendeformität	13 (22,4 %)	9 (15,3 %)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	13 (22,4 %)	20 (33,9 %)
Körpergröße unter dem Normalwert	12 (20,7 %)	17 (28,8 %)
Eingesetzter Ohrschlauch	12 (20,7 %)	11 (18,6 %)
Wirbelsäulenversteifung	12 (20,7 %)	15 (25,4 %)
Adenotomie	11 (19,0 %)	6 (10,2 %)
Labilität der Gelenke	11 (19,0 %)	10 (16,9 %)
Taubheit	9 (15,5 %)	5 (8,5 %)
Dysmorphie	9 (15,5 %)	13 (22,0 %)
Knie-Operation	9 (15,5 %)	11 (18,6 %)
Kyphoskoliose	9 (15,5 %)	7 (11,9 %)
Mukopolysaccharidose IV ^f	9 (15,5 %)	11 (18,6 %)
Zahnfehlbildung	9 (15,5 %)	11 (18,6 %)

Baseline Charakteristikum	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N=58)	Placebo (N=59)
^a Perzentile der Körpergröße der Normalbevölkerung adjustiert für Alter und Geschlecht ^b Stratifikationsfaktor ^c Zu den bei der 6MWT verwendeten Gehhilfen gehören Krücken, Rollatoren/ Gehwagen und Stöcke/Gehstöcke. ^d Die normalisierte Urin-KS (Keratansulfat) wird berechnet als Urin-Keratansulfat geteilt durch Urinkreatinin. ^e MedDRA Version 15.0 ^f Nicht alle Patienten hatten die MPS IVA-Diagnose in der Historie kodiert. Gemäß Einschlusskriterien der Studie, wurden jedoch nur Patienten eingeschlossen, die eine gesicherte Diagnose hatten. Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; Max = Maximum; Min = Minimum; MPS IVA = Mukopolysaccharidose IVA; PT = Preferred Term; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung; uKS = Urin-Keratansulfat Quellen: MOR-004 CSR Tabelle 14.1.7, 14.1.9 [44]		

Tabelle 4-17: Compliance und Angaben zur Behandlung mit der Studienmedikation aus RCT MOR-004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Baseline Charakteristikum	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 59)	Placebo (N = 58)
Behandlungsdauer (Wochen)		
n	59	58
Mittelwert (SD)	24,04 (0,188)	23,57 (3,029)
Median (Min, Max)	24,00 (23,71; 25,00)	24,00 (1,00; 25,00)
Gesamtanzahl an Infusionen		
n	58	59
Mittelwert (SD)	23,2 (3,05)	23,8 (0,41)
Median (Min, Max)	24,0 (1, 24)	24,0 (22, 24)
Anzahl der unvollständigen Infusionen		
n	58	59
Mittelwert (SD)	0,2 (0,52)	0,1 (0,33)
Median (Min, Max)	0,0 (0, 3)	0,0 (0, 1)
Compliance zur Dosierung ^a (%)		
n	58	59
Mittelwert (SD)	96,8 (9,67)	99,2 (1,75)
Median (Min, Max)	99,9 (29, 100)	100,0 (92, 100)
≥ 80% Compliance	57 (98,3 %)	59 (100,0 %)
≥ 100% Compliance	20 (34,5 %)	24 (40,7 %)
Anzahl der verpassten ^b Infusionen	25 (1,8 %)	9 (0,6 %)
Anzahl der Probanden mit verpassten Infusionen ^c	18 (31,0 %)	8 (13,6 %)
^a Die Compliance bei der Dosierung ist definiert als 100 x (tatsächliche Gesamtdosis [mg/kg] / geplante Gesamtdosis [mg/kg]). Die geplanten Infusionen umfassen die Infusionen, die bis zur Beendigung des Studienmedikaments des Probanden angesetzt waren. ^b Der Nenner sind die Gesamtzahl der geplanten Infusionen. ^c Der Nenner ist die Anzahl der Probanden, denen die Dosis verabreicht wurde. Abkürzungen: Max = Maximum; Min = Minimum; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-004 CSR Tabelle 14.1.13, 14.1.14 [44]		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie MOR-004

Design der Studie

Bei der Zulassungsstudie MOR-004 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie über 24 Wochen bei Patienten mit MPS IVA. Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit von Elosulfase alfa in zwei Dosierungen (2,0 mg/kg/QW oder 2,0 mg/kg/QOW) und Placebo hinsichtlich der Ausdauer im 6MWT (Gehstrecke) nach 24 Wochen Behandlungsdauer [44, 48, 70]. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Patienten, die mit der zugelassenen Dosierung von 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa oder Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, behandelt wurden.

Patienten im Alter von mindestens fünf Jahren mit der klinischen Diagnose MPS IVA und einer verminderten GALNS-Aktivität in Fibroblasten oder Leukozyten oder einer bestätigten Diagnose mittels genetischer Testung konnten an der Studie teilnehmen. Patienten mit einer Gehstrecke zwischen ≥ 30 und ≤ 325 m im 6MWT bei der Screening-Untersuchung wurden in die Studie eingeschlossen [44, 48, 70]. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit größeren Operation innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt oder geplanten größeren Operationen während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums, um eine Verzerrung der Ausdauerermessung zu minimieren [70].

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Arme der Studie (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW oder Placebo) (Abbildung 4-3). Die Randomisierung war stratifiziert nach Altersgruppe (5 – 11, 12 – 18 und ≥ 19 Jahre) und Gehstrecke zu Baseline mittels 6MWT (≤ 200 m und > 200 m bei der Screening-Untersuchung) [44, 48, 70].

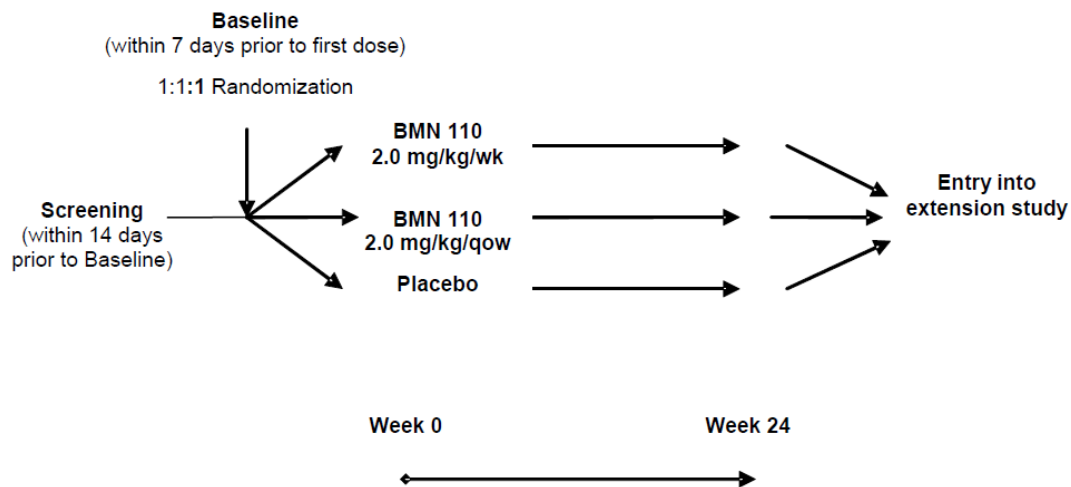


Abbildung 4-3: Studienschema von MOR-004.

Abkürzungen: qow = alle zwei Wochen; wk = Woche

Quelle: MOR-004 Protokoll [70]

Für die Studie MOR-004 wurden $n = 204$ Patienten gescreent. Von diesen erfüllten $n = 27$ Patienten die Einschlusskriterien nicht und wurden ausgeschlossen. Insgesamt $n = 177$ Patienten mit MPS IVA wurden aus weltweit $n = 17$ Ländern und $n = 33$ Studienzentren 1:1:1 in die Studie randomisiert: $n = 58$ Patienten zum Studienarm mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, $n = 59$ Patienten zum Studienarm Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW, alternierend mit Placebo und ebenfalls $n = 59$ Patienten zum Placebo-Arm. Der erste Patient wurde am 01.02.2011 in die Studie aufgenommen und der letzte Patient am 16.08.2012 behandelt. Ein Patient der Placebogruppe, bei dem die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte und der keine Infusion erhalten hatte, wurde in Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan aus allen Analysen ausgeschlossen. Somit entsprach die ITT-der Sicherheitspopulation. Insgesamt $n = 175$ der $n = 176$ Patienten beendeten die Studie (99,4 %) und nur ein Patient (0,6 %) brach die Studie ab (Widerruf der Einwilligungserklärung) [44].

Studienmedikation

Je nach randomisiert zugeteilter Behandlung wurden die Patienten mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW alternierend mit Placebo oder mit Placebo (Vehikel von Elosulfase alfa verdünnt in 0,9 % NaCl) jeweils einmal wöchentlich (7 ± 3 d) i.v. behandelt. Die Behandlung musste im Abstand von mindestens 4 Tagen über etwa 4 h stattfinden. Es wurde eine niedrige Flussrate (3 oder 6 ml/h) mit gradueller Steigerung alle 15 min bis der maximale Fluss (36 bzw. 72 ml/h bei Verdünnung in 100 bzw. 250 ml Kochsalzlösung) erreicht wurde gewählt, um das Risiko möglicher Infusionsreaktionen zu minimieren [44, 70].

Vor jeder Infusion wurden prophylaktisch Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen verabreicht; bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion oder anderen Risikofaktoren (z.B. Historie allergischer Reaktionen) waren zudem sedierende Antihistaminika und Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Steroiden möglich. Auch die Gabe von Antipyretika war im Ermessen des Arztes gestattet [44, 70].

Studienziel und Endpunkte

Primäres Studienziel von MOR-004 ist die Untersuchung der Fähigkeit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW und 2,0 mg/kg/QOW im Vergleich zu Placebo, die Ausdauer von Patienten mit MPS IVA zu erhöhen, gemessen mittels 6MWT vom Ausgangswert bis Woche 24.

Endpunkte sind u. A. [44, 70]:

- Primärer Endpunkt
 - Veränderung des 6MWT von Baseline bis Woche 24
- Patientenrelevante sekundäre Endpunkte
 - Respiratorische Funktion gemessen anhand des FEV1
 - Konzentration des uKS
 - Anthropometrische Messungen (z-Scores)
 - MPS HAQ
 - Gesamtscores für Eigenständigkeit, Mobilität, Betreuungsbedarf
 - Verwendung eines Rollstuhls
 - Verwendung einer Gehhilfe
- Unerwünschte Ereignisse

Studienphasen

Die Studie umfasste eine bis zu 3-wöchige Screening-/Baseline-Phase und eine 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase. Die Studiendauer war auf 24 Wochen limitiert, um einen verzerrenden Einfluss von größeren Operationen auf die Ausdauerermessung zu minimieren, und da aus ethischen Gründen eine längere Studiendauer nicht vertretbar war [44, 70].

Analysepopulationen

Siehe Abschnitt 4.2.5.2

Für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigte Studienarme

Die Ergebnisse des Studienarms mit der Behandlung Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da diese nicht dem zugelassenen Dosierungsschema von Elosulfase alfa entsprechen [1]. Die Ergebnisse dieses Studienarms werden dementsprechend nicht dargestellt.

Studienpopulation

Die Patientengruppen der beiden relevanten Studienarme Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW und Placebo waren hinsichtlich des Alters (5 – 57 Jahre), der Verteilung der Altersgruppen und der Geschlechtsverteilung zu Beginn der Studie vergleichbar (siehe Tabelle 4-15) [44]. In den beiden Behandlungsgruppen war etwa die Hälfte der Patienten zwischen fünf und 11 Jahre alt. Die meisten Patienten waren weiß, und in der Placebogruppe (74,6 %) waren etwas mehr weiße Patienten vertreten als in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe (62,1 %). Der Anteil der hispanischen Patienten und Latinos war in der Placebo Gruppe (22,0 %) etwas höher als in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (15,5 %) Gruppe. Die Mehrzahl der Patienten in der Placebo- und der Elosulfase alfa Gruppe stammte aus Europa (45,8 %, 43,1 %) und Nordamerika (27,1 %, 25,9 %). Entsprechend der typischen Charakteristika der MPS IVA-Erkrankung waren die meisten Patienten (91,5 %, 96,6 %) deutlich kleiner als ihrem Alter entsprechend und befanden sich unter der 3. Perzentile.

Die Gehstrecke im 6MWT zu Beginn der Studie unterschied sich zwischen den beiden Studienarmen nicht nennenswert (siehe Tabelle 4-16) [44]. Der Anteil der Patienten, die ≤ 200 m bzw. mehr als 200 m gehen konnten, war in den Gruppen vergleichbar. Der Anteil der Patienten, die zu Beginn der Studie im 6MWT eine Gehhilfe benutzten, waren in der Placebo Gruppe mit 18,6 % und in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe mit 15,5 % ebenfalls vergleichbar. In der Analyse des MPS HAQ (Subscore zur Mobilität) gaben zu Baseline in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe deutlich mehr Patienten oder deren Betreuer an, dass die Patienten einen Rollstuhl benutzen: Placebo 37,3%, Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW 51,7 % (siehe Tabelle 4-43). Dieses Ergebnis deutet an, dass die Patienten der Elosulfase alfa Gruppe in ihrer Mobilität mehr eingeschränkt waren als die Patienten der Placebogruppe. Der Anteil der Patienten/Betreuer, die zu Beginn der Studie angaben, eine Gehilfe zu benutzen (MPS HAQ), war vergleichbar und betrug 30,5 % in der Placebogruppe und 29,3 % bei den Patienten, die Elosulfase alfa jede Woche erhielten. Die Ergebnisse zu uKS waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu Beginn der Studie vergleichbar hoch mit 26,9 $\mu\text{g/ml}$ (SD 14,11) bzw. 25,7 $\mu\text{g/ml}$ (SD 15,09). Die MPS IVA-Erkrankung der Patienten wurden im Mittel (SD) in einem Alter von 6,6 (7,1) Jahren bzw. 6,4 (6,44) Jahren diagnostiziert. Die Zeit seit der Diagnose betrug in der Elosulfase 2,0 mg/kg/QW Gruppe im Mittel (SD) 6,5 (7,1) Jahre und war in der Placebo Gruppe mit im Mittel (SD) 8,7 (9,6) Jahren etwas länger.

Die Zahl und Verteilung medizinischer Vorbefunde waren in den Gruppen insgesamt ähnlich und spiegelten die hohe Morbidität von MPS IVA wider. Entsprechend der typischen Ausprägung der Erkrankung [5] wies ein hoher Anteil an Patienten skelettale Veränderungen, wie z. B. eine Deformität des Knies (55,2 %, 44,1 %), Pectus carinatum (Kielbrust; 46,6 %, 39,0 %), Kyphose (29,3 %, 30,5 %) oder eine Hüftdysplasie (27,6 %, 18,6 %) auf. Zudem

waren auch weitere für die MPS IVA-Erkrankung typische PTs in der medizinischen Vorgeschichte wie Hornhauttrübung (51,7 %, 50,8 %) und Trikuspidalklappeninsuffizienz (22,4 %, 33,9 %) berichtet (siehe Tabelle 4-16) [44].

Die Compliance zur Behandlung mit der Studienmedikation war insgesamt sehr hoch (siehe Tabelle 4-17) mit einer vergleichbar hohen mittleren Dosis Compliance (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW: 96,8 %, Placebo: 99,2 %) [44]. Die Zahl der nicht wie geplant verabreichten Infusionen (und der Prozentsatz der nicht verabreichten relativ zu den geplanten Infusionen) war niedrig (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe mit n = 25, 1,8 %, Placebogruppe mit n = 9, 0,6 %). Ein ähnlicher Trend zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen die Infusionen nicht wie geplant verabreicht werden konnten (13,6 % bzw. 31,0 %). Die Gründe, warum Infusionen nicht verabreicht wurden, waren sehr unterschiedlich (z. B. Begleiterkrankungen, UEs, kein Venenzugang oder persönliche Gründe wie Transportprobleme) und es ergab sich kein klares Muster. Alle Patienten, die eine Infusion nicht wie geplant erhalten hatten, erhielten die nachfolgenden Infusionen wie vorgesehen, außer es handelte sich um die letzte Infusion.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten angesichts der Seltenheit der Erkrankung als hoch einzuschätzen ist, wird das Patientenkollektiv als für die Zielpopulation repräsentativ eingestuft. Ein großer Teil der eingeschlossenen Patienten stammte aus Europa inklusive Deutschland [44], sodass angenommen wird, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Zudem ergaben die Subgruppenanalysen stratifiziert nach Herkunft (Region) keine Hinweise auf signifikante Interaktionen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MOR-004 wurden so gewählt, dass in der 24-wöchigen Studiendauer patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte gemessen werden konnten und auch die Erfassung einer Verbesserung oder Verschlechterung möglich war. Eine Limitierung auf Patienten ≥ 5 Jahren war notwendig, da die Durchführung der Ausdauer-Tests und spirometrischen Messungen auf die Mitarbeit der Patienten angewiesen und bei Patienten < 5 Jahren nicht möglich sind [70]. Zudem wurde im Paediatric Investigation Plan mit der EMA vereinbart, zuerst Studien mit älteren Kindern durchzuführen, um Daten zur Sicherheit und Dosierung zu sammeln, bevor Studien mit Kindern < 5 Jahren durchgeführt werden [132]. Es liegt eine separate Studie zu Elosulfase alfa bei Patienten < 5 Jahren vor (siehe Studie MOR-007 in Abschnitt 4.3.2.3). Da die Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten zur Ausdauer und Lungenfunktion aus den zuvor genannten Gründen für die Population der Studie MOR-007 nicht möglich war, wurden die Wirksamkeit der ERT anhand des uKS bestimmt [32, 46]. Im Mittel (SD) wiesen die Patienten < 5 Jahren aus Studie MOR-007 mit -39,9 % (24,03 %) eine ähnliche prozentuale Reduktion des uKS zu Woche 26 (siehe Tabelle 4-107) auf wie die Patienten des QW-Behandlungsarms der Studie MOR-004 zu Woche 24 mit -43,7 % (22,29 %) (siehe Tabelle 4-32). Somit ist von einer vergleichbaren Wirksamkeit der ERT bei allen Altersgruppen auszugehen. Die Ergebnisse der Studie MOR-004 sind somit auf jegliche Altersgruppen übertragbar.

Patienten wurden von der Teilnahme der Studie MOR-004 ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn oder während der 24-wöchigen Behandlungsphase eine größere Operation geplant hatten [70]. Dadurch sollte eine vollständige und möglichst unbeeinflusste Messung der Ausdauer-Tests sichergestellt werden [121]. Die Durchführung größerer Operationen, sofern nötig war in beiden Studienarmen grundsätzlich erlaubt, traf jedoch bei keinem Patienten während der 24 Wochen zu. Die Studie entspricht damit den Vorgaben an einen Vergleich gegenüber BSC. Das obere Limit des 6MWT von ≤ 325 m diente dazu, dass die Erfassung einer Verbesserung im 6MWT möglich war. Die durchschnittliche Gehstrecke im 6MWT bei gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 – 16 Jahren beträgt zwischen 470 – 664 m [15], während sie bei unbehandelten MPS IVA-Patienten im Mittel (SD) zwischen 165,6 (229,3) m [11] und 209,0 (132,59) m [25] beträgt. Als Maximalwerte werden für unbehandelte MPS IVA-Patienten 531 m [25] und 339 m [11] im Einzelfall beobachtet. Zu beachten gilt jedoch, dass in der Population von Harmatz *et al.* (2015) teilweise nicht-klassische Patienten mit einer ungewöhnlich hohen Stehhöhe von bis zu 171,5 cm berichtet wurden, was die vergleichsweise hohe Gehstrecke von 531 m erklärt [25]. Im Gegensatz dazu wurden in der Publikation von Mitchell *et al.* (2022) unbehandelte MPS IVA-Patienten mit einer maximalen Stehhöhe von 129 cm beobachtet [11]. Eine Gehstrecke im 6MWT von 325 m befindet sich somit bereits an der oberen Grenze des Möglichen für den Großteil unbehandelter MPS IVA-Patienten. Durch eine Limitation des 6MWT auf ≤ 325 m zu Baseline in Studie MOR-004 wird somit die Mehrheit der MPS IVA-Patienten eingeschlossen, wobei dennoch eine Verbesserung in Richtung der Werte der gesunden Kinder und Jugendlichen möglich und messbar wäre.

Zusätzlich dazu diente die Limitation der Gehstrecke zu Baseline auf ≥ 30 m dazu sicherzustellen, dass während der Studie gehfähige Patienten aufgenommen wurden, für die der Endpunkt überhaupt gemessen werden konnte, und auch eine Verschlechterung, beispielsweise im Placebo-Arm, festgestellt werden konnte. Bei Patienten, die bereits zu Baseline nicht in der Lage sind, den 6MWT durchzuführen, kann keine Verschlechterung gemessen werden. Zudem kann bei Patienten, die den 6MWT nicht mehr durchführen können, ebenfalls keine Verbesserung des 6MWT gemessen werden, da davon ausgegangen wird, dass die bleibenden Schäden nicht reversibel sind und den Patienten bereits zu stark einschränken. Um die Wirksamkeit von Elosulfase alfa bei Patienten mit limitierter Mobilität (≤ 30 m im 6MWT) zu untersuchen, hat BioMarin die einarmige Studie MOR-006 durchgeführt [84]. Da die Studie MOR-006 andere patientenrelevante Endpunkte erhob als die Studie MOR-001 eignete sich diese jedoch nicht für einen indirekten Vergleich und wird daher in diesem Dossier nicht dargestellt. Dennoch weisen die in Studie MOR-006 erhobenen Endpunkte Vorteile der Behandlung mit Elosulfase alfa auf. So verbesserten sich 4 von 6 Patienten im Timed-25-Foot-Walk und 6 von 9 Patienten gaben an, dass sich ihre Atmung verbesserte [84]. Auch die Veränderung des uKS in Woche 24 zu Baseline war bei der Patientenpopulation der Studie MOR-006 mit einem mittleren (SD) Wert von -47,7 % (15,40 %) [133] mit den Patienten des QW-Behandlungsarms der Studie MOR-004 mit einem mittleren (SD) Wert von -43,7 % (22,29 %) (siehe Tabelle 4-32) vergleichbar. Somit profitieren alle Patienten jeglicher Mobilität von der ERT.

Zusammengefasst handelt es sich bei der Population der Studie MOR-004 um eine repräsentative Population, deren Ergebnisse auf die Gesamtheit aller MPS IVA-Patienten übertragbar sind. Durch den Einschluss von Patienten in Deutschland und Europa ist zudem die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.1.2.2 Umsetzung der zVT in Studie MOR-004

Neben Elosulfase alfa existiert kein zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung von MPS IVA [28]. Elosulfase alfa ist somit die einzig verfügbare krankheitsspezifische Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet [28]. Da Elosulfase alfa im Rahmen der Nutzenbewertung nicht mit sich selbst verglichen werden kann, hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 09. April 2025 BSC als zVT in der Indikation MPS IVA bestimmt [28]. Es wurde weiterhin ausgeführt, dass als BSC diejenige Therapie verstanden wird, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [28]. Der G-BA wies zudem darauf hin, dass BSC im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Interventionsgruppe angeboten werden soll [28]. Zudem sollten nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs sowie unterstützende Maßnahmen gemäß Hilfsmittel-Richtlinie in beiden Studienarmen, wenn indiziert, angeboten werden, da sie zur Linderung der Symptome beitragen können [28].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet existieren keine evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen und mit Ausnahme eines systematischen Reviews zur Wirksamkeit von Elosulfase alfa [122] ebenso keine systematischen Reviews [28, 29]. Daher wird im folgenden BSC 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 [19-21]. In allen relevanten Leitlinien wird ausdrücklich die Behandlung mit Elosulfase alfa für Patienten mit MPS IVA empfohlen [19-21]. Die Symptombasierte Behandlung mit BSC wird weiter von Akyol *et al.* (2019) und Hendriksz *et al.* (2015) beschrieben [19, 20]. Die Empfehlungen aus den Leitlinien und deren Umsetzung in Studie MOR-004 ist in Tabelle 4-18 dargestellt.

Gesamthaft bildet die Studie MOR-004 die vom G-BA bestimmte zVT BSC ab. Die Behandlung mit BSC erfolgt in allen Behandlungsarmen zusätzlich zur Studienmedikation (Elosulfase alfa oder Placebo). Ein Vergleich von Elosulfase alfa mit Placebo ist somit zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet.

Tabelle 4-18: Umsetzung der zVT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-004
Muskuloskelettale Manifestationen	Schmerzmanagement [19, 20]	Die Verwendung von Schmerzmitteln war in Studie MOR-004 nicht eingeschränkt [44, 70]. Gängige Schmerzmittel, wie Anilide (z. B. Paracetamol) und Propionsäurederivate (z. B. Ibuprofen), wurden von jeweils 71,2 % bzw. 37,3 % der Placebo-Patienten und von 82,8 % bzw. 36,2 % der Patienten des 2,0 mg/kg/QW-Behandlungsarms als Begleitmedikation eingenommen (siehe CSR Tabelle 14.1.12.1) [44].
	Physiotherapy [20]	Die Inanspruchnahme von Physiotherapie war in Studie MOR-004 nicht eingeschränkt [44, 70]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat.
	Verwendung von Gehhilfen und Rollstühlen [20]	Die Inanspruchnahme von Gehhilfen und Rollstühlen war in Studie MOR-004 nicht eingeschränkt [44, 70]. Gehhilfen, wie z. B. Orthesen, Knöchel-Fuß-Orthesen, Schienen, Krücken, Gehstöcke oder Rollatoren, waren erlaubt. Zu Baseline der Studie MOR-004 verwendeten 37,3 % bzw. 64,4 % der Placebo-Patienten und 51,7 % bzw. 67,2 % des Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW-Behandlungsarms einen Rollstuhl bzw. eine Gehhilfe (siehe Tabelle 4-43).

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-004
	Operationen (z. B. orthopädische Operationen; Stabilisation / Fusion der Halswirbel, Dekompression des Rückenmarks) [19, 20]	Gemäß den Einschlusskriterien wurden nur Patienten eingeschlossen, die 3 Monate vor Studienbeginn keine größere Operation und während der 24-wöchigen Studienphase keine größere Operation geplant hatten, um eine durchgängige unverzerrte Messung der Ausdauer zu gewährleisten [70]. Die Durchführung größerer Operationen, sofern nötig, war in beiden Studienarmen grundsätzlich erlaubt, traf jedoch bei keinem Patienten während der 24 Wochen zu. Somit war eine größere Operation für keinen der eingeschlossenen Patienten während der 24-wöchigen Behandlungsphase der Studie MOR-004 indiziert. In der Historie wurden die folgenden Operationen am Skelett bei $\geq 10\%$ der Patienten eines Behandlungsarms (Placebo und Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW) durchgeführt: Knieoperation (18,6 % und 15,5 %), Osteotomie (18,6 % und 10,3 %), spinale Dekompression (13,6 % und 3,4 %), spinale Fusion (25,4 % und 20,7 %) und spinale Laminektomie (5,1 % und 10,3 %) (siehe CSR Tabelle 14.1.9) [44]. Weitere Operationen am Skelett traten in der Historie nur vereinzelt auf (siehe CSR Tabelle 14.1.9) [44].

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-004
Respiratorische Manifestationen & HNO	CPAP-Beatmung bei obstruktiver Schlafapnoe [19, 20], nicht-invasive Beatmung bei Patienten, die nicht auf CPAP-Beatmung ansprechen [19, 20], Sauerstoffzufuhr bei Patienten, die weder auf CPAP- noch auf nicht-invasive Beatmung ansprechen [19]	Die Inanspruchnahme von diversen Methoden zur Beatmung und Sauerstoffzufuhr war in Studie MOR-004 nicht eingeschränkt [44, 70]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die für ihn beste Behandlung erhalten hat.
	Bronchodilatoren [20]	Die Inanspruchnahme von Bronchodilatoren war in Studie MOR-004 erlaubt [44, 70].
	Tonsillektomie bzw. Adenoidektomie [19, 20]	In Studie MOR-004 gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Durchführung einer Tonsillektomie bzw. Adenoidektomie [70]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat. Vor Studienbeginn hatten jeweils 10,2 %, 3,4 % bzw. 8,5 % der Placebo-Gruppe und 19,0 %, 6,9 % bzw. 5,2 % des Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW-Behandlungsarms eine Adenoidektomie, Adenotonsillektomie bzw. eine Tonsillektomie (siehe CSR Tabelle 14.1.9) [44].

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-004
	Tracheostomie [19, 20]	In Studie MOR-004 gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Durchführung einer Tracheostomie [70]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat. Vor Studienbeginn hatten 0 % der Placebo-Gruppe und 5,2 % des Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW-Behandlungsarms eine Tracheostomie (siehe CSR Tabelle 14.1.9) [44].
	Insertion eines Ohrschlauchs [19, 20]	In Studie MOR-004 gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Insertion eines Ohrschlauchs [70]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat. Vor Studienbeginn hatten jeweils 18,6 % der Placebo-Gruppe und 20,7 % des Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW-Behandlungsarms eine Insertion eines Ohrschlauchs (siehe CSR Tabelle 14.1.9) [44]. Während dem Verlauf der Studie MOR-004 hatten 1,7 % der Placebo-Gruppe und 1,7 % des Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW-Behandlungsarms eine Insertion eines Ohrschlauchs (siehe CSR Tabelle 14.3.1.2.2) [44].
Manifestation der Augen	Cornea-Transplantation bei Hornhauttrübungen [19, 20]	In Studie MOR-004 gab es keine Einschränkungen hinsichtlich einer Transplantation der Cornea [70]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat. Vor Studienbeginn und während der Studie hatte keiner der Patienten eine Cornea-Transplantation (siehe CSR Tabelle 14.1.9 und 14.3.1.2.4) [44].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-004
	Sehhilfen bei beeinträchtigter Sehkraft [20]	Die Inanspruchnahme von Sehhilfen war in Studie MOR-004 nicht eingeschränkt [44, 70]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die für ihn beste Behandlung erhalten hat.
Manifestationen des Herzens	Operationen (z. B. Ersatz der Herzklappen) [19, 20]	In Studie MOR-004 gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Operationen am Herzen. Gemäß den Einschlusskriterien wurden nur Patienten eingeschlossen, die 3 Monate vor Studienbeginn keine größere Operation und während der 24-wöchigen Studienphase keine größere Operation geplant hatten [70]. Somit war eine Operation für keinen der eingeschlossenen Patienten indiziert. Auch in der Vorgeschichte wies keiner der eingeschlossenen Patienten eine Operation am Herzen auf (siehe CSR Tabelle 14.1.9) [44].
	Vermeidung von ACE-Inhibitoren [20]	ACE-Inhibitoren wurden nur von weniger als 7 % der Patienten verwendet. (siehe CSR Tabellen Table 14.1.11 und 14.1.12.1)
Abkürzungen: ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme; BSC = Best-Supportive-Care; CPAP = Continuous positive airway pressure; HNO = Hals-Nase-Ohren, CSR = klinischer Studienbericht; QW = jede Woche.		

4.3.1.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MOR-004	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-19 aufgeführten Faktoren und den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungs-aspekten im Anhang 4-F als niedrig eingeschätzt.

Bei der Studie MOR-004 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte internationale Parallelgruppenstudien der Phase 3 bei Patienten mit MPS IVA und einer Gehstrecke zwischen 30 und 325 m im 6MWT. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz liegt vor. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe von Randomisierungslisten, die durch unabhängige Dritte erstellt wurden. Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte und das medizinische Personal waren bis zur Endauswertung der Studie verblindet (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Imputationsstrategien für fehlende Werte waren angemessen. Nur ein Patient, bei dem die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte, wurde entsprechend dem Protokoll aus der ITT-Population ausgeschlossen. Die Fallzahlschätzung beruhte auf konservativen Annahmen. In Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung ist die Fallzahl in der Studie relativ hoch. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, vor.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ausdauer mittels 6MWT	Respiratorische Funktion (FEV1) ^a	uKS ^a	Anthropometrische Messungen	MPS HAQ	UEs
MOR-004	ja	ja	ja	ja	ja	ja
^a ergänzend Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; MPS HAQ = Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire; UE = Unerwünschtes Ereignis; uKS = Keratansulfat im Urin						

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu

vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Morbidität: Ausdauer (6MWT) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Ausdauer (6MWT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-004	Erhebung Als primäre Messung der Ausdauer wurde der 6MWT gemäß den Richtlinien der ATS durchgeführt [14, 68, 69]. Die Probanden wurden angewiesen, in 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen. Gehhilfen, wie z. B. Orthesen, Knöchel-Fuß-Orthesen, Schienen, Krücken, Gehstöcke oder Rollatoren, waren erlaubt, mussten aber während der gesamten Studie durchgängig verwendet werden. Wurde eine Gehhilfe während des 6MWT in der Screening-Visite verwendet, so musste dieselbe Gehhilfe auch bei dem 6MWT der künftigen Visiten eingesetzt werden [44, 70]. Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden mittels eines Pulsoximeters unmittelbar vor Beginn des 6MWT, direkt nach Abschluss des Tests sowie 2 Minuten danach gemessen. Um die Variabilität bei der Durchführung des 6MWT zu minimieren, wurde das Personal des Studienzentrums geschult und zertifiziert [44, 70]. Für jede Visite wurden zwei 6MWTs durchgeführt, wobei pro Tag nur ein Test stattfinden durfte. Der Durchschnitt der beiden Messungen wurde als Ergebnis für den Zeitpunkt angegeben. Die Untersuchungen in den Wochen 12, 24 und nach vorzeitigem Studienabbruch konnten bis zu 5 Tage vor der Infusion des Studienmedikaments durchgeführt werden [44, 70]. Erhebungszeitraum • Screening • Woche 12 • Woche 24 • Innerhalb 1 Woche nach vorzeitigem Studienabbruch Statistische Analysen Bei Patienten, die verstarben oder körperlich nicht dazu in der Lage waren, den Test durchzuführen, wurde der Score für den 6MWT auf 0 gesetzt. Wurde nur ein 6MWT durchgeführt, so wurde dieser für die Imputation des fehlenden Scores verwendet [44, 48]. <u>Veränderung zu Baseline:</u> Die Veränderung der 6MWT-Distanz in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert war der primäre Endpunkt der MOR-004 Studie [44, 70]. Die Veränderung der Gehstrecke (in Metern) im 6MWT zwischen Baseline und Woche 24 wurde mittels einer ANCOVA (mit Messwiederholung) analysiert, mit den Faktoren Behandlung, Altersgruppe (5 – 11, 12 – 18, ≥ 19 Jahre) und 6MWT-Kategorie bei der Baseline-Visite (≤ 200 m und > 200 m) [44, 48]. Der LSM inkl. 95 % KI wird dargestellt. Für die Analyse wurde die primäre Imputationsmethode verwendet (Multiple Imputation), siehe Abschnitt 4.2.5.2. <u>Responderanalysen</u> Post hoc wurden Responderanalysen auf Basis der von Schrover <i>et al.</i> 2017 identifizierten MID von 9 % durchgeführt [15]: Ein Responder ist ein Proband, bei dem die Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) gegenüber dem Ausgangswert größer oder gleich 9 % ist. Es sollten Analysen für beide Richtungen (Verbesserung oder Verschlechterung) durchgeführt werden: - Analyse 1 (Verbesserung): Ein Responder ist ein Proband mit einem Anstieg von ≥ 9 % in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert, ein Non-Responder ist ein Proband mit einem

Studie	Operationalisierung
	Anstieg von < 9 % in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. b. Analyse 2 (Verschlechterung): Ein Responder ist ein Proband mit ≥ 9 % Abnahme in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert, ein Non-Responder ist ein Proband mit < 9 % Abnahme in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Teilnehmer mit jeder Art von Ansprechen wurde nach Behandlungsarm zusammengefasst, und das entsprechende exakte 95% KI ist angegeben. Das RR inkl. 95 % KI wird stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie angegeben. Der p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline wird angegeben. Da keine fehlenden Daten vorlagen wurde keine Imputation durchgeführt (Observed cases) [48]
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; ATS = American Thoracic Society; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; MID = Minimal Important Difference; RR = relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität: Ausdauer (6MWT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt 6MWT wird unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-22 aufgeführten Faktoren und den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde ebenfalls als gering eingestuft.

Da es sich um eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie handelte, lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Die Prüfarzte, das medizinische Personal und die Patienten waren bis zur finalen Schließung der klinischen Datenbank verblindet. Die höhere Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs in der Elosulfase alfa Gruppe, die zu einer Unterbrechung der Infusionen führten, könnte zu einer Entblindung einzelner Patienten

seitens der Behandler geführt haben. Allerdings unterschied sich die Gesamtzahl der jeglicher IARs oder Überempfindlichkeitsreaktionen im Gruppenvergleich nicht (Tabelle 4-51, Tabelle 4-52). Da der 6MWT unter standardisierten Bedingungen nach einem zuvor festgelegten Qualifizierungsprogramm, das eine Zertifizierung der Zentren voraussetzte, ausgeführt wurde, wird nicht angenommen, dass eine partielle Entblindung, falls zutreffend die Ergebnisse relevant verzerrt haben könnte. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fand statt. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate erhalten hatten, wurden in die ITT-Analyse eingeschlossen. Nur ein Patient, der nicht behandelt worden war und bei dem die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte, wurde protokollgemäß aus der ITT-Population ausgeschlossen. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation ersetzt und die Robustheit der Primäranalyse durch verschiedene Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Anhang 4-G Tabelle 4-168). Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [27]. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder das Vorhandensein von sonstigen Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer (6MWT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.1 Deskriptive Statistik

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Änderung von Baseline bis Woche 24, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	6MWT Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	6MWT 24 Wochen Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 24 Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Placebo (N = 59)	59 211,9 (69,88) 228,9 (36,2; 312,2)	59 225,4 (83,22) 229,4 (50,6; 501,0)	59 13,5 (50,63) 9,9 (-99,2; 220,5)	59 8,7 (28,83) 3,8 (-45,6; 105,4)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58)	58 203,9 (76,32) 216,5 (42,4; 321,5)	58 240,0 (86,61) 250,6 (49,7; 399,9)	58 36,0 (58,11) 20,0 (-57,8; 228,7)	58 23,8 (44,43) 10,0 (-38,7; 257,9)
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ITT = Intention-to-test; Max = Maximum; Min = Minimum; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-004 CSR Tabelle 14.2.1.1 [44]				

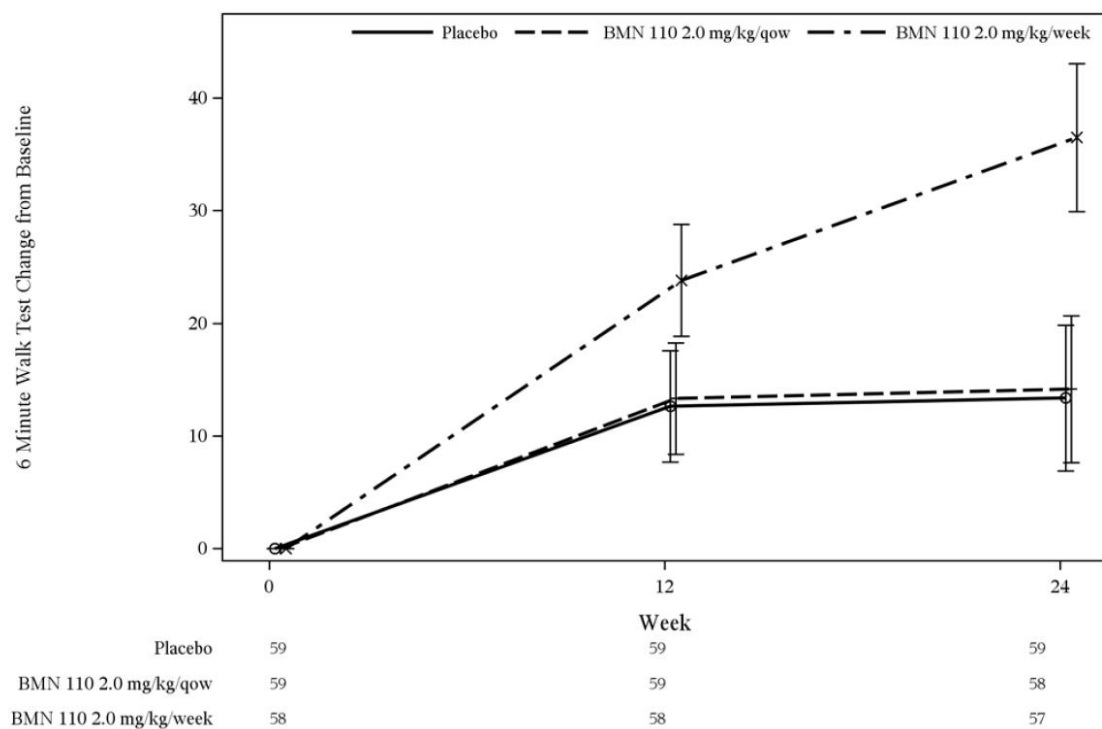


Abbildung 4-4: Modell-basierte ANCOVA mit Messwiederholung der prozentualen Veränderung der Änderung der Gehstrecke im 6MWT über die Zeit bis Woche 24 (MOR-004 ITT-Population)

Hinweis: Die Behandlungsgruppe Elosulfase alfa (= BMN 110) 2,0 mg/kg/qow ist nicht nutzenbewertungs-relevant.

Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; BMN 110 = Elosulfase alfa; ITT = Intention-to-treat; qow = alle zwei Wochen

Quelle: MOR-004 CSR Figure 14.2.1.7 [44]

4.3.1.3.1.2 Vergleichende Analysen**Veränderung zu Baseline**

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (mittlere absolute Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	N	6MWT Baseline LSM [95 % KI]	6MWT 24 Wochen LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 Elosulfase alfa vs. Placebo LSM [95 % KI]	p-Wert^b Elosulfase alfa vs. Placebo
6MWT (Meter)						
Placebo	59	213,4 [194,8; 232,0]	209,5 [193,1; 226,0]	13,6 [0,6; 26,5]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	202,3 [183,6; 221,0]	223,6 [206,8; 240,5]	36,0 [22,9; 49,1]	22,5 [4,0; 40,9]	0,0174
^a ANCOVA (Änderung von Baseline bis Woche 24) mit den Kovariaten Behandlung, Altersgruppen und 6MWT-Kategorien zu Beginn der Studie. ^b p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche Quelle: MOR-004 CSR Tabelle 14.2.1.2 [44]						

Zum Zeitpunkt Baseline lagen für alle Patienten Ergebnisse beider 6MWTs vor. Die mittlere Gehstrecke (SD) betrug zu Beginn der Studie in der Placebo Gruppe bzw. bei den Patienten, die Elosulfase alfa einmal wöchentlich erhielten 211,9 (69,9) m bzw. 203,9 (76,3) m. Die mittlere Änderung (SD) der Gehstrecke im 6MWT von Baseline bis Woche 24 betrug 13,5 (50,6) m und 36,0 (58,1) m für Placebo bzw. Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (entsprechend 8,7 (28,8) % bzw. 23,8 (SD 44,4) %). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie wurde erreicht und Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW war hinsichtlich der Änderung der Gehstrecke in Woche 24 der Placebo-Behandlung signifikant überlegen ($p = 0,0174$). Der geschätzte Behandlungseffekt in Woche 24 betrug 22,5 m (95 % KI [4,0; 40,9]) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe verglichen mit Placebo (ANCOVA unter Berücksichtigung der Kovariaten Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Beginn der Studie). Wie aus Abbildung 4-4 ersichtlich, war bereits in Woche 12 ein Unterschied zwischen der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und der Placebo Gruppe erkennbar, der bis Woche 24 weiter zunahm.

Primäre Analyse: Responderanalysen

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Patienten mit ≥ 9 % Verbesserung/ Verschlechterung in der Gehstrecke des 6MWT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	N	Responder n (%) [95 % KI]	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert^a Elosulfase alfa vs. Placebo
Patienten mit Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline				
Placebo	59	22 (37,3) [25,0; 50,9]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	32 (55,2) [41,5; 68,3]	1,516 [1,013; 2,270] iRR: 0,6596 ^b [0,4405; 0,987]	0,0382
Patienten mit einer Verschlechterung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline				
Placebo	59	15 (25,4) [15,0; 38,4]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	7 (12,1) [5,0; 23,3]	0,458 [0,196; 1,068]	0,0594
^a p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline ^b inverses relatives Risiko (iRR) Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]				

Die MID für den 6MWT bei MPS IVA-Patienten liegt bei 9 % [15]. Die Responderanalyse zeigt, dass der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % in Woche 24 im Vergleich zur Baseline in der Behandlungsgruppe Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW mit 55,2 % (n = 32) signifikant größer ist als in der Placebo Gruppe mit 37,3 % (n = 22). Das iRR beträgt 0,6596 (95 % KI [0,4405; 0,987], p = 0,0382). Numerisch liegt der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung in der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % in Woche 24 im Vergleich zur Baseline in der Elosulfase alfa QW-Behandlungsgruppe mit 12,1 % (n = 7) geringer ist als in der Placebo Gruppe mit 25,4 % (n = 15). Das RR beträgt 0,458 (95 % KI [0,196; 1,068], p = 0,0594).

4.3.1.3.1.3 Diskussion der Ausdauer

Das Krankheitsbild von MPS IVA ist durch heterogene Manifestationen gekennzeichnet, was die Erfassung einer Verbesserung einzelner Symptome erschwert. Der 6MWT bildet mehrere Körpersysteme ab, die an der körperlichen Ausdauer beteiligt und durch die Manifestationen der MPS IVA beeinträchtigt sind: die Lungen- und Herz-Kreislauf-Funktion, der systemische und periphere Kreislauf, sowie die neuromuskuläre und muskuloskelettale Leistungsfähigkeit. Insbesondere die skelettale Auffälligkeiten und Gelenkprobleme sind bei MPS IVA-Patienten stark ausgeprägt und resultieren in einer reduzierten Mobilität und Ausdauer, welche mittels des 6MWT abgebildet wird. Der 6MWT eignet sich daher dazu, die körperliche Belastbarkeit der MPS IVA-Patienten zu quantifizieren. Die Mobilität ist besonders relevant für die Patienten, da sie sich direkt auf die Selbstständigkeit der Patienten, sowie ihre Lebensqualität auswirkt. MPS IVA-Patienten sind gegenüber der Normalbevölkerung stark in ihrer Mobilität eingeschränkt und bei Fortschreiten der Erkrankung ist ein nicht unerheblicher Teil der Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen. Die Mobilität ist besonders relevant für die Patienten, da sie sich direkt auf die Selbstständigkeit der Patienten, sowie ihre Lebensqualität auswirkt. Ein Mobilitätsverlust der Patienten stellt daher ein schwerwiegendes Symptom dar. Entsprechend ist die signifikante und klinisch relevante Verbesserung des 6MWT unter der Behandlung mit Elosulfase alfa ein bedeutender patientenrelevanter Vorteil für MPS IVA-Patienten.

Im Vergleich zu Baseline wiesen zu Woche 24 unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % auf als in der Placebo-Gruppe (iRR 0,6596; 95 % KI [0,4405; 0,987]; $p = 0,0382$). Da es sich bei der eingeschränkten Ausdauer der Patienten um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für den patientenrelevanten Endpunkt der Veränderung der Gehstrecke im 6MWT.

Die Veränderung Gehstrecke im 6MWT zu Baseline unterstützt dieses Ergebnis. Unter der Behandlung mit Elosulfase alfa zeigten die Patienten signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo + BSC. Die mittlere Gehstrecke (SD) betrug zu Beginn der Studie in der Placebo Gruppe bzw. bei den Patienten, die Elosulfase alfa einmal wöchentlich erhielten, 211,9 (69,9) m bzw. 203,9 (76,3) m. Bei diesen sehr niedrigen Ausgangswerten würden selbst kleine Verbesserungen zu einer erheblich verbesserten Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, wie etwa ein selbstständiger Toilettengang, und einer geringeren Abhängigkeit von der Unterstützung durch Pflegepersonen führen. Die mittlere Änderung (SD) der Gehstrecke im 6MWT von Baseline bis Woche 24 betrug 36,0 (58,1) m unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (entsprechend 23,8 (SD 44,4) %). Die Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verlängerte die mittlere Gehstrecke im 6MWT um 22,5 m (95 % KI [4,0; 40,9]; $p = 0,0174$) verglichen mit Placebo basierend auf der ANCOVA-Auswertung.

Somit ergeben sich aus dem Endpunkt Morbidität: Ausdauer (6MWT) klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber Placebo + BSC. Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in 4.3.1.2.1 behandelt und ist grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Respiratorische Funktion (FEV1) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Respiratorische Funktion (FEV1) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-004	Erhebung Die respiratorische Funktion wurde in Übereinstimmung mit den Standards der ATS [87] (neben anderen Parametern) mit dem FEV1 gemessen [70]. Der FEV1 ist definiert als das „Volumen der ausgeatmeten Luft (Liter) in der ersten Sekunde der maximalen Ausatmung nach einer maximalen Einatmung“. Erhebungszeitraum • Baseline • Woche 24 • Innerhalb 1 Woche nach vorzeitigem Studienabbruch Statistische Analysen Die prozentuale Veränderung des FEV1 von Baseline bis Woche 24 wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert [48]. Dabei wurde der Ausgangswert als kontinuierliche Variable berücksichtigt, während die Behandlungsgruppe, die Altersgruppen-Stratifizierung (5 – 11, 12 – 18, ≥ 19 Jahre) sowie die Stratifizierung des 6MWT zu Baseline (≤ 200 Meter und > 200 Meter) als Faktoren in das Modell aufgenommen wurden [48]. Die Behandlungsgruppe wurde mit Hilfe von Kontrasten mit der Placebogruppe verglichen, wobei p-Werte unter Verwendung des t-Tests berechnet wurden [48]. Der LSM und das 95 %-KI für den Behandlungseffekt wird in tabellarischer Form dargestellt [48]. Zusätzlich wurde post hoc die SMD nach Hedges' g, mit 95 %-KI basierend auf dem LSM berechnet. Patienten, die gestorben sind oder körperlich nicht in der Lage waren, den FEV1 durchzuführen, erhielten für den FEV1 den schlechtesten beobachteten Wert im Datensatz, unabhängig von der Behandlungsgruppe oder der Studienwoche [48]. Für die Analyse wurde die primäre Imputationsmethode verwendet (Multiple Imputation), siehe Abschnitt 4.2.5.2. Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; ATS = American Thoracic Society; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; SMD = Standardisierte Mittelwertsdifferenz

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion (FEV1) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Respiratorische Funktion (FEV1) wird unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-27 aufgeführten Faktoren und den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungs-aspekten im Anhang 4-F als niedrig eingeschätzt. Die Gründe für diese Einschätzung sind in Absatz 4.3.1.3.1 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion (FEV1) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.1 Deskriptive Statistik

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 24, deskriptive Statistik) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR 004	FEV1 Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	FEV1 Woche 24 Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 Anzahl n Mittelwert (SD)	Prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 24 Anzahl n Mittelwert (SD)
FEV1 (Liter)				
Placebo (N = 59)	59 1,0 (0,69) 0,8 (0,3; 3,8)	59 1,0 (0,69) 0,8 (0,3; 4,1)	59 1,0 (0,69) 0,8 (0,3; 4,1)	59 -0,0 (0,13) -0,0 (-0,5; 0,4)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58)	58 0,8 (0,42) 0,7 (0,3; 2,5)	58 0,9 (0,41) 0,7 (0,3; 2,4)	58 0,9 (0,41) 0,7 (0,3; 2,4)	58 0,0 (0,08) 0,0 (-0,2; 0,2)
Abkürzungen: FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ITT = Intention-to-treat; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-004 CSR Tabelle 14.2.6.3 [44]				

4.3.1.3.1.2.2 Vergleichende Analysen

Primäre Analyse: Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	N	FEV1 Baseline LSM [95 % KI]	FEV 1 24 Wochen LSM [95 % KI]	Prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 24 LSM [95 % KI]	Prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 24 Elosulfase alfa vs. Placebo LSM [95 % KI] ^a	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. Placebo	SMD [95 % KI]
FEV1 (Liter)							
Placebo	59	1,0 [0,8; 1,1]	0,9 [0,9; 1,0]	3,3 [-2,6; 9,1]	-	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	0,8 [0,7; 1,0]	1,0 [0,9; 1,0]	5,1 [1,0; 9,2]	1,8 [-5,5; 9,2]	0,6129	0,1196 [-0,3402; 0,5769]
^a ANCOVA der prozentualen Änderung von Baseline unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlung, Altersklassen, 6MWT-Kategorie und des FEV1 Ausgangswerts als kontinuierliche Variable. ^b p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; FEV1°=° Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: MOR-004 CSR Tabelle 14.2.6.4 [44], MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]							

Im Vergleich zur Behandlung mit Placebo veränderte sich das FEV1 bis Woche 24 in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe minimal (siehe Tabelle 4-29). Die mittlere prozentuale Änderung (SD) des FEV1 bis Woche 24 betrug 2,5 (16,8) % in der Placebo Gruppe und 5,4 (11,5) % bei den Patienten, denen Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW injiziert wurde (Tabelle 4-28). Die Variabilität zwischen den Patienten war sowohl zu Beginn der Studie als auch nach 24 Wochen hoch und war zwischen den Gruppen vergleichbar. Der geschätzte Behandlungseffekt verglichen mit Placebo betrug 1,8 % (SMD = 0,1196, 95 % KI [-0,3402; 0,5769], $p = 0,6129$) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe (ITT-Population, ANCOVA unter Berücksichtigung der Kovariaten Altersgruppen, 6MWT-Kategorie und FEV1 zu Beginn der Studie).

4.3.1.3.1.2.3 Diskussion der respiratorischen Funktion (FEV1)

Respiratorische Komplikationen sind typisch für alle Arten von Mukopolysaccharidosen und stellen die häufigste Todesursache bei MPS IVA-Patienten dar [78-80]. Grundsätzlich unterscheidet man in Obstruktionen (Verengung) der oberen oder unteren Atemwege und restriktive Lungenerkrankungen [5, 80]. Bei MPS IVA-Patienten stellen restriktive Lungenerkrankungen die schwersten respiratorischen Komplikationen dar. Darauf folgen Obstruktionen der oberen Atemwege, welche moderat auftreten, und Obstruktionen der unteren Atemwege, welche eine geringere Rolle bei MPS IVA spielen [81, 82]. Sowohl restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen als auch Entzündungen der Atemwege können mit dem FEV1 abgebildet werden [86]. Dementsprechend ist der FEV1-Parameter in der Lage, diejenigen Komplikationen, die für MPS IVA am wichtigsten sind, gesamthaft abzubilden. Allerdings zeigen Untersuchungen, dass Verbesserungen der Lungenfunktion erst nach einer Beobachtungsdauer von mehreren Jahren festgestellt werden können. Für MPS IVA-Patienten stellt es bereits einen Behandlungserfolg dar, wenn sich der Zustand der Patienten im Verlauf nicht weiter verschlechtert, sondern stabilisiert [10, 11, 17, 83]. Zudem handelt es sich bei dem FEV1 um einen Surrogatparameter [28], der lediglich ergänzend dargestellt wird.

Für den Endpunkt FEV1 ergibt sich ein numerischer Vorteil von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW gegenüber Placebo. So beträgt die prozentuale Veränderung zu Baseline in Woche 24 +3,3 % (95 % KI [-2,6; 9,1]) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und +5,1 % (95 % KI [1,0; 9,2]) in der Placebo-Gruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in 4.3.1.2.1 behandelt und ist grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: uKS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von uKS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-004	Erhebung KS im Urin und Kreatinin im Urin (zur Normalisierung) wurden durch die quantitative Analyse im Urin der Patienten bestimmt. Zur Baseline wurde der erste morgendliche Urin an zwei separaten Tagen untersucht [44, 70]. Der Baseline-Wert wurde als Durchschnitt der zwei Messungen berechnet [48]. Zu allen anderen Messzeitpunkten wurde eine einzige morgendliche Urinprobe entnommen und auf Urin-KS und Urin-Kreatinin untersucht. Die Untersuchung auf Kreatinin wurde in einem Zentrallabor durchgeführt und die Untersuchung auf KS in einem spezialisierten Zentrallabor. Die KS-Konzentration im Urin wurde normalisiert auf Kreatinin berechnet. Erhebungszeitraum • Baseline • Woche 2 • Woche 4 • Woche 8 • Woche 16 • Woche 20 • Woche 24 • Innerhalb 1 Woche nach vorzeitigem Studienabbruch Statistische Analysen Alle Analysen basieren auf dem normalisierten uKS, welches wie folgt berechnet wurde [48]: $\text{Normalisiertes uKS} = \frac{\text{KS im Urin}}{\text{Kreatinin im Urin}}$ Die prozentuale Veränderung des uKS von Baseline bis Woche 24 wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert [48]. Dabei wurde der Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariate berücksichtigt, während die Behandlungsgruppe, die Altersgruppen-Stratifizierung (5 – 11, 12 – 18, ≥ 19 Jahre) sowie die Stratifizierung des 6MWT zu Baseline (≤ 200 Meter und > 200 Meter) als Faktoren in das Modell aufgenommen wurden [48]. Die Behandlungsgruppe wurde mit Hilfe von Kontrasten mit der Placebogruppe verglichen, wobei p-Werte unter Verwendung des t-Tests berechnet wurden [48]. Der LSM und 95 %-KI für den Behandlungseffekt wird in tabellarischer und graphischer Form dargestellt [48]. Zusätzlich wurde post hoc die SMD nach Hedges' g, mit 95 %-KI basierend auf dem LSM berechnet und dargestellt. Für die Analyse wurde die primäre Imputationsmethode verwendet (Multiple Imputation), siehe Abschnitt 4.2.5.2. Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; KS = Keratansulfat; LSM = Least Squares Mean; SMD = Standardisierte Mittelwertsdifferenz; uKS = Keratansulfat im Urin

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: uKS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt uKS wird unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-31 aufgeführten Faktoren und den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F als niedrig eingeschätzt. Die Gründe für diese Einschätzung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Da es sich bei dem Endpunkt uKS um einen objektiven Parameter handelt, kann ausgeschlossen werden, dass eine potenzielle Entblindung einzelner Patienten einen Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben könnte.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 Deskriptive Statistik

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS in µg/mg (Änderung von Baseline bis Woche 24, deskriptive Statistik) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR 004	uKS Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	uKS 2 Wochen Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	uKS 24 Wochen Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 24 Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
uKS					
Placebo (N = 59)	59 26,1 (15,43) 27,2 (2,5; 54,9)	59 26,5 (15,18) 27,1 (1,7; 52,6)	59 23,5 (13,55) 24,3 (2,2; 49,9)	59 -2,7 (7,84) -2,6 (-22,0; 20,1)	59 -3,6 (27,41) -11,4 (-50,0; 73,6)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	58 17,2 (9,72) 14,7 (1,1; 42,9)	58 14,5 (8,35) 13,9 (0,7; 37,6)	58 -12,4 (9,73) -11,3 (-43,9; 4,7)	58 -43,7 (22,29) -50,8 (-79,4; 32,3)
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung; uKS = Keratansulfat im Urin Quelle: MOR-004 CSR Tabelle 14.2.3.1 [44]					

4.3.1.3.1.3.2 Vergleichende Analysen**Primäre Analyse: Veränderung zu Baseline**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt uKS in µg/mg (normalisiert, prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	N	uKS Baseline LSM [95 % KI]	uKS 24 Wochen LSM [95 % KI]	Prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 24 LSM [95 % KI]	Prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 24 Elosulfase alfa vs. Placebo LSM [95 % KI] ^a	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. Placebo	SMD [95 % KI]
uKS							
Placebo	59	26,9 [23,5; 30,3]	22,4 [20,6; 24,3]	-3,9 [-9,9; 2,2]	-	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	26,2 [22,7; 29,6]	12,7 [10,7; 14,6]	-44,6 [-50,8; -38,4]	-40,7 [-49,0; -32,4]	<0,0001	-1.8573 [-2.2906, -1.4189]
^a ANCOVA (Änderung von Baseline bis Woche 24) mit den Kovariaten Behandlung, Altersgruppen und 6MWT-Kategorien zu Beginn der Studie. ^b p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; uKS = Keratansulfat im Urin Quelle: MOR-004 CSR Tabelle 14.2.3.2 [44], MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]							

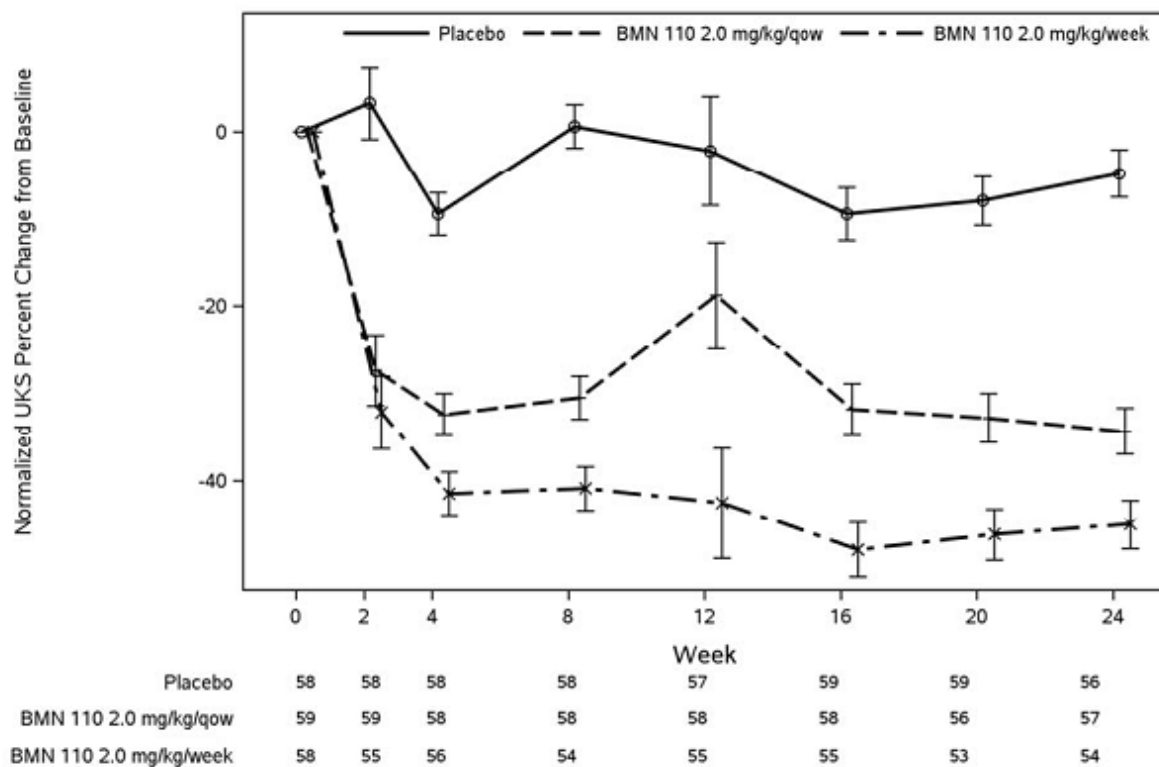


Abbildung 4-5: Modell-basierte ANCOVA mit Messwiederholung der prozentualen Veränderung des normalisierten uKS (MOR-004 ITT-Population)

Hinweis: Die Behandlungsgruppe Elosulfase alfa (= BMN 110) 2,0 mg/kg/qow ist nicht nutzenbewertungsrelevant.

Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; BMN 110 = Elosulfase alfa; ITT = Intention-to-treat; qow = alle zwei Wochen; uKS = Keratansulfat im Urin

Quelle: MOR-004 CSR Figure 14.2.3.11 [44]

Tabelle 4-32 zeigt, dass die mittleren absoluten und mittleren prozentualen Abnahmen des normalisierten uKS vom Ausgangswert bis Woche 24 in der Elosulfase alfa-Behandlungsgruppe ausgeprägter ausfiel als unter Placebo. Die mittleren Veränderungen (SD) von Baseline bis Woche 24 betrugen für Patienten mit Wert (observed case) -2,8 (8,0) µg/mg für Placebo und -12,6 (9,5) µg/mg für Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW. Die mittleren prozentualen Veränderungen (SD) von Baseline bis Woche 24 betrugen -4,4 (27,0) % für Placebo und -45,1 (19,9) % für Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW. Die primäre Analyse zeigt, dass der geschätzte Behandlungseffekt in Woche 24 in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe verglichen mit Placebo -40,7 %, (95 % KI [-49,0; -32,4]) betrug und mit einem Wert von $p < 0,0001$ (SMD -1.8573; 95 % KI [-2.2906, -1.4189]) signifikant unterschiedlich war (ITT-Population; ANCOVA Modell adjustiert nach den Baseline-Kovariaten Altersgruppen, 6MWT-Kategorie und normalisiertes uKS). Wie in Abbildung 4-5 ersichtlich, sanken die uKS-Spiegel in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe bereits innerhalb von zwei Wochen deutlich ab und die Werte blieben über den Verlauf der Studie weitgehend stabil.

4.3.1.3.1.3.3 Diskussion des uKS

Die MPS IVA-Erkrankung ist bedingt durch einen Defekt des GALNS-Enzyms. Dies führt zu einer Ablagerung von Speichermaterial, was zu Beeinträchtigungen des betroffenen Gewebes, der Knochen und Organe führt [2-4]. Der Endpunkt uKS dient supportiv dazu, die Wirksamkeit von Elosulfase alfa zu demonstrieren.

Die Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW führte bereits nach zwei Wochen zu einer hoch signifikanten Reduktion der normalisierten uKS (Differenz prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Elosulfase alfa vs. Placebo: -30,2 %, 95 % KI [-38,5; -22,0]; $p < 0,0001$), die über 24 Wochen stabil blieb (Differenz prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Elosulfase alfa vs. Placebo: -40,7 %, 95 % KI [-49,0; -32,4]; $p < 0,0001$; SMD: -1,8573, 95 % KI [-2,2906; -1,4189]).

Dies veranschaulicht die schnelle und effektive Wirksamkeit von Elosulfase alfa.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in 4.3.1.2.1 behandelt und ist grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Anthropometrische Messungen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Anthropometrische Messungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-004	Erhebung Die anthropometrischen Parameter Stehhöhe und Gewicht der Patienten wurden gemessen [44, 70]. Für die Messung der Stehhöhe und der Sitzhöhe wurde ein Stadiometer verwendet. Die Messung der Körperlänge wurde, sofern im Studienzentrum verfügbar, mit einer speziell dafür vorgesehenen Messkarte vorgenommen. Eine Doppelmessung wurde stets zu allen Visiten zur Bestimmung der Stehhöhe durchgeführt. Falls die Differenz > 1 cm betrug, wurde eine dritte Messung durchgeführt [30]. Erhebungszeitraum • Baseline • Woche 24 • Innerhalb 1 Woche nach vorzeitigem Studienabbruch Statistische Analysen Die auf das Alter und das Geschlecht normalisierte Stehhöhe (z-Score) wurde anhand von CDC-Normwerten berechnet [48, 101]. Ein z-Score (auch bekannt als z-Wert, Standard-Score oder Normal-Score) ist ein Maß für die Abweichung eines einzelnen Versuchsergebnisses vom wahrscheinlichsten Ergebnis, dem Mittelwert für die Menge der Datenpunkte. Z wird durch die Anzahl der Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert ausgedrückt; ein z-Score-Wert von 0 entspricht dem Gruppenmittelwert, +1 ist 1 SD über dem Gruppenmittelwert, -1 ist 1 SD unter dem Gruppenmittelwert. Die Veränderung des normalisierten z-Scores für die Stehhöhe von Baseline bis Woche 24 wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert [48]. Dabei wurde der Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariate berücksichtigt, während die Behandlungsgruppe, die Altersgruppen-Stratifizierung (5 – 11, 12 – 18, ≥19 Jahre) sowie die Stratifizierung des 6MWT zu Baseline (≤ 200 Meter und > 200 Meter) als Faktoren in das Modell aufgenommen wurden [48]. Die Analyse beschränkt sich auf Männer im Alter von ≤ 18 Jahren und Frauen mit einem Alter ≤ 15 Jahren [48]. Zusätzlich wurde post hoc die SMD nach Hedges' g, mit 95 %-KI basierend auf dem LSM berechnet. Analog zur Analyse der Stehhöhe wurde post hoc das Gewicht anhand der CDC-Normwerte normalisiert (z-score) [101]. Die Veränderung des normalisierten z-Scores für das Gewicht wurde wie für die Stehhöhe beschrieben unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert. Die Analyse beschränkt sich auf Männer im Alter von ≤ 18 Jahren und Frauen mit einem Alter ≤ 15 Jahren. Zusätzlich wurde post hoc die SMD nach Hedges' g, mit 95 %-KI basierend auf dem LSM berechnet. Für die Analyse wurde keine Imputation angewendet. Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; CDC = Centers for Disease Control; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertsdifferenz

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrische Messungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-004	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Anthropometrische Messungen wird unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-31 aufgeführten Faktoren und den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F als hoch eingeschätzt.

Die Endpunkterheber waren verblindet. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Die primären Analysen der z-Scores wurden auf jüngere Patienten beschränkt, so dass es sich um Subgruppenanalysen handelt. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [27]. Das Verzerrungspotential wird aufgrund der Einschränkung auf eine Subgruppe der Patienten (männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre) für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Deskriptive Statistik

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrie (Änderung von Baseline bis Woche 24, deskriptive Statistik) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population, jüngere Patienten)

MOR 004	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min, Max)	24 Wochen Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min, Max)	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min, Max)
Stehhöhe (cm)			
Placebo (N = 59)	58 105,5 (16,79) 100,0 (86,3; 165,0)	58 106,3 (16,83) 100,5 (86,0; 165,0)	57 0,9 (1,33) 0,5 (-2,2; 4,5)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58)	56 101,3 (13,06) 98,8 (82,7; 141,4)	57 102,7 (12,96) 99,9 (84,8; 141,6)	56 1,2 (1,51) 1,2 (-3,3; 4,1)
Placebo, jüngere Patienten (N = 40)	39 101,7 (12,28) 99,0 (86,3; 133,0)	40 102,5 (12,38) 99,5 (86,5; 133,0)	39 1,1 (1,36) 1,1 (-2,2; 3,7)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 100,1 (12,10) 97,3 (82,7; 141,4)	44 101,8 (11,94) 99,7 (84,8; 141,6)	43 1,6 (1,35) 1,7 (-1,3; 4,1)
Körpergewicht (kg)			
Placebo (N = 59)	58 25,4 (11,47) 23,0 (12,6; 67,3)	59 26,3 (11,89) 22,6 (12,5; 67,6)	58 1,1 (1,50) 0,7 (-2,2; 7,1)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58)	58 22,9 (10,46) 19,1 (12,0; 68,5)	58 23,5 (10,10) 20,0 (12,6; 70,0)	58 0,7 (1,73) 0,8 (-8,4; 3,5)
Placebo, jüngere Patienten (N = 40)	39 20,6 (6,44) 18,6 (12,6; 41,5)	40 21,7 (7,45) 19,4 (12,5; 48,6)	39 1,2 (1,38) 0,8 (-0,5; 7,1)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 20,3 (8,38) 16,7 (12,0; 51,4)	44 21,0 (7,76) 17,5 (12,6; 43,0)	44 0,7 (1,96) 0,9 (-8,4; 3,5)

MOR 004	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min, Max)	24 Wochen Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min, Max)	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min, Max)
Stehhöhe normalisiert (z-Score)			
Placebo (N = 59)	58 -6,0 (2,77) -5,6 (-11,4; -1,4)	58 -6,1 (2,64) -5,9 (-11,6; -1,5)	57 -0,1 (0,29) -0,1 (-0,9; 0,7)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58)	56 -6,4 (2,55) -6,5 (-11,0; -2,1)	57 -6,4 (2,53) -6,5 (-11,2; -2,1)	56 -0,0 (0,27) -0,1 (-0,6; 0,8)
Placebo, jüngere Patienten (N = 40)	39 -5,1 (2,17) -5,3 (-11,3; -1,4)	40 -5,4 (2,12) -5,6 (-11,3; -1,5)	39 -0,2 (0,30) -0,2 (-0,9; 0,4)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 -5,6 (2,07) -5,6 (-10,9; -2,1)	44 -5,7 (2,04) -5,7 (-10,7; -2,1)	43 -0,0 (0,29) -0,1 (-0,6; 0,8)
Körpergewicht normalisiert (z-Score)^a			
Placebo, jüngere Patienten (N = 40)	39 -2,9 (2,71) -2,4 (-14,6; 0,6)	40 -3,0 (3,02) -2,6 (-16,7; 0,8)	39 -0,1 (0,50) 0,0 (-2,1; 1,1)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 -3,8 (2,58) -3,6 (-12,8; 0,0)	44 -3,8 (2,44) -3,4 (-12,8; 0,1)	44 0,0 (0,45) 0,1 (-1,5; 0,9)
Jüngere Patienten sind definiert als männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre. ^a Ein z-Score der Körpergröße ist nur für junge Patienten sinnvoll, da das Gewicht Erwachsener stark variabel ist. Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quellen: MOR-004 CSR Tabelle 14.2.10.2, 14.2.10.4, 14.2.10.5 [44], MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]			

4.3.1.3.1.4.2 Vergleichende Analysen**Primäre Analyse: Veränderung zu Baseline**

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrie von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population, jüngere Patienten)

MOR-004	n ^a	Baseline LSM [95% KI]	24 Wochen LSM [95% KI]	Änderung von Baseline bis Woche 24 LSM [95% KI]	Änderung von Baseline bis Woche 24 Elosulfase alfa vs. Placebo LSM ^b [95% KI]	p-Wert ^c Elosulfase alfa vs. Placebo	SMD [95 % KI]
Veränderung der normalisierten Stehhöhe (z-Score)							
Placebo	40	-5,2 [-5,8; -4,5]	-5,7 [-5,8; -5,5]	-0,2 [-0,3; -0,0]	-	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	44	-5,6 [-6,2; -5,0]	-5,5 [-5,6; -5,4]	-0,0 [-0,2; 0,1]	0,1 [-0,0; 0,3]	0,1149	0,3545 [-0,0860; 0,7934]
Veränderung des normalisierten Körpergewichts (z-Score)							
Placebo	39	-3,0 [-3,7; -2,2]	-3,4 [-3,5; -3,2]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	44	-3,8 [-4,5; -3,1]	-3,2 [-3,4; -3,1]	-0,0 [-0,1; 0,2]	0,1 [-0,1; 0,3]	0,1514	0,3229 [-0,1180; 0,7623]
^a Jüngere Patienten sind definiert als männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre. ^b ANCOVA (Änderung von Baseline) mit den Kovariaten Behandlung, Altersgruppen, 6MWT-Kategorie und z-Score als kontinuierliche Variable. ^c p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: MOR-004 CSR Tabellen 14.2.10.6 [44], MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]							

Die mittlere Änderung der absoluten anthropometrischen Messungen zur Stehhöhe und dem Körpergewicht bis Woche 24 unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht (siehe Tabelle 4-36).

Bei den jüngeren Patienten (männlich ≤ 18 Jahre, weiblich ≤ 15 Jahre) betrugen die mittleren z-Scores zur Stehhöhe (SD) zu Beginn der Studie -5,1 (2,17) in der Placebo Gruppe und -5,6 (2,07) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe (siehe Tabelle 4-36). Somit lagen die z-Scores in den beiden Gruppen mindestens fünf SDs unterhalb der normalen Alters-adjustierten Stehhöhe. Die Änderung der normalisierten z-Scores der Stehhöhe betrug LSM 0,2 (95 % KI [-0,3; -0,00]) in der Placebo Gruppe und -0,0 (95 % KI [-0,2; 0,1]) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe. Der geschätzte Behandlungseffekt hinsichtlich der z-Scores (Änderung bis Woche 24) verglichen mit Placebo betrug 0,1 (95% KI [-0,0; 0,3]) mit $p = 0,1149$ bei den Patienten, die Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW erhalten hatten (SMD 0,3545; 95 % KI [-0,0860; 0,7934]) (siehe Tabelle 4-37).

Bei den jüngeren Patienten (männlich ≤ 18 Jahre, weiblich ≤ 15 Jahre) betrugen die mittleren z-Scores zum Gewicht (SD) zu Beginn der Studie -2,9 (2,71) in der Placebo Gruppe und -3,8 (2,58) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe (siehe Tabelle 4-36). Somit lagen die z-Scores in den beiden Gruppen etwa drei SDs unterhalb dem normalen Alters-adjustierten Gewicht. Die Änderung der normalisierten z-Scores des Gewichts betrug LSM -0,1 (95 % KI [-0,3; -0,0]) in der Placebogruppe und -0,0 (95 % KI [-0,1; 0,2]) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe. Der geschätzte Behandlungseffekt hinsichtlich der z-Scores (Änderung bis Woche 24) verglichen mit Placebo betrug 0,1 (95 % KI [-0,1; 0,3]) mit $p = 0,1514$ bei den Patienten, die Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW erhalten hatten (SMD 0,3229; 95 % KI [-0,1180; 0,7623]) (siehe Tabelle 4-37).

Elosulfase alfa hatte bei den jüngeren Patienten einen positiven Effekt auf die Körpergröße und das Körpergewicht gemessen mittels z-Scores. Diese Ergebnisse deuten an, dass Elosulfase alfa möglicherweise bei noch im Wachstum befindlichen MPS IVA-Patienten die Progression der Erkrankung hinsichtlich der verminderten Körpergröße und dem damit einhergehenden Körpergewicht aufhalten kann.

4.3.1.3.1.4.3 Diskussion der anthropometrischen Messungen

In Studie MOR-004 wurden numerische Vorteile der normalisierten, anthropometrischen Körpermaße (z-Scores) für die Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC festgestellt, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Der z-Score der Stehhöhe reduzierte sich in der Placebo-Gruppe am Ende der 24-wöchigen Behandlung um einen weiteren Wert von -0,2 im Vergleich zu Baseline während er unter Behandlung mit Elosulfase alfa konstant bleibt (Veränderung zu Baseline von 0,0). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der MPS IVA-Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa stabil gehalten wird, während die Patienten mit BSC im Verlauf weiter von der Normalbevölkerung abweichen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in 4.3.1.2.1 behandelt und ist grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: MPS HAQ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von MPS HAQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-004	Erhebung Der MPS HAQ ist ein Instrument mit 52 Fragen zur Bewertung der funktionellen Fähigkeiten und Leistungen bei Kindern und Erwachsenen mit MPS [70]. Der MPS HAQ bildet die folgenden Domänen ab [70]: • Eigenständigkeit ○ Essen/Trinken (7 Items #1-7) ○ Anziehen (9 Items #8-16) ○ Baden (3 Items #17-19) ○ Körperpflege (2 Items #20-21) ○ Zähneputzen (2 Items #22-23) ○ Toilettengang (4 Items #24-27) • Mobilität ○ Mobilität (5 Items #28-32 zu Geschicklichkeit / Beweglichkeit / Grobmotorik + 2 Items zur Rollstuhlnutzung #33-33a + 3 Items zur Gehhilfennutzung #34-34b) ○ Gehen (3 Items #35-37) ○ Treppensteigen (2 Items #38-39) • Betreuungsbedarf (13 Items #40-52 zum Ausmaß der erforderlichen Hilfe durch die Pflegeperson bei der Durchführung der Aktivitäten) Mit Ausnahme der Items zur Rollstuhl- und Gehhilfennutzung werden alle Items der Domänen Eigenständigkeit und Mobilität auf einer Skala von 0 („überhaupt nicht schwierig“) bis 10 („extrem schwierig“) bewertet [70]. Zusätzlich können die Patienten ankreuzen, dass sie gar nicht in der Lage sind, die Tätigkeit auszuführen, und dies wird mit einem Score von 11 bewertet. Die Items zur Rollstuhlnutzung fragen zuerst deren generelle Verwendung ab (Item 33: „nein“, „ja, ein Rollstuhl, der geschoben werden muss“, „ja, ein elektrischer Rollstuhl“, „ja, beides, ein Rollstuhl, der geschoben werden muss, und ein elektrischer Rollstuhl“) und anschließend die Häufigkeit der Nutzung ab (Item 33a: „weniger als die Hälfte der Zeit, die der Patient in Bewegung ist“, „etwa die Hälfte der Zeit, die der Patient in Bewegung ist“, „mehr als die Hälfte der Zeit, die der Patient in Bewegung ist“, „immer“) [70]. Die Items zur Nutzung von Gehhilfen fragen zuerst deren generelle Verwendung ab (Item 34: „ja“, „nein“) und anschließend deren Art (Item 34a: „Orthesen, Knöchel-Fuß-Orthesen, Schienen“, „Krücken“, „Gehstock“, „Rollator“), sowie deren Häufigkeit (Item 34b: analog zur Rollstuhlverwendung) ab [70]. Die Items zum Betreuungsbedarf werden bewertet mit „unabhängig“, „minimale Unterstützung benötigt“, „moderate Unterstützung benötigt“, „komplette Unterstützung benötigt“ [70]. Die Antwortmöglichkeiten der Items zum Betreuungsbedarf werden anschließend in einen Score von 1 – 4 umgewandelt. Die Scores der Domänen Eigenständigkeit und Mobilität ergeben sich aus dem Mittelwert der beantworteten Items (Spanne 0 – 11 Punkte) [48]. Die Items zur Rollstuhl- und zur Gehhilfennutzung werden bei der Berechnung des Mobilität-Gesamtscores nicht berücksichtigt [48]. Der Score des Betreuungsbedarfs ergibt sich aus der Summe der Items (Spanne 1 – 54 Punkte) [48]. Bei allen Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität. Wenn möglich sollten die Patienten den Fragebogen selbst ausfüllen [70]. Bei Patienten unter

Studie	Operationalisierung
	14 Jahren wurde der Fragebogen von einem Elternteil oder einem Erziehungsberechtigten ausgefüllt; um die Variabilität zu minimieren, sollten diejenigen, die den Fragebogen zu Studienbeginn ausfüllten, auch die nachfolgenden Fragebögen ausfüllen [70]. Zertifizierte Übersetzungen der Fragebögen in andere Sprachen als Englisch wurden gegebenenfalls für die verschiedenen Regionen zur Verfügung gestellt [70]. Erhebungszeitraum • Baseline • Woche 12 • Woche 24 • Innerhalb 1 Woche nach vorzeitigem Studienabbruch Statistische Analysen <u>Gesamtscores</u> Die Gesamtscores der einzelnen Domänen wurden wie folgt berechnet [48]: $\text{Eigenständigkeit} = \frac{\text{Summe der Scores der ersten 27 Items}}{27 - \text{Nummer fehlender Scores in den ersten 27 Items}}$ $\text{Mobilität} = \frac{\text{Summe der Scores der Items 28, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 37, 38, 39}}{10 - \text{Nummer fehlender Scores in diesen 10 Items}}$ $\text{Betreuungsbedarf} = \text{Summe der Scores der Items 40 bis 52}$ Die Veränderung der Gesamtscores in den Domänen Eigenständigkeit, Mobilität, Betreuungsbedarf von Baseline bis Woche 24 wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert [48]. Dabei wurde der Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariate berücksichtigt, während die Behandlungsgruppe, die Altersgruppen-Stratifizierung (5 – 11, 12 – 18, ≥ 19 Jahre) sowie die Stratifizierung des 6MWT zu Baseline (≤ 200 Meter und > 200 Meter) als Faktoren in das Modell aufgenommen wurden [48]. Die mittleren Unterschiede zwischen der Behandlungsgruppe und Placebogruppe (LSM) und ihre 95%-KI werden angegeben [48]. Für die Analyse wurde keine Imputation angewendet. Zusätzlich wurden post hoc Responderanalysen durchgeführt: 1. Patienten mit Verbesserung: Responder = Patienten mit Abnahme der Scores um ≥15 % der Skalenspannweite 2. Patienten mit Verschlechterung: Responder = Patienten mit Zunahme der Scores um ≥15 % der Skalenspannweite Die Anzahl und der Prozentsatz der Teilnehmer mit jeder Art von Ansprechen wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst und das entsprechende exakte 95 %-KI wird angegeben. Das RR inkl. 95 % KI wird stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie angegeben. Der p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline wird angegeben. Fehlende Messungen wurden als die vorherige verfügbare Post-Baseline-Messung imputiert (LOCF). Keine fehlenden Daten werden als Wert zu Baseline imputiert [48]. <u>Benutzung von Gehhilfen und Rollstühlen</u> Basierend auf der deskriptiven Auswertung der Items #33 und #34 wurden post hoc Responderanalysen durchgeführt. Für die Benutzung von Rollstühlen und Gehhilfen wird jeweils eine separate Responderanalyse durchgeführt. 1. Benutzung eines Rollstuhls/ einer Gehhilfe ohne Kategorisierung a. Patienten mit Verbesserung: Responder = Patienten, die bei Studienbeginn einen

Studie	Operationalisierung
	Rollstuhl/eine Gehhilfe benötigten und in Woche 24 keinen Rollstuhl/keine Gehhilfe mehr benötigen. b. Patienten mit Verschlechterung: Responder = Patienten, die bei Studienbeginn keinen Rollstuhl/keine Gehhilfe benötigten und in Woche 24 einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benötigen. Es wird nur die Risikopopulation analysiert. Patienten, die bei Studienbeginn einen Rollstuhl oder eine Gehhilfe benutzen, können sich nicht verschlechtern, und Patienten, die bei Studienbeginn keinen Rollstuhl oder keine Gehhilfe benutzen, können sich nicht verbessern. 2. Benutzung eines Rollstuhls/ einer Gehhilfe mit Kategorisierung Auf der Grundlage der deskriptiven Analysen der Items #33a und #34a wird für die Nutzung von Rollstühlen und Gehhilfen eine weitere Responderanalyse mit Kategorisierung durchgeführt. Für diese Analyse werden in Anlehnung an Hendriksz <i>et al.</i> 2014 [67] die drei Kategorien „immer“, „manchmal“ und „nie“ zur Nutzung eines Rollstuhls / einer Gehhilfe verwendet. 'Immer' entspricht der Antwortoption 'immer' bei Item #33a / 34a. Die möglichen Antwortoptionen 1-3 zu #33a und #34a („weniger als die Hälfte der Zeit“, „etwa die Hälfte der Zeit“, „mehr als die Hälfte der Zeit“) werden als 'manchmal' zusammengefasst. Die Antwort auf Frage #33 oder #34 „Nein“ wird als „nie“ gewertet. a. Patienten mit Verbesserung: Responder = Patienten, die zu Beginn der Studie „immer“ oder „manchmal“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen und sich bis Woche 24 auf „manchmal“ oder „nie“ verbessern („immer“ kann sich auf „manchmal“ oder „nie“ verbessern und „manchmal“ kann sich nur auf „nie“ verbessern). b. Patienten mit Verschlechterung: Responder = Patienten, die bei Studienbeginn „nie“ oder „manchmal“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen und in Woche 24 „manchmal“ oder „immer“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen („nie“ kann sich zu „manchmal“ oder „immer“ verschlechtern und „manchmal“ kann sich nur zu „immer“ verschlechtern). Es wird nur die Risikopopulation analysiert. Patienten, die zu Studienbeginn „immer“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen, können sich nicht verschlechtern, und Patienten, die zu Beginn der Untersuchung „nie“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen, können sich nicht verbessern. Die Anzahl und der Prozentsatz der Teilnehmer mit jeder Art von Ansprechen wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst und das entsprechende exakte 95 %-KI wird angegeben. Das RR inkl. 95 % KI wird stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie angegeben. Der p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline wird angegeben. Fehlende Messungen wurden als die vorherige verfügbare Post-Baseline-Messung imputiert (LOCF). Keine fehlenden Daten werden als Wert zu Baseline imputiert [48]. Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LSM = Least Squares Mean; MPS HAQ = MPS Health Assessment Questionnaire; RR = relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt MPS HAQ wird unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-39 aufgeführten Faktoren und den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F als niedrig eingeschätzt. Die Gründe für diese Einschätzung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.5.1 Deskriptive Statistik der Gesamtscores

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität MPS HAQ Domänen-Scores in Punkten (Änderung von Baseline bis Woche 24, deskriptive Statistik) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Baseline Mittelwert (SD)	24 Wochen Mittelwert (SD)	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 Mittelwert (SD)
Domäne Eigenständigkeit^a			
Placebo (N = 59)	59 3,5 (2,33) 3,3 (0,0; 8,7)	59 3,1 (2,29) 2,7 (0,0; 9,4)	59 -0,4 (1,19) -0,1 (-4,7; 1,7)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58)	58 3,7 (2,69) 3,2 (0,1; 9,3)	57 3,4 (2,59) 2,5 (0,0; 10,0)	57 -0,3 (0,90) -0,1 (-3,1; 1,4)
Domäne Mobilität^a			
Placebo (N = 59)	59 4,5 (2,72) 4,2 (0,0; 9,8)	59 4,0 (2,73) 3,7 (0,0; 10,4)	59 -0,5 (1,80) -0,5 (-5,1; 3,7)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58)	58 4,6 (2,90) 4,5 (0,0; 10,8)	57 3,8 (2,62) 3,6 (0,0; 10,8)	57 -0,7 (1,59) -0,5 (-7,2; 2,6)
Domäne Betreuungsbedarf^b			
Placebo (N = 59)	59 26,1 (9,06) 24,0 (13,0; 48,0)	58 24,9 (8,94) 23,5 (12,0; 50,0)	58 -1,1 (5,79) -1,0 (-16,0; 15,0)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58)	58 27,5 (11,06) 24,5 (13,0; 49,0)	57 24,9 (8,62) 24,0 (13,0; 49,0)	57 -2,3 (7,02) -2,0 (-25,0; 14,0)
Bei alle Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität.			
^a Skalenspannweite: 0 – 11 Punkte			
^b Skalenspannweite: 1 – 52 Punkte			
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung			
Quellen: MOR-004 CSR Tabelle 14.2.7.1, 14.2.7.3, 14.2.7.5 [44]			

4.3.1.3.1.5.2 Vergleichende Analysen der Gesamtscores**Veränderung zu Baseline**

Tabelle 4-41: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität MPS HAQ Domänen-Scores in Punkten von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	N	Baseline (Punkte) LSM [95 % KI]	24 Wochen (Punkte) LSM [95 % KI]	Änderung von Baseline bis Woche 24 (Punkte) LSM [95 % KI]	Änderung von Baseline bis Woche 24 (Punkte) Elosulfase alfa vs. Placebo LSM [95 % KI]	p-Wert (t-test^a) Elosulfase alfa vs. Placebo
MPS HAQ Domäne Eigenständigkeit^{b,c}						
Placebo	59	3,5 [2,9; 4,2]	3,3 [3,0; 3,6]	-0,4 [-0,7; -0,1]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	3,7 [3,0; 4,3]	3,4 [3,1; 3,6]	-0,3 [-0,6; -0,0]	0,1 [-0,3; 0,5]	0,7367
MPS HAQ Domäne Mobilität^{b,c}						
Placebo	59	4,5 [3,8; 5,2]	4,3 [3,9; 4,6]	-0,5 [-0,9; -0,2]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	4,7 [4,0; 5,3]	4,0 [3,6; 4,4]	-0,8 [-1,2; -0,4]	-0,3 [-0,8; 0,3]	0,3355
MPS HAQ Domäne Betreuungsbedarf^{b,d}						
Placebo	59	26,3 [23,8; 28,9]	25,8 [24,4; 27,2]	-1,5 [-2,9; -0,1]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	27,3 [24,7; 29,8]	24,9 [23,5; 26,4]	-2,3 [-3,7; -0,9]	-0,9 [-2,8; 1,1]	0,3990
Bei alle Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität.						
^a p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell.						
^b ANCOVA mit den Modelltermen Behandlung, Altersgruppen, Baseline-6MWT-Kategorie, und kontinuierlicher Ausgangswert des MPS HAQ-Scores.						
^c Skalenspannweite: 0 – 11 Punkte						
^d Skalenspannweite: 1 – 52 Punkte						
Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche						
Quelle: MOR-004 CSR Tabellen 14.2.7.2., 14.2.7.4; 14.2.7.6 [44]						

Die Änderung des MPS HAQ Gesamtscores der Domäne Eigenständigkeit bis Woche 24 war in der Placebo- und der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4-40). Die mittlere Änderung (SD) des MPS HAQ Gesamtscores der Domäne Eigenständigkeit bis Woche 24 betrug -0,4 (1,19) in der Placebogruppe und -0,3 (0,90) bei den Patienten, die Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW erhielten. Der mittlere Gesamtscore der Domäne zum Betreuungsbedarf (SD) nahm in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe mit -2,3 (7,02) bis Woche 24 geringfügig stärker ab als in der Placebo Gruppe mit -1,1 (5,79). Der mittlere Gesamtscore der Domäne Mobilität (SD) nahm in der Placebogruppe bis Woche 24 um -0,5 (1,80) und bei den Patienten, die Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW erhielten, um -0,7 (1,59) ab. Verglichen mit Placebo unterschieden sich die Behandlungseffekte nicht signifikant zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 4-41).

Primäre Analyse: Responderanalysen

Tabelle 4-42: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität MPS HAQ, Gesamtscores von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verbesserung/Verschlechterung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004 MPS HAQ Gesamtscore		N	Responder n (%) [95 % KI]	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert¹ Elosulfase alfa vs. Placebo
Patienten mit Verbesserung der Gesamtscores der einzelnen Domänen des MPS HAQ um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline					
Domäne Eigenständigkeit	Placebo	59	21 (35,6 %) [23,6; 49,1]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	24 (41,4 %) [28,6; 55,1]	1,128 [0,713; 1,786]	0,6024
Domäne Mobilität	Placebo	59	26 (44,1 %) [31,2; 57,6]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	29 (50,0 %) [36,6; 63,4]	1,110 [0,765; 1,609]	0,5913
Domäne Betreuungsbedarf	Placebo	59	16 (27,1 %) [16,4; 40,3]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	17 (29,3) [18,1; 42,7]	1,038 [0,583; 1,847]	0,9012
Patienten mit Verschlechterung der Gesamtscores der einzelnen Domänen des MPS HAQ um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline					
Domäne Eigenständigkeit	Placebo	59	12 (20,3 %) [11,0; 32,8]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	14 (24,1 %) [13,9; 37,2]	1,186 [0,597; 2,355]	0,6294
Domäne Mobilität	Placebo	59	13 (22,0 %) [12,3; 34,7]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	5 (8,6 %) [2,9; 19,0]	0,366 [0,138; 0,970]	0,0338
Domäne Betreuungsbedarf	Placebo	59	12 (20,3 %) [11,0; 32,8]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	9 (15,5 %) [7,3; 27,4]	0,751 [0,338; 1,669]	0,4872

¹p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall, MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Die Responderanalysen zu dem MPS HAQ Gesamtscore in den einzelnen Domänen sind in Tabelle 4-42 dargestellt. In der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe hatten signifikant weniger Patienten (5 Patienten [8,6 %]) eine Verschlechterung des Mobilität Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite als in der Placebo Gruppe (13 Patienten [22,0 %]). Das RR beträgt 0,366 [95% KI 0,138; 0,970] mit einem signifikanten p-Wert von 0,0338. Der Anteil der Patienten mit Verbesserung des Mobilität Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite ist in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe (29 Patienten [50,0 %]) vergleichbar mit der Placebo Gruppe (26 Patienten [44,1 %]). In den anderen beiden Domänen Eigenständigkeit und Betreuungsbedarf ist der Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite vergleichbar. Dies ist auch bei dem Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu beobachten.

4.3.1.3.1.5.3 Deskriptive Statistik der Benutzung von Gehhilfen und Rollstühlen

Tabelle 4-43: Ergebnisse des Endpunktes Morbidität: MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen zu Beginn der Studie und in Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

Benutzung Rollstuhl oder Gehhilfen	Placebo (N = 59) n (%)	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58) n (%)
Rollstuhl		
Baseline: Nein ^a	35 (59,3)	27 (46,6)
Woche 24: Nein	29 (82,9)	25 (92,6)
Woche 24: Ja	6 (17,1)	2 (7,4)
Baseline: Ja ^a	22 (37,3)	30 (51,7)
Woche 24: Nein	1 (4,5)	2 (6,7)
Woche 24: Ja	21 (95,5)	28 (93,3)
Gehhilfe		
Baseline: Nein ^a	38 (64,4)	39 (67,2)
Woche 24: Nein	33 (86,8)	36 (92,3)
Woche 24: Ja	5 (13,2)	3 (7,7)
Baseline: Ja ^a	18 (30,5)	17 (29,3)
Woche 24: Nein	2 (11,1)	2 (11,8)
Woche 24: Ja	16 (88,9)	15 (88,2)
^a Patienten mit kompletten Daten. Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; QW = jede Woche Quellen: MOR-004 CSR Tabelle 14.2.7.7 [44]		

Die Fragen zur Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen wurden bei der Berechnung des Gesamtscores der Domäne Mobilität nicht berücksichtigt und separat ausgewertet (post hoc). Insgesamt 35 (59,3 %), bzw. 27 (46,6 %) der Patienten oder deren Betreuer in der Placebo Gruppe und der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe gaben zu Beginn der Studie an, keinen Rollstuhl zu benutzen. Von diesen benötigten sechs bzw. zwei Patienten in Woche 24 einen Rollstuhl. Unter den Patienten, die zu Beginn der Studie einen Rollstuhl benötigen, waren zu Studienende ein bzw. zwei Patienten nicht mehr auf einen Rollstuhl angewiesen. Die Zahl der Patienten, die in Woche 24 einen Rollstuhl benutzten, nahm in der Placebo Gruppe um fünf Patienten zu (8,8 %), während die Anzahl in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe von Studienbeginn bis Woche 24 unverändert blieb (0 %). Die Zahl der Patienten, die im Verlauf der Studie bis Woche 24 eine Gehhilfe benötigten, nahm in der Placebo Gruppe und bei den einmal wöchentlich mit Elosulfase alfa behandelten Patienten um drei bzw. einen Patienten zu (siehe Tabelle 4-43).

4.3.1.3.1.5.4 Vergleichende Analysen der Benutzung von Gehhilfen und Rollstühlen

Responderanalysen

Tabelle 4-44: Ergebnisse des Endpunktes Morbidität: MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen zu Beginn der Studie und in Woche 24; Responderanalyse: Verbesserung/ Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004		n ^a	Responder (%) [95 % KI]	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. Placebo
Patienten mit Verbesserung					
Patienten, die bei Studienbeginn einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benötigten und in Woche 24 keinen Rollstuhl/keine Gehhilfe mehr benötigen					
Rollstuhl	Placebo	22	1 (4,3 %) [0,1; 21,9]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	30	2 (6,5 %) [0,8; 21,4]	0,867 [0,111; 6,786]	0,8989
Gehhilfe	Placebo	18	4 (20,0 %) [5,7; 43,7]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	17	2 (10,5 %) [1,3; 33,1]	0,842 [0,285; 2,490]	0,7882
Patienten, die zu Beginn der Studie „immer“ oder „manchmal“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen und sich bis Woche 24 auf „manchmal“ oder „nie“ verbessern ^c					
Rollstuhl	Placebo	22	3 (13,6 %) [2,9; 34,9]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	30	5 (16,1 %) [5,5; 33,7]	0,978 [0,324; 2,958]	0,9704
Gehhilfe	Placebo	18	3 (15,0 %) [3,2; 37,9]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	17	2 (10,5 %) [1,3; 33,1]	1,231 [0,379; 3,993]	0,7630
Patienten mit Verschlechterung					
Patienten, die bei Studienbeginn keinen Rollstuhl/keine Gehhilfe benötigten und in Woche 24 einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benötigen.					
Rollstuhl	Placebo	35	6 (17,1 %) [6,6; 33,6]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	27	2 (7,4 %) [0,9; 24,3]	0,417 [0,099; 1,757]	0,2176

MOR-004		n^a	Responder (%) [95 % KI]	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert^b Elosulfase alfa vs. Placebo
Gehhilfe	Placebo	38	5 (12,8 %) [4,3; 27,4]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	39	3 (7,7 %) [1,6; 20,9]	0,625 [0,173; 2,257]	0,4861
Patienten, die bei Studienbeginn „nie“ oder „manchmal“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen und in Woche 24 „manchmal“ oder „immer“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen ^d					
Rollstuhl	Placebo	35	9 (16,7 %) [7,9; 29,3]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	27	5 (9,8 %) [3,3; 21,4]	0,613 [0,221; 1,696]	0,3495
Gehhilfe	Placebo	38	6 (10,7 %) [4,0; 21,9]	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	39	4 (7,7 %) [2,1; 18,5]	0,693 [0,205; 2,342]	0,5587
Fehlende Messungen wurden als die vorherige verfügbare Post-Baseline-Messung imputiert (LOCF)					
^a Personen unter Risiko (Population at Risk).					
^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe und 6MWT-Kategorie zu Baseline					
^c „immer“ kann sich auf „manchmal“ oder „nie“ verbessern und „manchmal“ kann sich nur auf „nie“ verbessern					
^d „nie“ kann sich zu „manchmal“ oder „immer“ verschlechtern und „manchmal“ kann sich nur zu „immer“ verschlechtern					
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche					
Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]					

In der Benutzung von Rollstühlen und Gehhilfen im Vergleich von Baseline zu Woche 24 werden weder bei der Verbesserung noch bei der Verschlechterung signifikante Unterschiede zwischen der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und der Placebo Gruppe beobachtet. Dennoch ist auffällig, dass sich numerisch mehr Patienten unter Placebo-Behandlung, als unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW in der Nutzung von Rollstühlen und Gehhilfen verschlechtern. Ohne Kategorie haben sich bis Woche 24 17,1 % / 12,8 % der Patienten im Placebo-Arm und 7,4 % / 7,7 % der Patienten im Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW in der Nutzung von Rollstühlen / Gehhilfen verschlechtert (RR 0,417, 95 % KI [0,099; 1,757]; p = 0,2176 / RR 0,625, 95 % KI [0,173; 2,257]; p = 0,4861). Mit Kategorie haben sich bis Woche 24 16,7 % / 10,7 % der Patienten im Placebo-Arm und 9,8 % / 7,7 % der Patienten im Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW in der Nutzung von Rollstühlen / Gehhilfen verschlechtert (RR 0,613, 95 % KI [0,221; 1,696]; p = 0,3495 / RR 0,693, 95 % KI [0,205; 2,342]; p = 0,5587).

Dieses Ergebnis deckt sich mit der signifikant und klinisch relevanten geringeren Verschlechterung der Patienten Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW in der Domäne Mobilität.

4.3.1.3.1.5.5 Diskussion des MPS HAQ

Der MPS HAQ ist ein Fragebogen, um die Funktionsfähigkeit der Patienten im Alltag zu untersuchen. Bei allen Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität.

Es wurden Responderanalysen mit den Gesamtscores der einzelnen Domänen Eigenständigkeit, Mobilität und Betreuungsbedarf durchgeführt. In der Domäne Mobilität zeigt sich, dass sich signifikant weniger Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (8,6 %) um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline verschlechtern als die Patienten mit Placebo-Behandlung (22,0 %) (RR 0,366; 95 % KI [0,138; 0,970], $p = 0,0338$). Da es sich bei der Mobilität der Patienten um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich daraus ein **geringer Zusatznutzen**. Betrachtet man in der Domäne Mobilität ausschließlich Patienten mit einer Verbesserung lässt sich dieser Effekt nach 24 Wochen nicht beobachten.

In der Domäne Betreuungsbedarf wurden numerische Vorteile im Gesamtscore gegenüber der Behandlung mit Elosulfase alfa beobachtet. Der mittlere Gesamtscore der Domäne zum Betreuungsbedarf (Skalenspannweite 1 – 52 Punkte) (SD) nahm in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe mit -2,3 (7,02) bis Woche 24 stärker ab als in der Placebo Gruppe mit -1,1 (5,79). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. In der Domäne Eigenständigkeit wurden keine signifikanten, klinisch relevanten Veränderungen beobachtet. Neben den Domänen wird im MPS HAQ unabhängig von der Domäne Mobilität die Nutzung von Rollstühlen und Gehhilfen erfasst. Hier wurde die Veränderung der Patienten mit Risiko auf Verschlechterung oder Verbesserung als Responderanalyse analysiert. Aufgrund der geringen Patientenzahlen lassen sich keine signifikanten, klinisch relevanten Veränderungen beobachten.

Die Baseline-Daten zum MPS HAQ zeigen, dass sich MPS IVA negativ auf die Fähigkeit der Patienten zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten auswirkt. Es handelt sich bei MPS IVA um eine heterogene, progressive Erkrankung. 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 [4, 17]. Die Behandlung mit Elosulfase alfa führt dazu, dass sich signifikant weniger Patienten in der Mobilitätsdomäne des MPS HAQ verschlechtern. Dies deckt sich mit den Ergebnissen des primären Endpunkts 6MWT und ist besonders relevant, da sich die Mobilität direkt auf die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten auswirkt. Zusätzlich wird ein numerischer Vorteil in der Veränderung der Domäne zum Betreuungsbedarf beobachtet, welcher jedoch nicht signifikant ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in 4.3.1.2.1 behandelt und ist grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.1.3.1.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-004	Erhebung Die Sicherheit während der Studie wurde durch Untersuchung der Häufigkeit, des Schweregrads und des Zusammenhangs mit dem Prüfpräparat der während der Studie gemeldeten behandlungsspezifischen UE untersucht [44, 70]. Darüber hinaus wurden IARs, Laborergebnisse, Vitalparameter, EKG, ECHO, körperliche Untersuchung, Begleitmedikation, und die Immunogenität bewertet [44, 70]. In Übereinstimmung mit der ICH wurde jedes ungünstige oder nicht beabsichtigte Ereignis (einschließlich abnormale Laborbefunde), jedes Symptom und jede Erkrankung in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Prüfpräparate als UE dokumentiert, unabhängig davon ob das Ereignis mit den Prüfpräparaten in Zusammenhang stand oder nicht [70]. Als UE war auch jede zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung oder Verletzung, die eine Exazerbation vorbestehender Erkrankungen darstellte, definiert [70]. Es wurden nur behandlungsspezifische („treatment-emergent“) UEs erfasst [70]. Ein behandlungsspezifisches UE war definiert als ein UE, welches nach Behandlungsbeginn neu aufgetreten ist oder dessen Schwere sich nach Behandlungsbeginn verschlimmerte [70]. Falls das Datum des Auftretens eines UEs nicht bekannt wurde, wurde das UE als behandlungsspezifisch eingestuft [70]. Die Prüfarzte schätzen zudem die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen den UE und dem Prüfpräparat ein (therapie-assoziierte UE, „drug-related“) [70]. Der Schweregrad jeder behandlungsspezifischen UE wurde vom Prüfarzt als mild (keine Einschränkung der üblichen Aktivitäten), moderat (gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten) oder schwer (Unfähigkeit zur Ausübung der üblichen Aktivitäten) eingestuft [70]. Ein SUE wurde als jedes UE definiert, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt [70]: • zum Tod führt, • lebensbedrohlich ist, d. h. das Ereignis setzt den Patienten unmittelbar dem Risiko aus, an dem Ereignis zu sterben. Diese Definition schloss keine Ereignisse ein, die zum Tod geführt haben könnten, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären. • eine Hospitalisierung erfordert oder eine bereits bestehende Hospitalisierung verlängert. Eine Hospitalisierung für weniger als 24 h oder mit dem Ziel, einen i.v. Katheter zur Verabreichung der Prüfpräparate anzulegen, wurde nicht als SUE bewertet. • zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung oder Invalidität führt, d.h. ein Ereignis, das zu einer bedeutsamen Störung der Fähigkeit des Patienten, übliche Lebensfunktionen auszuüben, führt. • eine kongentiale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zieht, • anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wird. Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs sind identifizierte Risiken der ERT und wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung dieser Studie sowohl in der allgemeinen Sicherheitsanalyse als auch gesondert behandlungsspezifischen UE von besonderem Interesse untersucht [70]. Den Prüfpzentren wurde ein Sicherheitsmanagementplan zur Verfügung gestellt, um die Prüfarzte bei der Überwachung, Handhabung, Klassifizierung und Meldung von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs zu unterstützen [70]. IAR sind definiert als UEs, die während der Infusion oder innerhalb eines Tages nach der Infusion auftraten [44, 70]. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden identifiziert über die SMQ „Anaphylactic Reaction

Studie	Operationalisierung
	algorithmic SMQ“ und dem breiten „Angioedema SMQ“ [44]. Die UE wurden durch den Sponsor auf Basis der in den CRFs eingegebenen UE entsprechend MedDRA (Version 15.0) nach SOC und PT kodiert [48]. Erhebungszeitraum SUE wurden ab dem Zeitpunkt erfasst, an dem der Proband die Einverständniserklärung unterzeichnete [70]. Nicht schwerwiegende UE wurden ab Beginn der ersten Infusion bis zum letzten Studienbesuch dokumentiert [70]. Bei jeder Visite wurden die Probanden nach neuen oder anhaltenden unerwünschten Ereignissen seit dem vorherigen Besuch befragt [70]. Bleibt ein nicht schwerwiegendes UE nach Abschluss der Studie ungelöst, nahmen der Prüfer und der medizinische Monitor eine gemeinsame klinische Beurteilung vor, ob eine weitere Beobachtung des UE gerechtfertigt ist [70]. Für Patienten, die an der MOR-005 Studie teilnahmen, wurden die laufenden UE während der MOR-005 verfolgt. Der Berichtszeitraum für SUE endete 30 Tage nach dem letzten Studienbesuch [70]. Bei Patienten, die an der MOR-005 Studie teilnahmen, wurden laufende SUE während der MOR-005 verfolgt. Statistische Analysen Alle UE wurden als „treatment-emergent“ UE betrachtet [70]. Alle Sicherheitsendpunkte, die den Anteil der Patienten darstellen, bei denen irgendeine Art von UE auftritt, wurden als binäre Endpunkte behandelt [48]. Für die Analyse der UE wurde kein statistisches Modell (keine Stratifizierung, keine logistische Regression) verwendet. Die folgenden Statistiken werden post hoc bereitgestellt, um den Kriterien der Nutzenbewertung zu entsprechen: • RR mit einem zweiseitigen 95%-KI • Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt Eine Zusammenfassung (Häufigkeit und Prozentsatz) wird für die folgenden Kategorien präsentiert: • Gesamtrate der UE • Gesamtrate der UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) • Gesamtrate der Therapie-assoziierten UE • Gesamtrate der Therapie-assoziierten UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) • Gesamtrate der SUE • Gesamtrate der Therapie-assoziierten SUE • Gesamtrate der Abbrüche aufgrund von SUE • Gesamtrate der UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs) • Gesamtrate der IARs mit Schweregrad ‚schwer‘ Analysen nach SOC oder nach SOC and PT werden für die folgenden Kategorien präsentiert: • Gesamtrate der UE (mit Inzidenz ≥ 10 % in mind. einem Studienarm) • Gesamtrate der SUE (mit Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) • Gesamtrate der UE mit Schweregrad ‚schwer‘ (mit Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm)
	Abkürzungen: ECHO = Echokardiografie; EKG = Elektrokardiogramm; ERT = enzymersatztherapie; IAR = infusionsbedingte Reaktionen; ICH = International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; iv. = intravenös; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardised MedDRA Queries; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE = unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-46 aufgeführten Faktoren und den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F als niedrig eingeschätzt. Die Gründe für diese Einschätzung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Wie dort angesprochen, könnte die höhere Anzahl von Überempfindlichkeitsreaktionen oder Infusionen, die aufgrund von IAR unterbrochen wurden, zu einer Entblindung einzelner Patienten geführt haben. Allerdings wird unter Berücksichtigung der hohen Qualitätsstandards der Studie nicht vermutet, dass dies - falls zutreffend - einen relevanten Einfluss auf die Berichterstattung von UEs hatte oder die Ergebnisse relevant verzerrt haben könnte.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.6.1 Gesamtraten UE

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation)

MOR-004 Gesamtrate der UE	Placebo (N = 59) n (%)	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58) n (%)	RR [95 % KI] p-Wert^a
Jegliche UEs	57 (96,6 %)	56 (96,6 %)	1,00 [0,93; 1,07] 1,0000
Mild	36 (61,0 %)	28 (48,3 %)	0,79 [0,57; 1,11] 0,1957
Moderat	20 (33,9 %)	26 (44,8 %)	1,32 [0,84; 2,09] 0,2591
Schwer	1 (1,7 %)	2 (3,4 %)	2,03 [0,19; 21,83] 0,6185
Jegliche therapie-assoziierte gesamte UEs ^b	36 (61,0 %)	42 (72,4 %)	1,19 [0,92; 1,54] 0,2402
Schwer	0 (0,0 %)	2 (3,4 %)	5,08 [0,25; 103,7] 0,2436
Jegliche SUEs	2 (3,4 %)	9 (15,5 %)	4,58 [1,03; 20,28] iRR: 0,22 [0,05; 0,97] 0,0293
Therapie-assoziierte SUEs ^b	0 (0,0 %)	2 (3,4 %)	5,08 [0,25; 103,7] 0,2436
Jegliches UE, welches zum Studienabbruch führt	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.b ^c
Jegliches UE, welches zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führt	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.b ^c
Tod	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.b ^c
Jegliche IAR	54 (91,5 %)	52 (89,7 %)	0,98 [0,87; 1,10] 0,7620
Schwer	1 (1,7 %)	2 (3,4 %)	2,03 [0,19; 21,83] 0,6185
Jegliche Überempfindlichkeitsreaktionen ^d	7 (11,9 %)	12 (20,7 %)	1,74 [0,74; 4,12] 0,219
Jegliche anaphylaktische Reaktionen SMQ ^d	1 (1,7 %)	3 (5,2 %)	3,05 [0,33; 28,49] 0,364
Jegliche Angioödeme SMQ ^d	7 (11,9 %)	10 (17,2 %)	1,45 [0,59; 3,56] 0,443

^a berechnet mittels Fisher's Exakt Test

^b „drug related“

^c nicht berechenbar

^d Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) unter Einsatz der Algorithmen „Anaphylaktische Reaktionen“ und „Angioödem“ identifiziert.

Abkürzungen: IAR = Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche; RR = Relatives Risiko; SOC = System Organ Class; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis

Quellen: MOR-004 CSR Tabelle 14.3.1.1.1, 14.3.1.1.2 [44], MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Sowohl in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe als auch in der Placebo Gruppe traten bei nahezu allen Patienten (beide Gruppen 96,6 %) UE auf (siehe Tabelle 4-47). Diese UE wurden bei 42 Patienten (72,4 %) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe als therapie-assoziiert eingeschätzt und bei 36 Patienten (61,0 %) in der Placebo Gruppe (RR 1,19; 95 % KI [0,92; 1,54]; $p = 0,2402$). Die meisten UE (jegliche und jegliche therapie-assoziiert UE) entsprachen dem Schweregrad mild. Schwere UE wurden bei 2 Patienten (3,4 %) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 1 Patienten (1,7 %) in der Placebo Gruppe beobachtet. Im Auftreten der UE wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW und der Behandlung mit Placebo beobachtet (siehe Tabelle 4-47).

Es traten signifikant mehr SUE bei Patienten in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe (9 [15,5 %]), als in der Placebo Gruppe (2 [3,4 %]) auf (iRR 0,22; 95% KI [0,05; 0,97]; $p = 0,0293$). Die SUE in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe wurden allerdings nur bei 2 Patienten (3,4 %) als therapie-assoziiert eingeschätzt. Zudem gab es in beiden Behandlungsgruppen keine UE, welche zu einem Behandlungsabbruch oder einem Studienabbruch führten und es traten keine Todesfälle auf (siehe Tabelle 4-47).

Als UEs von besonderem Interesse galten IARs und Überempfindlichkeitsreaktionen. Insgesamt hatten 52 Patienten (89,7 %) der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe eine IAR und 54 Patienten (91,5 %) in der Placebo Gruppe (RR 0,98; 95 % KI [0,87; 1,10]; $p = 0,7620$). Dabei handelte es sich hauptsächlich um milde IAR. Diese traten bei 50 % der Patienten in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 69,5 % in der Placebo Gruppe auf [44]. Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 12 Patienten (20,7 %) der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 7 Patienten (11,9 %) in der Placebo Gruppe auf (RR 1,74; [0,74; 4,12] $p = 0,219$) (siehe Tabelle 4-47).

4.3.1.3.1.6.2 UE nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in einem Behandlungsarm

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz UEs nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation)

MOR-004 Jegliche UE SOC PT^a	Placebo (N = 59) n (%)	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58) n (%)	RR [95 % KI] p-Wert^b
Patienten mit mind. 1 berichteten UE	57 (96,6 %)	56 (96,6 %)	1,00 [0,93;1,07] 1,000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	39 (66,1 %)	39 (67,2 %)	1,02 [0,79; 1,31] 1,000
Nasopharyngitis	9 (15,3 %)	10 (17,2 %)	1,13 [0,50; 2,58] 0,807
Infektionen der oberen Atemwege	9 (15,3 %)	10 (17,2 %)	1,13 [0,50; 2,58] 0,807
Gastroenteritis	4 (6,8 %)	7 (12,1 %)	1,78 [0,55; 5,76] 0,362
Otitis media	4 (6,8 %)	9 (15,5 %)	2,29 [0,75; 7,02] 0,153
Rhinitis	6 (10,2 %)	5 (8,6 %)	0,85 [0,27; 2,62] 1,000
Pharyngitis	7 (11,9 %)	4 (6,9 %)	0,58 [0,18; 1,88] 0,528
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37 (62,7 %)	38 (65,5 %)	1,04 [0,80; 1,37] 0,848
Fieber	17 (28,8 %)	25 (43,1 %)	1,50 [0,91; 2,46] 0,125
Ermüdung (Fatigue)	15 (25,4 %)	9 (15,5 %)	0,61 [0,29; 1,28] 0,253
Schüttelfrost	1 (1,7 %)	6 (10,3 %)	6,10 [0,76; 49,14] 0,061
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41 (69,5 %)	37 (63,8 %)	0,92 [0,71; 1,19] 0,560
Erbrechen	21 (35,6 %)	26 (44,8 %)	1,26 [0,81; 1,97] 0,349
Übelkeit	12 (20,3 %)	18 (31,0 %)	1,53 [0,81; 2,88] 0,209
Diarrhöe	7 (11,9 %)	12 (20,7 %)	1,74 [0,74; 4,12] 0,219

MOR-004 Jegliche UE SOC PT^a	Placebo (N = 59) n (%)	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58) n (%)	RR [95 % KI] p-Wert^b
Abdominale Schmerzen	5 (8,5 %)	14 (24,1 %)	2,85 [1,10; 7,40] iRR: 0,35 [0,14; 0,91] 0,025
Oberbauchschmerz	5 (8,5 %)	9 (15,5 %)	1,83 [0,65; 5,14] 0,269
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (55,9 %)	35 (60,3 %)	1,08 [0,79; 1,47] 0,709
Husten	21 (35,6 %)	16 (27,6 %)	0,78 [0,45; 1,33] 0,428
Oropharyngealschmerz	7 (11,9 %)	12 (20,7 %)	1,74 [0,74; 4,12] 0,219
Dyspnoe	3 (5,1 %)	7 (12,1 %)	2,37 [0,64; 8,74] 0,204
Erkrankungen des Nervensystems	26 (44,1 %)	31 (53,4 %)	1,21 [0,83; 1,76] 0,357
Kopfschmerzen	21 (35,6 %)	24 (41,4 %)	1,16 [0,73; 1,84] 0,571
Schwindel („dizziness“)	3 (5,1 %)	7 (12,1 %)	2,37 [0,64; 8,74] 0,204
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	30 (50,8 %)	25 (43,1 %)	0,85 [0,58; 1,25] 0,461
Schmerzen in den Extremitäten	9 (15,3 %)	9 (15,5 %)	1,02 [0,43; 2,38] 1,000
Rückenschmerzen	6 (10,2 %)	7 (12,1 %)	1,19 [0,42; 3,32] 0,777
Arthralgie	17 (28,8 %)	10 (17,2 %)	0,60 [0,30; 1,20] 0,188
Herzerkrankungen	19 (32,2 %)	16 (27,6 %)	0,86 [0,49; 1,50] 0,687
Tachykardie	6 (10,2 %)	3 (5,2 %)	0,51 [0,13; 1,94] 0,490
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (23,7 %)	16 (27,6 %)	1,16 [0,63; 2,16] 0,676
Ausschlag	5 (8,5 %)	6 (10,3 %)	1,22 [0,39; 3,78] 0,762

MOR-004 Jegliche UE SOC PT^a	Placebo (N = 59) n (%)	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58) n (%)	RR [95 % KI] p-Wert^b
Untersuchungen	19 (32,2 %)	15 (25,9 %)	0,80 [0,45; 1,42] 0,542
Verminderte Sauerstoffsättigung	6 (10,2 %)	6 (10,3 %)	1,02 [0,35; 2,97] 1,000
Vaskuläre Erkrankungen	13 (22,0 %)	13 (22,4 %)	1,02 [0,52; 2,00] 1,000
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	10 (16,9 %)	9 (15,5 %)	0,92 [0,40; 2,09] 1,000
Augenerkrankungen	5 (8,5 %)	9 (15,5 %)	1,83 [0,65; 5,14] 0,269
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (13,6 %)	8 (13,8 %)	1,02 [0,41; 2,53] 1,000
Chirurgische und medizinische Eingriffe	6 (10,2 %)	5 (8,6 %)	0,85 [0,27; 2,62] 1,000
^a Patienten mit mehr als einem UE innerhalb eines MedDRA PTs wurden nur einmal gezählt. ^b berechnet mittels Fisher's Exakt Test Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; PT = Preferred Term; QW = jede Woche; RR = Relatives Risiko; SOC = System Organ Class; UE = Unerwünschtes Ereignis Quellen: MOR-004 CSR Tabelle 14.3.1.2.1, 14.3.1.2.2 [44], MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]			

Die am häufigsten aufgetretenen UEs sind nach Inzidenz ≥ 10 % in Tabelle 4-48 beschrieben. In den Behandlungsgruppen traten UEs am häufigsten in folgenden SOC's auf (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe vs. Placebo Gruppe): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (67,2 % vs. 66,1 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (65,5 % vs. 62,7 %), gastrointestinale Erkrankungen (63,8 % vs. 69,5 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (60,3 % vs. 55,9 %), Erkrankungen des Nervensystems (53,4 % vs. 44,1 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (43,1 % vs. 50,8 %). Es wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet, die Verteilung der SOC's war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-48).

Am häufigsten PTs (≥ 30 %) waren in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe vs. Placebo Gruppe die PTs Fieber (43,1 % vs. 28,8 %), Erbrechen (44,8 % vs. 35,6 %), Kopfschmerzen (41,4 % vs. 35,6 %) und Husten (27,6 % vs. 35,6 %) berichtet (siehe Tabelle 4-48). Bei nahezu allen PTs wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Lediglich im Auftreten von abdominalen Schmerzen gab es Unterschiede in den Behandlungsgruppen. Während bei 14 Patienten (24,1 %) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe abdominale Schmerzen auftraten waren es 5 Patienten (8,5 %) in der Placebo Gruppe (iRR 0,35; 95% KI [0,14; 0,91]; $p = 0,025$).

4.3.1.3.1.6.3 Schwere UE und SUE nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in einem Behandlungsarm

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz schwerer UEs nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation)

MOR-004 Jegliche schwere UE SOC PT ^a	Placebo (N = 59) n (%)	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58) n (%)	RR [95 % KI] p-Wert ^b
Jegliche schwere UE	1 (1,7 %)	2 (3,4 %)	2,03 [0,19; 21,83] 0,619
^a Patienten mit mehr als einem UE innerhalb eines MedDRA PTs wurden nur einmal mit dem höchsten Schweregrad gezählt. ^b berechnet mittels Fisher's Exakt Test Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; PT = Preferred Term; QW = jede Woche; RR = Relatives Risiko; SOC = System Organ Class; UE = Unerwünschtes Ereignis Quellen: MOR-004 CSR Tabelle 14.3.1.2.4 [44], MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]			

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz SUEs nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation)

MOR-004 Jegliche SUE SOC PT ^a	Placebo (N = 59) n (%)	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58) n (%)	RR [95 % KI] p-Wert ^b
Jegliche SUE	2 (3,4 %)	9 (15,5 %)	4,58 [1,03; 20,28] iRR: 0,22 [0,05; 0,97] 0,029
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0 %)	5 (8,6 %)	11,19 [0,63; 197,8] iRR: 0,09 [0,01; 1,59] 0,027
^a Patienten mit mehr als einem UE innerhalb eines MedDRA PTs wurden nur einmal mit dem höchsten Schweregrad gezählt. ^b p-Wert mittels Fisher's Exakt Test Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; PT = Preferred Term; QW = jede Woche; RR = Relatives Risiko; SOC = System Organ Class; UE = Unerwünschtes Ereignis Quellen: MOR-004 CSR Tabelle 14.3.1.4.2 [44], MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]			

Das Auftreten von UEs mit dem Schweregrad ‚schwer‘ ist in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Schwere UE wurden bei 2 Patienten (3,4 %) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 1 Patienten (1,7 %) in der Placebo Gruppe beobachtet (RR 2,03; 95 % KI [0,19; 21,83], $p = 0,619$) (siehe Tabelle 4-49).

Es traten signifikant mehr SUE bei Patienten in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe (9 [15,5 %]), als in der Placebo Gruppe (2 [3,4 %]) auf (iRR 0,22; 95% KI [0,05; 0,97]; $p = 0,0293$) (siehe Tabelle 4-50). Bei 5 (8,6 %) der 9 Patienten mit SUE aus der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe handelte es sich um die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, diese trat bei 0 Patienten der Placebogruppe auf (iRR 0,09; 95% KI [0,01; 1,59]; 0,027). Dieser signifikante Unterschied ist klinisch nicht relevant (siehe Tabelle 4-50). Die SUE in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe wurden nur bei 2 (3,4 %) der 9 Patienten (15,5 %) als therapie-assoziiert eingeschätzt. Beide therapie-assoziierten SUE in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe wurden innerhalb eines Tages auflöst und führten nicht zu einem Behandlungs- oder Studienabbruch. Werden nur die therapie-assoziierten SUE betrachtet, so ergibt sich hieraus kein statistisch relevanter Unterschied zwischen Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW und Placebo (RR 5,08; 95 % KI: [0,25; 103,7]; $p = 0,2436$) (siehe Tabelle 4-47).

4.3.1.3.1.6.4 IARs

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, IARs aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation)

MOR-004 Jegliche IAR	Placebo (N = 59) n (%)	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 58) n (%)	RR [95 % KI] p-Wert^a
Jegliche IARs ^b	54 (91,5 %)	52 (89,7 %)	0,98 [0,87; 1,10] 0,7620
Schwer	1 (1,7 %)	2 (3,4 %)	2,03 [0,19; 21,83] 0,6185

^a p-Wert mittels Fisher's Exakt Test

^b IARs waren als mit der Verabreichung der Prüfpräparate assoziiert eingestuft, wenn sie nach Beginn der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftraten (unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit den Prüfpräparaten bestand oder nicht).

Abkürzungen: IAR = mit der Infusion assoziierte Reaktionen; i.v. = intravenös; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis

Quellen: MOR-004 CSR Tabelle 14.3.1.1.2 [44], MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Insgesamt hatten 52 Patienten (89,7 %) der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe eine IAR und 54 Patienten (91,5 %) in der Placebo Gruppe (siehe Tabelle 4-51). Dabei handelte es sich hauptsächlich um milde IAR. Milde IAR traten bei 50 % der Patienten in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 69,5 % in der Placebo Gruppe auf. In der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe traten bei 2 Patienten (3,4 %) schwere IAR auf, während in der Placebo Gruppe bei 1 Patienten (1,7 %) schwere IAR (RR 2,03; 95% KI [0,19; 21,83]; p = 0,6185) auftraten (siehe Tabelle 4-51).

Zu einer Unterbrechung der Infusion führten die IARs bei 31,0 % der Patienten der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 13,6 % Patienten in der Placebo Gruppe [44]. Bei 6 Patienten (10,3 %) der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 1 Patient (1,7 %) der Placebo Gruppe wurde die Infusion aufgrund eines IAR abgebrochen [44]. In der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe war bei 13 Patienten (22,4 %) eine medizinische Intervention aufgrund eines IARs erforderlich. Dies war bei keinem Patienten der Placebo Gruppe der Fall. Hier ist zu hervorzuheben, dass es dennoch bei keinem Patienten zu einem permanenten Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines IARs kam [44].

In den Behandlungsgruppen traten UEs am häufigsten in folgenden SOC's auf (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe vs. Placebo Gruppe) [44]: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (56,9 % vs. 44,1 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (55,2 % vs. 49,2 %), Erkrankungen des Nervensystems (48,3 % vs. 27,1 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (39,7 % vs. 28,8 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (34,5 % vs. 32,2 %). Bei 28 Patienten (48,3 %) der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 16 Patienten (27,1 %) der Placebo Gruppe lag eine Erkrankung

des Nervensystems vor. Bis auf die SOC Erkrankungen des Nervensystems wurden keine Unterschiede beobachtet, die Verteilung der SOC's war zwischen den beiden Gruppen insgesamt vergleichbar [44]. Am häufigsten PTs (≥ 30 %) waren in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe vs. Placebo Gruppe die PTs Fieber (36,2 % vs. 18,6 %), Erbrechen (37,9 % vs. 15,3 %) und Kopfschmerzen (48,3 % vs. 27,1 %) [44].

4.3.1.3.1.6.5 Überempfindlichkeitsreaktionen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen nach SMQ mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation)

MOR-004 Jegliche Überempfindlichkeit-UE SMQ PT	Placebo (n = 59) n (%)	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (n = 58) n (%)	RR [95 % KI] p-Wert ^a
Jegliche Überempfindlichkeitsreaktionen^b	7 (11,86%)	12 (20,69%)	1,74 [0,74; 4,12] 0,219
Jegliche anaphylaktische Reaktionen SMQ^b	1 (1,7 %)	3 (5,2 %)	3,05 [0,33; 28,49] 0,364
Jegliche Angioödeme SMQ^b	7 (11,9 %)	10 (17,2 %)	1,45 [0,59; 3,56] 0,443
Urtikaria	0 (0,0 %)	4 (6,9 %)	9,15 [0,50; 166,3] 0,057
Überempfindlichkeit	1 (1,7 %)	3 (5,2 %)	3,05 [0,33; 28,49] 0,364
Hinweis zur Inzidenz: Patienten, die mehr als ein UE innerhalb eines MedDRA PT entwickelten, wurden nur einmal gezählt.			
^a p-Wert mittels Fisher's Exakt Test			
^b Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) unter Einsatz der Algorithmen „Anaphylaktische Reaktionen“ und „Angioödem“ identifiziert.			
^c Die UEs wurden von den Prüfarzten als möglicherweise oder wahrscheinlich mit den Prüfpräparaten assoziiert klassifiziert.			
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; PT = Preferred Term; QW = jede Woche; RR = Relatives Risiko; SMQ = Standardized MedDRA Query; UE = Unerwünschtes Ereignis			
Quellen: MOR-004 CSR Tabelle 14.3.1.6.8, 14.3.1.6.9 [44], MOR-004 Zusatzanalysen [134]			

In Tabelle 4-52 wird das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen dargestellt. Insgesamt wurden dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 12 Patienten (20,7 %) der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 7 Patienten (11,9 %) in der Placebo Gruppe auf (RR 1,74; [0,74; 4,12] p = 0,219). Davon traten bei 5,2 % der Patienten in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe anaphylaktische Reaktionen nach SMQ und bei 17,2 % Angioödeme nach

SMQ auf. In der Placebo Gruppe traten bei 1,7 % der Patienten anaphylaktische Reaktionen nach SMQ und bei 11,9 % der Patienten Angioödeme nach SMQ auf (Tabelle 4-52).

4.3.1.3.1.6.6 Diskussion der Sicherheit

Die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) entsprachen den für ERT bekannten Reaktionen. Die am häufigsten berichteten schweren UEs und SUEs stellen die Symptomatik der zugrundeliegenden MPS IVA Erkrankung dar (z. B. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Deformität des Knies) und sind nicht auf die Behandlung mit Elosulfase alfa zurückzuführen.

Dies wird auch durch das vergleichbare Auftreten der UEs und IARs in der Placebo Gruppe deutlich. Insgesamt wurden nahezu keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen identifiziert. Unter Behandlung mit Elosulfase alfa traten lediglich vermehrt SUE auf, diese waren allerdings nur zu einem geringen Anteil therapie-assoziiert und führten weder zu einem Behandlungsabbruch, noch zu einem Abbruch der Studie.

Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für ERTs bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist die Verträglichkeit von Elosulfase alfa als akzeptabel zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen.

In den periodischen Nutzen-Risiko Evaluationen, die halbjährlich an die EMA gesendet werden, werden Sicherheitsdaten zu Elosulfase alfa aus dem gesamten klinischen Studienprogramm, dem Register und aus spontanen Nebenwirkungsmeldungen zusammengetragen und hinsichtlich des Nutzen-Risiko Verhältnisses bewertet [135]. In Anbetracht des progressiven Verlaufs der MPS IVA, den Prognosen für die Patienten, der Heterogenität des Krankheitsbildes, dem Alter und meist irreversiblen chronischen Effekten, die durch die langfristige Ansammlung von KS und Chondroitin-6-Sulfat hervorgerufen werden, demonstrieren die beobachteten Verbesserungen unter Elosulfase alfa einen klinisch relevanten Unterschied für Patienten mit MPS IVA. Seit der Zulassung von Elosulfase alfa 2014 sind keine neuen Sicherheitssignale oder Nebenwirkungen gemeldet worden. Dementsprechend liegt für die Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa weiterhin ein positives Nutzen-Risiko Verhältnis vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in 4.3.1.2.1 behandelt und ist grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-53 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004)

Endpunkt Studie	6MWT- Kategorie zu Baseline	Altersgruppe zu Baseline	Geschlecht	Ethnische Herkunft	Region
Ausdauer (6MWT)					
MOR-004	○	○	○	○	○
Respiratorische Funktion (FEV1)					
MOR-004	○	○	○	○	○
uKS^a					
MOR-004	●○	●○	●○	●○	●○
Antropometrische Messungen					
MOR-004	○	○	○	○	○
MPS HAQ Gesamtscore					
MOR-004	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse					
MOR-004	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt ^a Die Subgruppenanalysen waren a priori geplant. Um den Kriterien des IQWiG zu entsprechen wurden post hoc Interaktionstests hinzugefügt. Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; uKS = Normalisiertes Keratansulfat im Urin; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-54 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004)

Endpunkt Studie	6MWT-Kategorie zu Baseline	Altersgruppe zu Baseline	Geschlecht	Ethnische Herkunft	Region
Ausdauer (6MWT) – Responder Verbesserung					
MOR-004	p=0,0562	p=0,2898	p=0,7758	p=0,4827	p=0,0911
Ausdauer (6MWT) – Responder Verschlechterung					
MOR-004	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	p=0,3216	n.b. ^a
Respiratorische Funktion (FEV1) – Veränderung zu Baseline					
MOR-004	p=0,5852	p=0,3123	p=0,6077	p=0,1693	p=0,7600
uKS – Veränderung zu Baseline					
MOR-004	p=0,1810	p=0,2490	p=0,4962	p=0,4891	p=0,1519
Anthropometrische Messungen – Veränderung zu Baseline (z-Score Stehhöhe; jüngere Patienten)					
MOR-004	n.b. ^b	p=0,2137	p=0,2887	p=0,4207	p=0,3558
Anthropometrische Messungen – Veränderung zu Baseline (z-Score Gewicht; jüngere Patienten)					
MOR-004	n.b. ^b	p=0,6398	p=0,8871	p=0,2467	p=0,5510
MPS HAQ Domäne Eigenständigkeit – Responder Verbesserung					
MOR-004	p=0,1495	p=0,0452	p=0,7531	p=0,9846	n.b. ^a
MPS HAQ Domäne Mobilität – Responder Verbesserung					
MOR-004	p=0,7906	p=0,4028	p=0,2779	p=0,5256	p=0,8682
MPS HAQ Domäne Betreuungsbedarf – Responder Verbesserung					
MOR-004	p=0,3052	p=0,7670	p=0,9055	p=0,7038	n.b. ^a
MPS HAQ Domäne Eigenständigkeit – Responder Verschlechterung					
MOR-004	p=0,1903	n.b. ^a	n.b. ^a	p=0,7328	n.b. ^a
MPS HAQ Domäne Mobilität – Responder Verschlechterung					
MOR-004	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a
MPS HAQ Domäne Betreuungsbedarf – Responder Verschlechterung					
MOR-004	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a
Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE					
MOR-004	p=0,2468	p=0,2783	p=0,2354	n.b. ^c	p=0,2049
Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach SOC und PT – PT Abdominale Schmerzen					
MOR-004	p=0,0322	p=0,0234	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a
Unerwünschte Ereignisse – UE nach Schweregrad: schwer					
MOR-004	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a
Unerwünschte Ereignisse – Jegliche SUE					
MOR-004	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a

Endpunkt Studie	6MWT-Kategorie zu Baseline	Altersgruppe zu Baseline	Geschlecht	Ethnische Herkunft	Region
Unerwünschte Ereignisse – Jegliches UE, welches zum Studienabbruch führt					
MOR-004	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a
Unerwünschte Ereignisse – Jegliche IAR					
MOR-004	p=0,3418	p=0,6978	p=0,5949	p=0,2747	p=0,4979
Unerwünschte Ereignisse – Jegliche Überempfindlichkeitsreaktionen					
MOR-004	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a	n.b. ^a
Der p-Wert wird anhand des Breslow-Day-Tests auf Homogenität der Untergruppen berechnet. ^a Interaktionstest wurde nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten ^b Interaktionstest wurde nicht berichtet, da mindestens eine der Behandlungsgruppen aus weniger als 10 Patienten besteht. ^c Interaktionstest wurde nicht berechnet, da bei 100 % der Patienten aller Behandlungsarme einer Subgruppe ein Event auftrat. Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IAR = mit der Infusion assoziierte Reaktionen; UE = Unerwünschte Ereignisse; uKS = Normalisiertes Keratansulfat im Urin; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quellen: MOR-004 Zusatzanalysen [134]					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen mit signifikanten Interaktionsterm

Dargestellt werden nur die Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm (vgl. Tabelle 4-54). Alle weiteren, statistisch nicht signifikanten Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G Tabelle 4-169 bis Tabelle 4-187 dargestellt.

Tabelle 4-55: Patienten mit Verbesserung der Domäne Eigenständigkeit des MPS HAQ um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline – Subgruppenanalyse nach Altersgruppe zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004 Altersgruppe zu Baseline		n	Responder n (%)	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert^a Elosulfase alfa vs. Placebo
Alter 5 – 11 Jahre	Placebo	30	11 (36,7%)	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	32	12 (37,5%)	1,023 [0,534; 1,957]	0,9463
Alter 12 – 18 Jahre	Placebo	15	9 (60,0%)	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	16	7 (43,8%)	0,729 [0,365; 1,457]	0,3734
Alter ≥ 19 Jahre	Placebo	14	1 (7,1%)	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	10	5 (50,0%)	0,1429 ^b [0,020; 1,043]	0,0193
^a p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach 6MWT-Kategorie zu Baseline ^b inverses relatives Risiko (iRR) Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; KI = Konfidenzintervall, MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; QW = jede Woche Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]					

Für die Subgruppe Altersgruppe zu Baseline ≥ 19 Jahre liegt ein signifikanter Interaktionstest vor. Dabei handelt es sich um die Responderanalyse der Patienten mit Verbesserung in der Domäne Eigenständigkeit des MPS HAQ um ≥ 15 % der Skalenspannweite. Signifikant (aber klinisch nicht relevant) mehr Patienten der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe (5; 50 %) zeigen eine Verbesserung im Vergleich zu Patienten in der Placebo Gruppe (1; 7,1 %) (iRR 0,1429; 95 % KI [0,020; 1,043]; p = 0,0193).

Die Domäne Eigenständigkeit bildet folgende Bereiche des täglichen Lebens ab: Essen/Trinken (7 Items #1-7), Anziehen (9 Items #8-16), Baden (3 Items #17-19), Körperpflege (2 Items #20-21), Zähneputzen (2 Items #22-23), Toilettengang (4 Items #24-27) [70]. Die Funktionsfähigkeit im Alltag 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 [55, 60]. Entsprechend sind die Patienten in der Subgruppe ≥ 19 Jahre in der Regel bereits stärker betroffen als jüngere Patienten, weshalb sich eine Verbesserung in der Domäne Eigenständigkeit in dieser Altersgruppe möglicherweise früher messbar auswirkt.

Tabelle 4-56: Patienten mit dem PT Abdominale Schmerzen – Subgruppenanalyse nach Altersgruppe zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation)

MOR-004 Altersgruppe zu Baseline		n	Ereignis n (%)	Relatives Risiko^a [95 % KI]	p-Wert^b Elosulfase alfa vs. Placebo
Alter 5 – 11 Jahre	Placebo	30	1 (3,3%)	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	32	11 (34,4%)	10,31 [1,42;75,11]	0,003
Alter 12 – 18 Jahre	Placebo	15	2 (13,3%)	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	16	3 (18,8%)	1,41 [0,27;7,28]	1,000
Alter ≥ 19 Jahre	Placebo	14	2 (14,3%)	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	10	0	0,27 [0,01;5,13]	0,493
^a Nicht-stratifiziertes relatives Risiko. ^b Exakter Test nach Fisher Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, QW = jede Woche Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]					

Tabelle 4-57: Patienten mit dem PT Abdominale Schmerzen – Subgruppenanalyse nach 6MWT-Kategorie zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 Sicherheitspopulation)

MOR-004 Altersgruppe zu Baseline		n	Ereignis n (%)	Relatives Risiko^a [95 % KI]	p-Wert^b Elosulfase alfa vs. Placebo
≤ 200 Meter	Placebo	30	4 (17,4%)	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	32	4 (17,4%)	1,00 [0,28;3,52]	1,000
> 200 Meter	Placebo	15	1 (2,8%)	-	-
	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	16	10 (28,6%)	10,29 [1,39;76,18]	0,003
^a Nicht-stratifiziertes relatives Risiko. ^b Exakter Test nach Fisher Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, QW = jede Woche Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]					

Für die jeglichen UE nach SOC und PT liegen für den PT Abdominale Schmerzen signifikante Interaktionstests für die Altersgruppe und die 6MWT-Kategorie zu Baseline vor. Dabei sind unter Behandlung mit Elosulfase alfa jeweils jüngere Patienten (siehe Tabelle 4-56) und Patienten mit einer höheren Ausdauer zu Baseline (siehe Tabelle 4-57) signifikant häufiger von dem PT Abdominale Schmerzen betroffen. Dabei ist der bei den 6MWT-Kategorien beobachtete Effekt wahrscheinlich sekundär durch den Effekt der Altersgruppe bedingt. Dies liegt darin begründet, dass jüngere Patienten in der Regel noch nicht so stark betroffen sind wie ältere Patienten und dementsprechend eine bessere Gehfähigkeit und Ausdauer aufweisen.

Die abdominalen Schmerzen waren in der Gesamtpopulation im Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Behandlungsarm bei 12 (20,7 %) Patienten vom Schweregrad „mild“ und bei 2 (3,4 %) Patienten vom Schweregrad „moderat“ [44]. In der Placebo-Gruppen waren die UEs des PT abdominale Schmerzen bei allen 5 (8,5 %) Patienten mild [44]. Bauchschmerzen gehören zu den bekannten Nebenwirkungen von Elosulfase alfa [1]. Sie stellen somit kein neues Sicherheitsrisiko dar.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Die folgende Tabelle 4-58 enthält die Liste der eingeschlossenen Studien der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zugehörigen Quellen.

Tabelle 4-58: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienunterlagen	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen
MOR-004	Studienprotokoll [70] SAP [48] CSR [44] Zusatzanalysen 2025 [134]	ClinicalTrials.gov: NCT01275066 [128] EU-CTR / ICTRP: 2010-020198-18 [129, 130] OMON (via ICTRP): NL-OMON36522 [131]	Publikationen: Hendriksz 2014 [54] Lee 2022 [122] Schweighardt 2015 [123] Hendriksz 2015 [124] CENTRAL Einträge zu Studienregistern: NCT01275066 [125] EU-CTR / ICTRP 2010-020198-18 [127] NL-OMON36522 [126] Vorherige Nutzenbewertungsverfahren: Vorgangsnummer 2014-06-01-D-114 [22, 40, 41] Vorgangsnummer 2017-09-15-D-320 [23, 42, 43]
Abkürzungen: CSR = Klinischer Studienbericht; EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; OMON = Overview of Medical Research in the Netherlands; SAP = statistischer Analyseplan			

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
						Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-68: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studien zu Elosulfase alfa					
MOR-002	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Elosulfase alfa 0,1 mg/kg/QW (Woche 1 – 12) 1,0 mg/kg/QW (Woche 13 – 24) 2,0 mg/kg/QW (Woche 25 – 36) 1,0 mg/kg/QW (ab Woche 37)
MOR-100 (Extension von MOR-002)	ja	ja	abgeschlossen	72 Wochen	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW
MOR-004	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. 2,0 mg/kg/QOW vs. Placebo
MOR-005 (Extension von MOR-004)	ja	ja	abgeschlossen	120 Wochen	Teil 1: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. 2,0 mg/kg/QOW Teil 2: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW
MOR-006	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 144 Wochen	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW
MOR-007	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 208 Wochen	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW
MOR-008	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 196 Wochen	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. 4,0 mg/kg/QOW
MOR-AUS (110- 502)	nein	ja	abgeschlossen	49 Wochen + Early Access Programm	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW
110-503	nein	ja	abgeschlossen	Early Access Programm	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW
MARS (110-504)	ja	ja	abgeschlossen ^a	10 Jahre (Register)	Elosulfase alfa und ERT-naive Patienten

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studien zu BSC					
MOR-001	nein	ja	abgeschlossen	104 Wochen	BSC
^a Finale Auswertung ausstehend. Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; ERT = Enzyersatztherapie; QOW = jede zweite Woche; QW = wöchentlich					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-68 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Stand zum 06.02.2025 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Anmerkung: Um für die Beantwortung der Fragestellung dieses Dossiers geeignet zu sein, muss ein indirekter Vergleich der Studien zu Elosulfase alfa mit den Studien zu BSC durchgeführt werden. Daher müssen die Studien zu Elosulfase alfa und zur BSC, die in Studie MOR-001 zum natürlichen Verlauf abgebildet wird, kompatibel sein. Studien, die zwar formal den Einschlusskriterien entsprechen, aber sich aus anderen Gründen nicht für einen indirekten Vergleich eignen, werden ausgeschlossen.

Tabelle 4-69: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MOR-002	MOR-002 war eine Phase 1/2, multizentrische, offene Dosisfindungsstudie über 72 Wochen mit einer Verlängerungsstudie (MOR-100) über 192 Wochen bei n = 20 Patienten mit MPS IVA [136]. Die Patienten dieser Studie sind ebenfalls Teil des MARS-Registers. Das primäre Ziel der Studie war die Erfassung der Sicherheit von Patienten mit MPS IVA, die Elosulfase alfa in wöchentlichen Infusionen mit steigenden Dosen erhielten [136]. Elosulfase alfa wurde wöchentlich verabreicht und die Dosis wurde über drei konsekutive 12-Wochen-Intervalle erhöht (Woche 1-12: 0,1 mg/kg/QW; Woche 13-24: 1,0 mg/kg/QW; Woche 25 – 36: 2,0 mg/kg/QW) [136]. Anschließend erfolgte ab Woche 37 eine Behandlung mit 1,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa [136]. Die Dosierung während den Wochen 1 – 24 und ab Woche 37 entspricht nicht der zugelassenen Dosierung von 2,0 mg/kg/QW [1]. Die Studie ist daher nicht zur Beantwortung der Fragestellung dieses Dossiers geeignet.
MOR-100 (Extension von MOR-002)	MOR-100 war die Verlängerungsstudie von MOR-002 [136]. Das primäre Ziel der Studie war die Erfassung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von wöchentlichen Infusionen mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa bei Patienten mit MPS IVA. Geplant waren bis zu 100 Patienten mit MPS IVA, die zuvor an jeglicher Biomarin-gesponsorten Studie teilgenommen haben (außer MOR-004). Diese Patienten sollten in Erwartung weiterer Studien in die Studie MOR-100 Studie überführt werden. Von den geplanten 100 Patienten, wurden jedoch nur 17 von ursprünglich 20 Patienten aus der MOR-002 Studie (zwischen Woche 72 und 84) in die Studie MOR-100 übernommen [136]. Da die Patienten während der ersten 24 Wochen sowie ab Woche 37 der Studie MOR-002 eine nicht zugelassene Dosierung von Elosulfase alfa erhielten [136], wird ein Vergleich des 2,0 mg/kg/QW Zeitraums weder mit Baseline der Studie MOR-002 (entsprechend dem letzter Wert vor Behandlungsbeginn) noch mit Baseline der Studie MOR-100 (entsprechend Woche 72 bis 84 mit einer nicht zugelassenen Dosierung) nicht als adäquat für die Beantwortung der Fragestellung dieses Dossiers angesehen.
MOR-006	Die Studie MOR-006 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW über 144 Wochen in einer Patienten Population mit eingeschränkter Gehfähigkeit (≤ 30 m im 6MWT) (n = 13) [84]. Die Hauptendpunkte waren ein funktionaler Geschicklichkeitstest, ein Griffstärketest und ein 25-Fuß-Gehtest [84]. Diese Endpunkte der Studie MOR-006 wurden in der MOR-001 Studie zum historischen Verlauf nicht erfasst [8, 25]. Darüber hinaus führt der selektive Einschluss von Patienten mit eingeschränkter Gehfähigkeit in Studie MOR-006 zu einer unterschiedlichen Studienpopulation, die in Hinblick auf die Krankheitsschwere nicht mit der Population aus der MOR-001 Studie zum natürlichen Verlauf vergleichbar ist. Aus diesem Grund wird die Studie MOR-006 nicht in das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MOR-008	Die Studie MOR-008 wurde bei Patienten mit MPS IVA ≥ 7 Jahren (n = 25) durchgeführt, um den Effekt zweier Wirkstärken von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW, n = 15 und 4,0 mg/kg/QW, n = 10) über 196 Wochen (Sicherheit) und 24 bzw. 52 Wochen (Ausdauer) mit einer optionalen Verlängerungsphase von 166 Wochen zu bewerten [137, 138]. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der 6MWT, 3MSCT, MVV und FVC [137, 139]. Das Hauptziel der Studie war die Bewertung der Langzeitsicherheit [137]. Eine große Anzahl an sekundären und tertiären Endpunkten begünstigt Zufallsbefunde, wodurch keine gesicherten Aussagen aus dieser Studie gezogen werden können [140]. Hinzu kommt, dass die Einschlusskriterien definiert wurden, um eine Studienpopulation zu rekrutieren, die gesund genug war, um den CPET, Tests zur Muskelstärke und andere Wirksamkeitsmessungen durchführen zu können [137]. Dies resultierte in einer Studienpopulation, die vergleichsweise gesünder war als die Studienpopulationen in der Studie MOR-001. So ergaben die Baseline Messungen des 6MWT in der Studie MOR-008 im Schnitt im Mittel (SD) 372,2 (80,6) Meter [137], gegenüber 212,6 (152,2) Metern in Studie MOR-001 [8]. Insgesamt eignet sich die Studie MOR-008 wegen der geringen Fallzahl und der unterschiedlichen Studienpopulation nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung (MOR-001) zu.
MOR-AUS (110-502)	Bei MOR-AUS handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase 3b-Studie zu Elosulfase alfa in der Dosierung 2,0 mg/kg/Woche bei n = 13 australischen Patienten [141]. Die initiale Phase der Studie betrug 49 Wochen und anschließend wurde den Patienten im Rahmen eines Expanded Access Programms bis zur Marktzulassung weiterhin Zugang zu Elosulfase alfa gewährt [141]. Primärer Endpunkt war die Sicherheit der Elosulfase alfa Behandlung [141]. Als sekundäre Endpunkte wurden 6MWT, 3MSCT, FEV1, FIVC, MVV, uKS, anthropometrische Messungen, die Lebensqualität und Schmerzen erhoben [141]. Messungen zur Ausdauer wurden nur bei Patienten im Alter ≥ 5 Jahren durchgeführt und liegen für n = 9 (69 %) der Patienten vor [141]. Messungen der Lungenfunktion liegen für n = 7 (54 %) der Patienten vor [141]. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und der geringen Anzahl an Patienten mit Messwerten zu den Wirksamkeitsendpunkten wird die Studie MOR-AUS nicht in das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung aufgenommen.
110-503	Bei Studie 110-503 handelt es sich um ein Expanded Access Programm, um Patienten in den USA bis zur Marktzulassung weiterhin Zugang zu Elosulfase alfa gewähren. Die Erhebung von Daten zu patientenrelevanten Endpunkten war nicht vorgesehen. Daher wird die Studie nicht dargestellt.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MARS (110-504)	MARS ist ein globales post-Marketing Register für MPS IVA Patienten, das auf Veranlassung der EMA aufgesetzt wurde, um die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Elosulfase alfa und die medizinische Geschichte von Patienten mit MPS IVA über bis zu 10 Jahre zu beobachten. Die Behandlung mit Elosulfase alfa ist keine Voraussetzung für die Aufnahme in das Register. Zum Datenschnitt Februar 2023 wurden 355 Patienten mit Elosulfase alfa Behandlung und 64 Patienten ohne Elosulfase alfa Behandlung (= ERT-naive Patienten) eingeschlossen [142]. Die Patientencharakteristika der mit Elosulfase alfa behandelten Patienten und der ERT-naiven Patienten unterscheiden sich jedoch, wobei die ERT-naiven Patienten tendenziell älter und stärker betroffen waren als die mit Elosulfase alfa behandelten Patienten (mittleres (SD) Alter bei Studieneinschluss: 16,2 (13,18) Jahre für die mit Elosulfase alfa behandelten Patienten vs. 20,7 (12,98) Jahre für die ERT-naiven Patienten; mittlere (SD) Gehstrecke im 6MWT zu Baseline: 225,8 (168,35) m für die mit Elosulfase alfa behandelten Patienten vs. 145,5 (173,58) m für die ERT-naiven Patienten) [142]. Daher ist ein Vergleich der mit Elosulfase alfa behandelten MARS-Patienten mit den ERT-naiven MARS-Patienten zur Beantwortung der Fragestellung dieses Dossiers nicht geeignet. Aus dem gleichen Grund sind die ERT-naiven MARS-Patienten für einen indirekten Vergleich mit Studie MOR-004/MOR-005 ebenfalls nicht geeignet. Für die behandelten MARS-Patienten liegen unzureichende Daten vor, sodass sich diese nicht für einen Vergleich mit MOR-001 eignen [142]. Das Register eignet sich nicht, um den Zusatznutzen von Elosulfase alfa gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung zu quantifizieren.
Abkürzungen: 3MSCT = 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT = 6-Minuten-Gehstest; CPET = kardiopulmonaler Belastungstest; ERT = Enzymersatztherapie; FIVC = Forcierte Vitalkapazität der Einatmung; FVC = Forcierte Vitalkapazität; MPS HAQ = Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire; MVV = Atemgrenzwert; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung; uKS = Keratansulfat im Urin	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Ergebnisse der bibliografische Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 06. Februar 2025 durchgeführt und ergab insgesamt $n = 2.668$ Treffer, davon $n = 498$ Treffer in MEDLINE, $n = 2048$ Treffer in Embase und $n = 122$ Treffer in Cochrane (Abbildung 4-6). Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 504$) verblieben insgesamt $n = 2.164$ Treffer, die im Titel/Abstract von zwei unabhängigen Prüfern anhand vorab definierter Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-6) gescreent wurden. Davon wurden $n = 1.737$ im Titel/Abstract Screening als nicht relevant eingeschätzt. Die verbleibenden $n = 427$ Treffer wurden im Volltext gescreent. Insgesamt wurden $n = 407$ der im Volltext gesichteten Treffer als nicht relevant eingeschätzt (siehe Anhang 4-C Tabelle 4-159) und $n = 20$ Treffer zu $n = 8$ Studien wurden eingeschlossen.

Die eingeschlossenen Treffer wurden auf ihre Eignung für einen indirekten Vergleich analysiert (Tabelle 4-70). Um für die Beantwortung der Fragestellung dieses Dossiers geeignet zu sein, muss ein indirekter Vergleich der Studien zu Elosulfase alfa mit den Studien zu BSC durchgeführt werden. Daher müssen die Studien zu Elosulfase alfa und zur BSC, die in Studie MOR-001 zum natürlichen Verlauf abgebildet wird, kompatibel sein. Studien, die zwar formal den Einschlusskriterien entsprechen, aber sich aus anderen Gründen nicht für einen indirekten Vergleich eignen, werden ausgeschlossen.

Es verbleiben die Studien MOR-005 [83, 85, 119, 122, 143-146] und MOR-007 [32] zu Elosulfase alfa und die Studie MOR-001 [8, 25] zum historischen Verlauf mit BSC, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Für den indirekten Vergleich der Studien MOR-005 vs. MOR-001 wird ein Propensity Score Matching unter Berücksichtigung der identifizierten Confounder (siehe Abschnitt 4.2.5.6) durchgeführt. Für den indirekten Vergleich der Studie MOR-007 vs. MOR-001 wird aufgrund der geringen Stichprobengröße auf ein Matching verzichtet. Ein Poolen der MOR-005 und MOR-007 Studienpopulationen wird zudem als nicht angemessen erachtet, da sich die Studienpopulationen unterscheiden (Alter ≥ 5 Jahre in MOR-005 und < 5 Jahre in MOR-007) [32, 83, 85, 119, 122, 143-146]. Der naive indirekte Vergleich von MOR-007 vs. MOR-001 wird supportiv dargestellt.

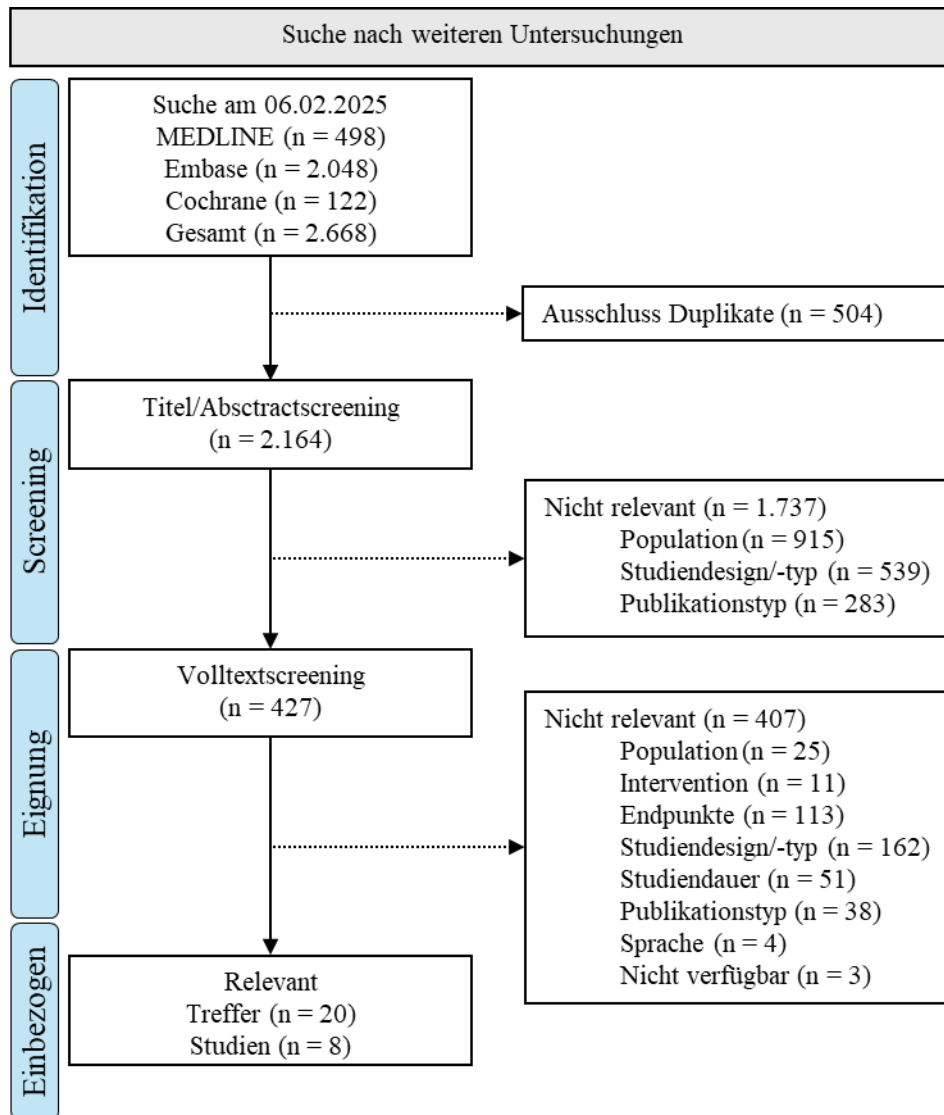


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-70: Eignung der Studien aus der bibliografischen Recherche für einen indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen

Studie	Treffer der bibliograf. Recherche	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Geeignete Studien zu Elosulfase alfa		
MOR-005	8 Treffer [83, 85, 119, 122, 143-146]	Die Studie wird für den indirekten Vergleich berücksichtigt.
MOR-007	1 Treffer [32]	Die Studie wird für den indirekten Vergleich berücksichtigt.
Geeignete Studien zu Best-Supportive-Care		
MOR-001	2 Treffer [8, 25]	Die Studie wird für den indirekten Vergleich berücksichtigt.
Nicht geeignete Studien		
MOR-006	1 Treffer [84]	Die Studie MOR-006 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW über 144 Wochen in einer Patienten Population mit eingeschränkter Gehfähigkeit (≤ 30 m im 6MWT) (n = 13) [84]. Die Hauptendpunkte waren ein funktionaler Geschicklichkeitstest, ein Griffstärketest und ein 25-Fuß-Gehtest [84]. Diese Endpunkte der Studie MOR-006 wurden in der MOR-001 Studie zum historischen Verlauf nicht erfasst [8, 25]. Darüber hinaus führt der selektive Einschluss von Patienten mit eingeschränkter Gehfähigkeit in Studie MOR-006 zu einer unterschiedlichen Studienpopulation, die in Hinblick auf die Krankheitsschwere nicht mit der Population aus der MOR-001 Studie zum natürlichen Verlauf vergleichbar ist. Aus diesem Grund wird die Studie MOR-006 nicht in das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung aufgenommen.
MOR-008	5 Treffer [137-139, 147, 148]	Die Studie MOR-008 wurde bei Patienten mit MPS IVA ≥ 7 Jahren (n = 25) durchgeführt, um den Effekt zweier Wirkstärken von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW, n = 15 und 4,0 mg/kg/QW, n = 10) über 196 Wochen (Sicherheit) und 24 bzw. 52 Wochen (Ausdauer) mit einer optionalen Verlängerungsphase von 166 Wochen zu bewerten [137, 138]. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der 6MWT, 3MSCT, MVV und FVC [137, 139]. Das Hauptziel der Studie war die Bewertung der Langzeitsicherheit [137]. Eine große Anzahl an sekundären und tertiären Endpunkten begünstigt Zufallsbefunde, wodurch keine gesicherten Aussagen aus dieser Studie gezogen werden können [140]. Hinzu kommt, dass die Einschlusskriterien definiert wurden, um eine Studienpopulation zu rekrutieren, die gesund genug war, um den CPET, Tests zur Muskelstärke und andere Wirksamkeitsmessungen durchführen zu können [137]. Dies resultierte in einer Studienpopulation, die vergleichsweise gesünder war als die Studienpopulationen in der Studie MOR-001. So ergaben die Baseline Messungen des 6MWT in der Studie MOR-008 im Schnitt im Mittel (SD) 372,2 (80,6) Meter [137], gegenüber 212,6 (152,2) Metern in Studie MOR-001 [8]. Insgesamt eignet sich die Studie MOR-008 wegen der geringen Fallzahl und der unterschiedlichen Studienpopulation nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung (MOR-001) zu.

Studie	Treffer der bibliograf. Recherche	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MOR-AUS (110-502)	1 Treffer [141]	Bei MOR-AUS handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase 3b-Studie zu Elosulfase alfa in der Dosierung 2,0 mg/kg/Woche bei n = 13 australischen Patienten [141]. Die initiale Phase der Studie betrug 49 Wochen und anschließend wurde den Patienten im Rahmen eines Expanded Access Programms bis zur Marktzulassung weiterhin Zugang zu Elosulfase alfa gewährt [141]. Primärer Endpunkt war die Sicherheit der Elosulfase alfa Behandlung [141]. Als sekundäre Endpunkte wurden 6MWT, 3MSCT, FEV1, FIVC, MVV, uKS, anthropometrische Messungen, die Lebensqualität und Schmerzen erhoben [141]. Messungen zur Ausdauer wurden nur bei Patienten im Alter ≥ 5 Jahren durchgeführt und liegen für n = 9 (69 %) der Patienten vor [141]. Messungen der Lungenfunktion liegen für n = 7 (54 %) der Patienten vor [141]. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und der geringen Anzahl an Patienten mit Messwerten zu den Wirksamkeitsendpunkten wird die Studie MOR-AUS nicht in das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung aufgenommen.
MARS (110-504)	1 Treffer [11]	MARS ist ein globales post-Marketing Register für MPS IVA Patienten, das auf Veranlassung der EMA aufgesetzt wurde, um die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Elosulfase alfa und die medizinische Geschichte von Patienten mit MPS IVA über bis zu 10 Jahre zu beobachten. Die Behandlung mit Elosulfase alfa ist keine Voraussetzung für die Aufnahme in das Register. Zum Datenschnitt Februar 2023 wurden 355 Patienten mit Elosulfase alfa Behandlung und 64 Patienten ohne Elosulfase alfa Behandlung (= ERT-naive Patienten) eingeschlossen [142]. Die Patientencharakteristika der mit Elosulfase alfa behandelten Patienten und der ERT-naiven Patienten unterscheiden sich jedoch, wobei die ERT-naiven Patienten tendenziell älter und stärker betroffen waren als die mit Elosulfase alfa behandelten Patienten (mittleres (SD) Alter bei Studieneinschluss: 16,2 (13,18) Jahre für die mit Elosulfase alfa behandelten Patienten vs. 20,7 (12,98) Jahre für die ERT-naiven Patienten; mittlere (SD) Gehstrecke im 6MWT zu Baseline: 225,8 (168,35) m für die mit Elosulfase alfa behandelten Patienten vs. 145,5 (173,58) m für die ERT-naiven Patienten) [142]. Daher ist ein Vergleich der mit Elosulfase alfa behandelten MARS-Patienten mit den ERT-naiven MARS-Patienten zur Beantwortung der Fragestellung dieses Dossiers nicht geeignet. Aus dem gleichen Grund sind die ERT-naiven MARS-Patienten für einen indirekten Vergleich mit Studie MOR-004/MOR-005 ebenfalls nicht geeignet. Für die behandelten MARS-Patienten liegen unzureichende Daten vor, sodass sich diese nicht für einen Vergleich mit MOR-001 eignen [142]. Das Register eignet sich nicht, um den Zusatznutzen von Elosulfase alfa gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung zu quantifizieren.

Studie	Treffer der bibliograf. Recherche	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MAA in UK	1 Treffer [10]	Es handelt es sich um ein Managed Access Agreement in England für MPS IVA-Patienten, die mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa behandelt werden [10]. Wirksamkeitsendpunkte, die in der Studie erhoben wurden, beinhalten u. a. den 6MWT, uKS, FEV1, MPS HAQ und Schmerzen [10]. Insgesamt wurden n = 66 Patienten eingeschlossen, von denen n = 55 (83%) in die Auswertung eingingen [10]. Von den n = 55 ausgewerteten Patienten begannen n = 29 Patienten die Behandlung mit Elosulfase alfa zu Beginn des Managed Access Programms und n = 26 Patienten begannen die Behandlung mit Elosulfase alfa in klinischen Studien (Ex-Trial Patienten) [10]. Es finden sich keine Angaben dazu, aus welcher klinischen Studie die Patienten ursprünglich stammten, allerdings waren mind. n = 9 Patienten zuvor Teil der Studie MOR-002 [10], welche ein Dosierungsschema verwendete, das nicht der Fachinformation entspricht [1]. Aufgrund der Unsicherheiten bei der initialen Dosierung der Ex-Trial Patienten ist diese Ex-Trial Population nicht zur Beantwortung der Nutzenbewertung geeignet. Auch diejenigen Patienten, die im Rahmen des Managed Access Programms mit einer Behandlung begannen, sind aufgrund fehlender Daten nicht für einen indirekten Vergleich geeignet [18]. Das Managed Access Programm wird daher nicht in das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung aufgenommen.
Abkürzungen: 3MSCT = 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; CPET = kardiopulmonaler Belastungstest; ERT = Enzyersatztherapie; FIVC = Forcierte Vitalkapazität der Einatmung; FVC = Forcierte Vitalkapazität; MAA = Managed Access Agreement; MPS HAQ = Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire; MVV = Atemgrenzwert; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung; uKS = Keratansulfat im Urin		

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-71: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Geeignete Studien zu Elosulfase alfa				
MOR-005	ClinicalTrials.gov: NCT01415427 [149] EU-CTR / ICTRP: 2010-020199-45 [150, 151] OMON (via ICTRP): NL-OMON35977 [152]	ja	ja [83, 85, 119, 122, 143-146]	abgeschlossen
MOR-007	ClinicalTrials.gov / ICTRP: NCT01515956 [153, 154] EU-CTR / ICTRP: 2011-003197-84 [155, 156]	ja	ja [32]	abgeschlossen
Geeignete Studien zu Best-Supportive-Care				
MOR-001	ClinicalTrials.gov / ICTRP: NCT00787995 [157, 158] OMON (via ICTRP): NL-OMON36408 [159]	ja	ja [8, 25]	abgeschlossen
Identifizierte Studien, welche sich jedoch nicht für einen indirekten Vergleich eignen (Begründung siehe Tabelle 4-69)				
MOR-006	ClinicalTrials.gov: NCT01697319 [160] EU-CTR / ICTRP: 2011-005703-33 [161, 162]	ja	ja [84]	abgeschlossen
MOR-008	ClinicalTrials.gov / ICTRP: NCT01609062 [163, 164] EU-CTR / ICTRP: 2011-005682-20 [165, 166]	ja	ja [137-139, 147, 148]	abgeschlossen
MOR-AUS (110-502)	ClinicalTrials.gov / ICTRP: NCT01966029 [167, 168]	ja	ja [141]	abgeschlossen
MARS (110-504)	ClinicalTrials.gov: NCT02294877 [169, 170]	ja	ja [11]	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; OMON = Overview of Medical Research in the Netherlands				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-71 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Stand zum 06.02.2025 ab.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-72: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
MOR-005	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2014-06-01-D-114) [40] G-BA Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2014-06-01-D-114) [41] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-09-15-D-320) [42] G-BA Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2017-09-15-D-320) [43]	ja	ja [83, 85, 119, 122, 143-146]	ja [149-152]
MOR-001	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-09-15-D-320) [42] G-BA Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2017-09-15-D-320) [43]	ja	ja [8, 25]	ja [157-159]
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Stand zum 21.02.2025 ab.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-73: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien zu Elosulfase alfa						
MOR-005	ja	ja	nein	ja [30, 45, 49]	ja [149-152]	ja [83, 85, 119, 122, 143-146]
MOR-007	ja	ja	nein	ja [46, 93, 104]	ja [153-156]	ja [32]
Studien zu BSC						
MOR-001	nein	ja	nein	ja [47, 102] ^e	ja [157, 158]	ja [8, 25]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. e: Es existiert kein CSR. Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care, CSR = Clinical Study Report; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-74: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MOR-004/005	MOR-004: randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, multizentrisch, multinational MOR-005: randomisiert, doppelblind (Teil 1), offen (Teil 2), multizentrisch, multinational	MOR-004: Patienten mit der klinischen Diagnose MPS IVA auf Basis der klinischen Zeichen und Symptome und dokumentierte reduzierte Fibroblasten- oder Leukozyten-GALNS, ≥5 Jahre, 6MWT ≥30 m und <325 m, ohne großen Operationen ≤ 3 Monate vor Baseline und ohne geplante große Operationen während der 24-wöchigen Studiendauer MOR-005: Patienten, die die Studie MOR-004 abschlossen	MOR-004: - Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich i.v. (n=58) - Elosulfase alfa 2,0 mg/kg i.v. alle zwei Wochen, alternierend mit Placebo (n=59) MOR-005: Teil 1: - Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich i.v. (n=85) - Elosulfase alfa 2,0 mg/kg i.v. alle zwei Wochen, alternierend mit Placebo (n=58) Teil 2: - Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich i.v. (n=173)	MOR-004: 3 Wochen Screening, 24 Wochen Nachbeobachtung MOR-005: Teil 1: individuelle Nachbeobachtung von der Aufnahme in die Studie MOR-005 bis zum 30. November 2012 (36–96 Wochen) ^a Teil 2: Individuelle Nachbeobachtung vom 01. Dezember 2012 bis zum Studienende (24 – 84 Wochen)	37 Studienzentren in 19 Ländern (UK, USA, Frankreich, Kanada, Brasilien, Kolumbien, Argentinien, Dänemark, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Norwegen, Portugal, Katar, Saudi Arabien, Südkorea, Taiwan und Türkei) <u>Zeitraum:</u> 12.07.2011 – März 2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Veränderung des 6MWT von Baseline <u>Weitere Endpunkte:</u> 3MSCT - uKS - Lungenfunktionstests (MVV, FVC, FEV₁, FIVC, FET) - Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Körperlänge, Sitzhöhe und Körpergewicht) - MPS HAQ <u>Sicherheit:</u> - UE In jedem Fall Änderung zwischen Baseline und Woche 120

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MOR-001	Multizentrische, multinationale, longitudinale Studie zum natürlichen Verlauf der MPS IVA-Erkrankung	Patienten mit Bestätigung der Diagnose MPS IVA entweder durch einen molekulargenetischen Test oder durch eine dokumentierte reduzierte GALNS-Aktivität im Vergleich zum Normalbereich des Labors für die Enzymaktivität der GALNS	Insgesamt eingeschlossen: n = 353 Mit longitudinalen Daten mindestens zu Jahr 1: n = 184 Mit longitudinalen Daten zu Jahr 2: n = 78 Patienten, welche den Einschlusskriterien der Studie MOR-004/005 entsprechen: n = 97	Geplante Dauer: Bis zu 10 Jahre, Datenschnitt: 22. August 2013	15 Studienzentren in 10 Ländern (UK, USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Kanada, Mexiko, Taiwan, Argentinien, Brasilien) <u>Zeitraum:</u> Querschnittsstudie: Einschluss des ersten Patienten im Oktober 2008 Longitudinale Studie: ab 2011 in allen Studienzentren genehmigt Terminierung der Studie im Juli 2014 aufgrund der kommerziellen Verfügbarkeit der Therapie und der Initiation des MARS Registers	<u>Endpunkte:</u> • 6MWT • 3MSCT • Respiratorische Funktionstests (FET, FEV1, FIVC, FVC, MVV) • EKG • MPS HAQ • uKS • Anthropometrische Messungen (u. a. Stehhöhe, Körperlänge und Körpergewicht)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MOR-007	Eine einarmige, multi-zentrische, multi-nationale klinische Studie der Phase 2	Patienten mit MPS IVA, < 5 Jahre diagnostiziert auf Basis der klinischen Zeichen und Symptome und dokumentierte reduzierte Fibroblasten- oder Leukozyten-GALNS, oder durch genetische Testung	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich i.v. (n=15)	Bis zu 209 Wochen: 52 Wochen primäre Behandlungsphase, bis zu 156 Wochen Extensions-Behandlungsphase und eine Woche für abschließende Studien-bewertungen.	4 Studienzentren in 3 Ländern (USA, UK, Italien) Zeitraum: 24.10.2011 - 03.02.2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Sicherheit und Verträglichkeit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/Woche bis Woche 52 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Wachstumsgeschwindigkeit • Weitere anthropometrische Messungen (u. a. Stehhöhe, Körperlänge und Körpergewicht): • uKS <u>Weitere Endpunkte:</u> • Beurteilung von Skelettdeformitäten und der Morphologie der Wachstumsfuge • Knochenalter durch Hand-/Handgelenk-Röntgenaufnahmen • Knochendichte durch Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) • Bewertung des klinischen Gesamtzustands durch den Prüfarzt • Entwicklungsstand nach dem Denver-II-Entwicklungs-Screening-Test • Lebensqualität nach dem PedsQL • Bewertungen von Hornhauttrübungen • Audiometrische

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Untersuchungen • Prokollagen Typ IIA N-Propeptid- Messungen
^a Der Zeitpunkt der Umstellung auf die wöchentliche Dosierung hing vom Zeitpunkt der Studienaufnahme ab und lag zwischen Woche 36 und 96. Abkürzungen: 3MSCT = 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression-Severity; DXA = Dual-Röntgen-Absorptiometrie; FET = Forcierte Expirationszeit; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FIVC: Forcierte Vitalkapazität der Einatmung; FVC = Forcierte Vitalkapazität; GALNS = N-Acetylgalactosamin-6-sulfatase; i.v. = intravenös; KS = Keratansulfat; MPS HAQ = Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; MVV = Maximum Voluntary Ventilation; QOW = jede zweite Woche; QW = jede Woche; UK = Vereinigtes Königreich; USA = Vereinigte Staaten von Amerika Quelle: MOR-005 Protokoll [30], MOR-005 CSR [45]; MOR-001 Protokoll [47], Harmatz <i>et al.</i> 20013 & 2015 [8, 25], NCT00787995 [157], MOR-007 Protokoll [93], MOR-007 CSR [46]						

Tabelle 4-75: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005)

Studie	PBO-QOW	PBO-QW	QOW-QOW	QW-QW	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
MOR-004 (Woche 0 – 24)	Placebo-Lösung einmal pro Woche (Vehikel verdünnt in 0,9 % NaCl), analog Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	Placebo- Lösung einmal pro Woche (Vehikel verdünnt in 0,9 % NaCl), analog Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW verdünnt in 0,9% NaCl alternierend mit Placebo, analog Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verdünnt in 0,9 % NaCl (≤250 ml) i.v. (Infusion) über etwa 4 Stunden (abhängig vom Verdünnungs- volumen) ^a im Abstand von mindestens 4 d (7±3 d)	Vor jeder Infusion Gabe von Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen; bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion oder anderen Risikofaktoren (z. B. Historie allergischer Reaktionen) sedierende Antihistaminika und Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Steroiden möglich; Gabe von Antipyretika im Ermessen des Arztes
MOR-005 Teil 1	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW verdünnt in 0,9% NaCl alternierend mit Placebo, analog Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verdünnt in 0,9 % NaCl, analog zu QW-QW in MOR-004	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW verdünnt in 0,9% NaCl alternierend mit Placebo, analog Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verdünnt in 0,9 % NaCl, analog zu QW- QW in MOR- 004	
MOR-005 Teil 2	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verdünnt in 0,9 % NaCl, analog zu QW- QW in MOR- 004	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verdünnt in 0,9 % NaCl, analog zu QW-QW in MOR-004	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verdünnt in 0,9 % NaCl, analog zu QW- QW in MOR- 004	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verdünnt in 0,9 % NaCl, analog zu QW- QW in MOR- 004	
^a Um das Risiko von Infusionsreaktionen möglichst gering zu halten, wurde die Infusion mit niedriger Geschwindigkeit begonnen und die Infusionsgeschwindigkeit graduell alle 15 min bis zur maximalen Infusionsgeschwindigkeit gesteigert. Nach Verdünnung in 100 ml Kochsalzlösung betrug die anfängliche Infusionsrate 3 ml/h und wurde alle 15 min um 6 ml/h bis zum Maximum von 36 ml/h gesteigert. Die anfängliche Infusionsrate betrug 6 ml/h nach Verdünnung in 250 ml Kochsalzlösung und wurde alle 15 min um 12 ml/h auf den Maximalwert von 72 ml/h gesteigert. Das Infusionsschema konnte modifiziert werden (z. B. längere Infusion), um das Risiko von Infusionsreaktionen bei einzelnen Patienten zu minimieren. PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt. QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt. QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.					

Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt.

Abkürzungen: QOW = jede zweite Woche; QW = jede Woche

Quelle: MOR-005 Protokoll [30]

Tabelle 4-76: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-001)

Studie	BSC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MOR-001	Da es sich bei Studie MOR-001 um eine Studie zum historischen Verlauf der MPS IVA-Erkrankung handelt, wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Behandlung vorgenommen. Da die Studie MOR-001 zeitlich vor der Markteinführung von Elosulfase alfa stattfand, bildet die Studie somit die Standardversorgung von MPS IVA-Patienten ohne Elosulfase alfa ab. Es handelt sich hierbei um eine Symptom-orientierte, patientenindividuelle Behandlung gemäß BSC. Somit ist die vom G-BA bestimmte zVT BSC in Studie MOR-001 adäquat abgebildet.	Patienten, die eine HSCT hatten, waren ausgeschlossen; ebenso war die Verwendung von interventionellen Präparaten und Medizingeräten im Rahmen anderer klinischer Studien ≤ 30 Tage vor Screening nicht gestattet
Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: MOR-001 Protokoll [47]		

Tabelle 4-77: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007)

Studie	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
MOR-007	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verdünnt in 0,9 % NaCl (gewichtsabhängig in 50 ml, 100 ml oder 250 ml) i.v. (Infusion) über etwa 4 Stunden (abhängig vom Verdünnungsvolumen)^a wöchentlich (7±3 Tage im Abstand von mindestens 4 Tagen)	Vor jeder Infusion Gabe von Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen; bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion oder anderen Risikofaktoren (z. B. Historie allergischer Reaktionen) sedierende Antihistaminika und Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Steroiden möglich; Gabe von Antipyretika im Ermessen des Arztes
^a Um das Risiko von Infusionsreaktionen möglichst gering zu halten, wurde die Infusion mit niedriger Geschwindigkeit begonnen und die Infusionsgeschwindigkeit graduell alle 15 min bis zur maximalen Infusionsgeschwindigkeit gesteigert. Nach Verdünnung in 100 ml Kochsalzlösung betrug die anfängliche Infusionsrate 3 ml/h und wurde alle 15 min um 6 ml/h bis zum Maximum von 36 ml/h gesteigert. Die anfängliche Infusionsrate betrug 6 ml/h nach Verdünnung in 250 ml Kochsalzlösung und wurde alle 15 min um 12 ml/h auf den Maximalwert von 72 ml/h gesteigert. Das Infusionsschema konnte modifiziert werden		

(z.B. längere Infusion), um das Risiko von Infusionsreaktionen bei einzelnen Patienten zu minimieren.

Abkürzungen: QW = jede Woche

Quelle: MOR-007 CSR [46], MOR-007 Protokoll [93]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-78: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus Studie MOR-004/MOR-005 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der historischen Kontrollkohorte aus Studie MOR-001 (Alle Populationen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	MOR-005					MOR-001			
Behandlungsarm	PBO-QOW	PBO-QW	QOW-QOW	QW-QW		BSC			
Population	ITT (N = 29)	ITT (N = 29)	ITT (N = 59)	ITT (N = 56)	Matched (N = 52)	Gesamt ^a (N = 97)	Auswertbare ^b (N = 71)	Matched (N = 52)	Nicht gematcht (N = 19)
Alter bei Studieneinschluss (Jahre)									
n	29	29	59	56	52	97	71	52	19
Mittelwert (SD)	16,7 (13,66)	13,5 (8,50)	15,3 (10,79)	12,76 (8,01)	12,92 (8,15)	16,84 (12,23)	17,21 (10,81)	13,97 (8,82)	26,07 (11,00)
Median (Min; Max)	11,1 (5; 57)	11,9 (5; 33)	12,0 (5; 49)	10,56 (5,00; 41,94)	10,56 (5,09; 41,94)	11,98 (5,02; 65,63)	12,93 (5,52; 49,17)	10,98 (5,52; 45,89)	26,20 (11,12; 49,17)
Altersgruppe (Jahre) ^c – n (%)									
5 – 11	15 (51,7%)	15 (51,7%)	31 (52,5%)	32 (57,1%)	30 (57,7%)	49 (50,5%)	33 (46,5%)	29 (55,8%)	4 (21,1%)
12 – 18	7 (24,1%)	7 (24,1%)	16 (27,1%)	16 (28,6%)	14 (26,9%)	20 (20,6%)	15 (21,1%)	13 (25,0%)	2 (10,5%)
≥ 19	7 (24,1%)	7 (24,1%)	12 (20,3%)	8 (14,3%)	8 (15,4%)	28 (28,9%)	23 (32,4%)	10 (19,2%)	13 (68,4%)
Geschlecht – n (%)									
Weiblich	14 (48,3%)	18 (62,1%)	25 (42,4%)	30 (53,6%)	27 (51,9%)	56 (57,7%)	41 (57,7%)	29 (55,8%)	12 (63,2%)
Männlich	15 (51,7%)	11 (37,9%)	34 (57,6%)	26 (46,4%)	25 (48,1%)	41 (42,3%)	30 (42,3%)	23 (44,2%)	7 (36,8%)
Ethnische Herkunft – n (%)									
Asiatisch	4 (13,8%)	7 (24,1%)	15 (25,4%)	14 (25,0%)	13 (25,0%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	0	2 (3,4%)	2 (3,6%)	2 (3,85%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Studie	MOR-005					MOR-001			
Behandlungsarm	PBO-QOW	PBO-QW	QOW-QOW	QW-QW		BSC			
Population	ITT (N = 29)	ITT (N = 29)	ITT (N = 59)	ITT (N = 56)	Matched (N = 52)	Gesamt ^a (N = 97)	Auswertbare ^b (N = 71)	Matched (N = 52)	Nicht gematcht (N = 19)
Weiß	25 (86,2%)	18 (62,1%)	35 (59,3%)	35 (62,5%)	32 (61,5%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Andere	0	4 (13,8%)	7 (11,9%)	5 (8,9%)	5 (9,62%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Ethnizität – n (%)									
Hispanisch oder Latino	4 (13,8%)	8 (27,6%)	16 (27,1%)	9 (16,1%)	9 (17,3%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nicht-hispanisch oder Latino	25 (86,2%)	21 (72,4%)	43 (72,9%)	47 (83,9%)	43 (82,7%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Region – n (%)									
Europa	15 (51,7%)	12 (41,4%)	21 (35,6%)	24 (42,9%)	22 (42,3%)	51 (52,6%)	40 (56,3%)	32 (61,5%)	8 (42,1%)
Nordamerika	10 (34,5%)	6 (20,7%)	16 (27,1%)	14 (25,0%)	13 (25,0%)	43 (44,3%)	29 (40,8%)	18 (34,6%)	11 (57,9%)
Andere	4 (13,8%)	11 (37,9%)	22 (37,3%)	18 (32,1%)	17 (32,7%)	3 (3,1%)	2 (2,82%)	2 (3,85%)	0

^a Patienten der MOR-001 Studie, die die Einschlusskriterien der Studie MOR-005 erfüllen (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT zwischen 30 – 325 m)

^b Patienten der MOR-001 Studie, die für das Matching in Frage kommen. Entspricht den Patienten der MOR-001, die Einschlusskriterien der Studie MOR-005 erfüllen (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT zwischen 30 – 325 m) und für die zu Jahr 1 ein Messwert des 6MWT vorliegt.

^c Stratifikationsfaktor in MOR-005

PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt.

Abkürzungen: ITT = Intention to treat; Max = Maximum; Min = Minimum; n.a. = nicht verfügbar; SD = Standardabweichung

Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.1.6 [45]; MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus Studie MOR-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der historischen Kontrollkohorte aus Studie MOR-001 (Alle Populationen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	MOR-007		MOR-001
Behandlungsarm	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW		BSC
Population	ITT-Population (N = 15)	Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	Patienten ≥ 2 Jahre und < 5 Jahre (N = 25)
Alter bei Studieneinschluss (Jahre)			
n	15	12	25
Mittelwert (SD)	3,1 (1,34)	3.6 (1.0)	3.6 (0.9)
Median (Min; Max)	3,1 (0,8; 4,9)	3.4 (2.1, 4.9)	3.5 (2.2, 5.0)
Altersgruppe (Jahre) ^c – n (%)			
0 – < 3	7 (46,7%)	n.a.	n.a.
$\geq 3 - 5$	8 (53,3%)	n.a.	n.a.
Geschlecht – n (%)			
Weiblich	8 (53,3%)	16 (64.0%)	7 (58.3%)
Männlich	7 (46,7%)	9 (36.0%)	5 (41.7%)
Ethnische Herkunft – n (%)			
Asiatisch	4 (26,7%)	n.a.	n.a.
Weiß	10 (66,7%)	n.a.	n.a.
Andere	1 (6,7%)	n.a.	n.a.
Ethnizität – n (%)			
Hispanisch oder Latino	1 (6,7%)	n.a.	n.a.
Nicht-hispanisch oder Latino	14 (93,3%)	n.a.	n.a.
Region – n (%)			
Nordamerika	7 ^a	n.a.	n.a.
Europa	8 ^b	n.a.	n.a.
^a 4 Teilnehmer aus dem Studienzentrum von Paul Hartz, Kalifornien, und 3 Teilnehmer aus dem Studienzentrum von Martin Bialer, New York. ^b 6 Teilnehmer aus dem Studienzentrum von Simon Jones, UK, und 2 Teilnehmer aus dem Studienzentrum von Rossella Parini, Italien. Abkürzungen: ITT = Intention to treat; Max = Maximum; Min = Minimum; n.a. = nicht verfügbar; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-007 CSR Tabelle 14.1.6, 14.1.1.1 [46], Jones <i>et al.</i> 2015 [32]			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn und medizinische Vorgeschichte aus Studie MOR-004/005 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der historischen Kontrollkohorte aus Studie MOR-001 (Alle Populationen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	MOR-005					MOR-001			
Behandlungsarm	PBO-QOW	PBO-QW	QOW-QOW	QW-QW		BSC			
Population	ITT (N = 29)	ITT (N = 29)	ITT (N = 59)	ITT (N = 56)	Matched (N = 52)	Gesamt ^a (N = 97)	Auswertbare ^b (N = 71)	Matched (N = 52)	Nicht gematcht (N = 19)
Körpergewicht (kg)									
n	29	28	59	56	52	97	71	52	19
Mittelwert (SD)	27,3 (13,09)	23,1 (9,29)	26,5 (11,84)	22,81 (10,64)	22,98 (10,90)	26,11 (10,28)	26,83 (9,95)	23,80 (7,78)	35,15 (10,67)
Median (Min, Max)	23,0 (15; 67)	22,5 (13; 56)	25,9 (11; 62)	18,25 (12,00; 68,50)	18,25 (12,00; 68,50)	23,80 (12,20; 67,00)	24,80 (12,50; 56,00)	22,00 (12,50; 56,00)	32,20 (20,90; 53,00)
Körperlänge (cm)									
n	27	28	57	53	49	81	58	43	15
Mittelwert (SD)	110,4 (16,36)	105,3 (16,43)	107,4 (14,50)	104,80 (12,90)	105,24 (13,20)	107,97 (15,21)	108,89 (16,34)	103,74 (12,03)	126,67 (18,35)
Median (Min, Max)	103,0 (92; 147)	102,3 (88; 167)	104,0 (81; 145)	101,50 (88,60; 145,20)	102,00 (88,60; 145,20)	104,80 (53,20; 155,50)	105,70 (53,20; 155,50)	104,00 (53,20; 132,50)	127,60 (94,00; 156,00)
Standhöhe (cm)									
n	29	28	55	54	52	95	71	52	19
Mittelwert (SD)	108,4 (16,63)	102,6 (17,03)	104,6 (15,84)	101,44 (13,28)	101,78 (13,43)	106,30 (14,16)	107,00 (14,92)	102,60 (10,38)	119,06 (18,74)
Median (Min, Max)	101,0 (89; 144)	99,0 (86; 165)	100,2 (81; 147)	98,75 (82,70; 141,40)	98,90 (82,70; 141,40)	101,90 (83,00; 150,50)	102,00 (83,00; 150,50)	99,90 (83,00; 139,00)	123,70 (87,57; 150,50)
Größen Perzentile ^c – n (%)									
< 3. Perzentile	26 (89,7%)	27 (93,1%)	52 (88,1%)	54 (96,4%)	52 (100%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥ 3. bis <10. Perzentile	3 (10,3%)	1 (3,4%)	2 (3,4%)	0	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Studie	MOR-005					MOR-001			
Behandlungsarm	PBO-QOW	PBO-QW	QOW-QOW	QW-QW		BSC			
Population	ITT (N = 29)	ITT (N = 29)	ITT (N = 59)	ITT (N = 56)	Matched (N = 52)	Gesamt ^a (N = 97)	Auswertbare ^b (N = 71)	Matched (N = 52)	Nicht gematcht (N = 19)
≥ 10. bis <25. Perzentile	0	0 / 0	0	0	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥ 25. bis <50. Perzentile	0	0 / 0	0	0	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
≥ 50. Perzentile	0	0 / 0	1 (1,7%)	0	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Größe zu Baseline nicht verfügbar	0	1 (3,4%)	4 (6,8%)	2 (3,6%)	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Standhöhe (z-Score)									
n	29	28	55	54 ^d	52	95	71	52	19
Mittelwert (SD)	-5,7 (2,75)	-6,4 (2,84)	-6,3 (2,43)	-6,26 (2,51) ^d	-6,37 (2,49)	-6,23 (2,69)	-6,43 (2,68)	-6,47 (2,53)	-6,33 (3,14)
Median (Min, Max)	-5,3 (-11,3; -1,4)	-5,7 (-11,4; -1,7)	-6,1 (-11,4; 0,1)	-6,30 (-11,01; -2,14) ^d	-6,48 (-11,01; -2,14)	-6,04 (-11,74; -1,05)	-6,24 (-11,74; -1,07)	-6,40 (-11,74; -1,07)	-5,98 (-11,37; 1,83)
6MWT (m)									
n	29	29	59	56	52	97	71	52	19
Mittelwert (SD)	219,7 (74,22)	207,2 (64,87)	205,7 (81,19)	209,39 (71,80)	211,46 (69,97)	207,80 (84,26)	206,50 (82,94)	215,00 (77,73)	183,23 (94,07)
Median (Min, Max)	239,5 (36; 310)	217,2 (93; 312)	218,0 (47; 320)	218,68 (56,25; 321,50)	218,68 (58,00; 321,50)	220,50 (30,00; 325,00)	220,00 (30,00; 320,00)	222,50 (30,00; 316,00)	206,90 (42,00; 320,00)
Stratifizierte 6MWT Gehstrecke in Metern – n (%) ^e									
≤ 200 m	11 (37,9%)	11 (37,9%)	24 (40,7%)	21 (37,5%)	19 (36,5%)	42 (43,3%)	32 (45,1%)	23 (44,2%)	9 (47,4%)
> 200 m	18 (62,1%)	18 (62,1%)	35 (59,3%)	35 (62,5%)	33 (63,5%)	55 (56,7%)	39 (54,9%)	29 (55,8%)	10 (52,6%)
Benutzung einer Gehhilfe während des 6MWT ^f	5 (17,2%)	6 (20,7%)	16 (27,1%)	8 (14,3%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Studie	MOR-005					MOR-001			
Behandlungsarm	PBO-QOW	PBO-QW	QOW-QOW	QW-QW		BSC			
Population	ITT (N = 29)	ITT (N = 29)	ITT (N = 59)	ITT (N = 56)	Matched (N = 52)	Gesamt ^a (N = 97)	Auswertbare ^b (N = 71)	Matched (N = 52)	Nicht gematcht (N = 19)
Normalisierte uKS ^g (µg/mg)									
n	28	29 / 28	59	56	52	97	71	52	19
Mittelwert (SD)	22,7 (15,27)	28,5 (14,89)	28,6 (21,17)	27,25 (14,22)	26,74 (14,18)	33,48 (25,64)	32,78 (28,10)	40,24 (28,99)	12,4 (9,19)
Median (Min, Max)	25,0 (3; 50)	30,3 (2; 53)	27,4 (2; 117)	25,03 (2,1; 59,04)	25,03 (2,10; 59,04)	30,70 (2,30; 168,10)	25,30 (2,80; 168,10)	36,25 (4,70; 168,10)	10,2 (2,8; 41,6)
FEV1									
n	29	24	54	54 ^d	52	88	71	52	19
Mittelwert (SD)	1,1 (0,70)	0,9 (0,76)	1,0 (0,54)	0,832 (0,428) ^d	0,847 (0,429)	1,00 (0,61)	1,03 (0,641)	0,852 (0,429)	1,50 (0,863)
Median (Min, Max)	0,8 (0,3; 2,7)	0,7 (0,3; 3,8)	0,8 (0,3; 2,6)	0,735 (0,26; 2,51) ^d	0,740 (0,26; 2,51)	0,80 (0,29; 3,79)	0,80 (0,29; 3,79)	0,76 (0,34; 2,94)	1,52 (0,29; 3,79)
Zeit seit MPS IVA Diagnose (Jahre)									
n	29	29	59	56	52	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Mittelwert (SD)	10,8 (11,25)	6,7 (7,35)	7,8 (7,59)	6,04 (5,78)	5,91 (5,77)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Median (Min, Max)	6,1 (0; 38)	3,5 (0; 27)	5,5 (0; 32)	4,64 (0,18; 26,01)	4,65 (0,18; 26,01)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Alter zum Zeitpunkt der MPS IVA Diagnose (Jahre)									
n	29	29	59	56	52	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Mittelwert (SD)	5,9 (5,79)	6,9 (7,20)	7,5 (8,43)	6,75 (7,18)	7,04 (7,37)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Median (Min, Max)	3,9 (1; 31)	4,4 (2; 31)	5,2 (-0; 48)	4,30 (0,05; 37,43)	4,60 (0,05; 37,43)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Studie	MOR-005					MOR-001			
Behandlungsarm	PBO-QOW	PBO-QW	QOW-QOW	QW-QW		BSC			
Population	ITT (N = 29)	ITT (N = 29)	ITT (N = 59)	ITT (N = 56)	Matched (N = 52)	Gesamt ^a (N = 97)	Auswertbare ^b (N = 71)	Matched (N = 52)	Nicht gematcht (N = 19)
Probanden mit mind. 1 gemeldeten medizinischen Befund in der Anamnese nach PT ^h (Inzidenz $\geq$ 15% in der Gesamtpopulation) – n (%)	28 (96,6%)	29 (100,0%)	58 (98,3%)	56 (100,0%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Deformität des Knies	14 (48,3%)	11 (37,9%)	33 (55,9%)	32 (57,1%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hornhauttrübung	16 (55,2%)	14 (48,3%)	34 (57,6%)	29 (51,8%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Pectus carinatum	10 (34,5%)	12 (41,4%)	25 (42,4%)	27 (48,2%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kyphose	9 (31,0%)	8 (27,6%)	19 (32,2%)	17 (30,4%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Körpergröße unter dem Normalwert ⁱ	6 (20,7%)	10 (34,5%)	23 (39,0%)	12 (21,4%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Trikuspidalklappeninsuffizienz	10 (34,5%)	10 (34,5%)	15 (25,4%)	13 (23,2%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Operation der Wirbelsäulenversteifung	8 (27,6%)	7 (24,1%)	12 (20,3%)	12 (21,4%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hüftdysplasie	6 (20,7%)	4 (13,8%)	11 (18,6%)	16 (28,6%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Dysmorphie	5 (17,2%)	8 (27,6%)	14 (23,7%)	9 (16,1%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Eingesetzter Ohrschlauch	8 (27,6%)	3 (10,3%)	12 (20,3%)	12 (21,4%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Arthralgie	7 (24,1%)	4 (13,8%)	10 (16,9%)	13 (23,2%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Knochendeformität	4 (13,8%)	4 (13,8%)	12 (20,3%)	13 (23,2%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Labilität der Gelenke	4 (13,8%)	6 (20,7%)	11 (18,6%)	11 (19,6%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Zahnfehlbildung	5 (17,2%)	5 (17,2%)	13 (22,0%)	9 (16,1%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Deformität des Nackens	3 (10,3%)	7 (24,1%)	15 (25,4%)	7 (12,5%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Knie-Operation	7 (24,1%)	4 (13,8%)	10 (16,9%)	9 (16,1%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Studie	MOR-005					MOR-001			
Behandlungsarm	PBO-QOW	PBO-QW	QOW-QOW	QW-QW		BSC			
Population	ITT (N = 29)	ITT (N = 29)	ITT (N = 59)	ITT (N = 56)	Matched (N = 52)	Gesamt ^a (N = 97)	Auswertbare ^b (N = 71)	Matched (N = 52)	Nicht gematcht (N = 19)
Mitralklappeninsuffizienz	5 (17,2%)	5 (17,2%)	12 (20,3%)	7 (12,5%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Gelenkverrenkung	4 (13,8%)	4 (13,8%)	14 (23,7%)	6 (10,7%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Osteotomie	7 (24,1%)	4 (13,8%)	11 (18,6%)	5 (8,9%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Mukopolysaccharidose IV ⁱ	5 (17,2%)	6 (20,7%)	7 (11,9%)	9 (16,1%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Skoliose	3 (10,3%)	3 (10,3%)	15 (25,4%)	5 (8,9%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kongenitale Osteodystrophie	4 (13,8%)	4 (13,8%)	13 (22,0%)	5 (8,9%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

^a Patienten der MOR-001 Studie, die die Einschlusskriterien der Studie MOR-005 erfüllen (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT zwischen 30 – 325 m)

^b Patienten der MOR-001 Studie, die für das Matching in Frage kommen. Entspricht den Patienten der MOR-001, die Einschlusskriterien der Studie MOR-005 erfüllen (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT zwischen 30 – 325 m) und für die zu Jahr 1 ein Messwert des 6MWT vorliegt.

^c Perzentile der Körpergröße der Normalbevölkerung adjustiert für Alter und Geschlecht

^d Die Zahlen der MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 weichen von den Werten der MOR-005 CSR Tabellen 14.2.5.11 und 14.2.4.11 ab, da in CSR Tabellen auch diejenigen Patienten eingeschlossen wurden, die nicht in Studie MOR-005 übergingen (N = 58). Hier dargestellt werden jedoch nur die Patienten, die an Studie MOR-005 teilnehmen (N = 56).

^e Stratifikationsfaktor

^f Zu den bei der 6MWT verwendeten Gehhilfen gehören Krücken, Rollatoren/ Gehwagen und Stöcke/Gehstöcke.

^g Die normalisierte Urin-KS (Keratansulfat) wird berechnet als Urin-Keratansulfat geteilt durch Urinkreatinin.

^h MedDRA Version 16.1

ⁱ Nicht alle Patienten hatten die MPS IVA-Diagnose oder eine Körpergröße unter dem Normalwert in der Historie kodiert. Gemäß Einschlusskriterien der Studie, wurden jedoch nur Patienten eingeschlossen, die eine gesicherte Diagnose hatten. Zudem wurden die Patienten im Rahmen der Studie vermessen und deren Körpermaße eingeordnet.

PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	MOR-005					MOR-001			
Behandlungsarm	PBO-QOW	PBO-QW	QOW-QOW	QW-QW		BSC			
Population	ITT (N = 29)	ITT (N = 29)	ITT (N = 59)	ITT (N = 56)	Matched (N = 52)	Gesamt ^a (N = 97)	Auswertbare ^b (N = 71)	Matched (N = 52)	Nicht gematcht (N = 19)
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ITT = Intention to treat; Max = Maximum; Min = Minimum; MPS IVA = Mukopolysaccharidose IVA; PT = Preferred Term; SD = Standardabweichung; uKS = Urin-Keratansulfat Quellen: MOR-005 CSR Tabelle 14.1.7, 14.1.9, 14.2.5.11, 14.2.4.11 [45], MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]									

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn und medizinische Vorgeschichte aus Studie MOR-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	MOR-007		MOR-001
Behandlungsarm	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW		BSC
Population	ITT-Population (N = 15)	Patienten $\geq$ 2 Jahre (N = 12)	Patienten $\geq$ 2 Jahre und < 5 Jahre (N = 25)
Körpergewicht (kg)			
n	15	12	25
Mittelwert (SD)	13,1 (3,17)	13,9 (3,1)	13,2 (1,4)
Median (Min, Max)	12,7 (9,1; 22,7)	13,3 (11,2, 22,7)	13,3 (10,6, 16,0)
Körperlänge (cm)			
n	15	n.a.	n.a.
Mittelwert (SD)	90,1 (9,34)	n.a.	n.a.
Median (Min, Max)	89,6 (75,8; 113,0)	n.a.	n.a.
Standhöhe (cm)			
n	13	12	25
Mittelwert (SD)	88,9 (8,95)	90,3 (7,8)	88,8 (4,34)
Median (Min, Max)	90,0 (72,3; 109,2)	90,5 (80,2, 109,2)	89,5 (81,4, 96,6)
Größen Perzentile ^a – n (%)			
< 3. Perzentile	7 (46,7%)	n.a.	n.a.
$\geq$ 3. bis <10. Perzentile	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
$\geq$ 25. bis <50. Perzentile	2 (13,3%)	n.a.	n.a.
$\geq$ 50. Perzentile	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
Normalisierte uKS ^b (µg/mg)			
n	15	n.a.	n.a.
Mittelwert (SD)	35,9 (12,32)	n.a.	n.a.
Median (Min, Max)	35,4 (18,8; 56,5)	n.a.	n.a.
Zeit seit MPS IVA Diagnose (Jahre)			
n	15	n.a.	n.a.
Mittelwert (SD)	1,4 (0,83)	n.a.	n.a.
Median (Min, Max)	1,3 (0,2; 3,5)	n.a.	n.a.
Alter zum Zeitpunkt der MPS			

Studie	MOR-007		MOR-001
IVA Diagnose (Jahre)			
n	15	n.a.	n.a.
Mittelwert (SD)	1,7 (1,10)	n.a.	n.a.
Median (Min, Max)	1,5 (0,0; 3,7)	n.a.	n.a.
Probanden mit mind. 1 gemeldeten medizinischen Befund in der Anamnese nach PT ^c (Inzidenz $\geq 20\%$) – n (%)	15 (100%)	n.a.	n.a.
Deformität des Knies	10 (66,7%)	n.a.	n.a.
Pectus carinatum	10 (66,7%)	n.a.	n.a.
Dysmorphie	10 (66,7%)	n.a.	n.a.
Kyphose	9 (60,0%)	n.a.	n.a.
Taubheit	8 (53,3%)	n.a.	n.a.
Hornhauttrübung	5 (33,3%)	n.a.	n.a.
Otitis media	5 (33,3%)	n.a.	n.a.
Fieber	5 (33,3%)	n.a.	n.a.
Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
Deformität des Nackens	4 (26,7%)	n.a.	n.a.
Deformität der Nase	4 (26,7%)	n.a.	n.a.
Deformität der Rippen	4 (26,7%)	n.a.	n.a.
Schlafapnoe-Syndrom	4 (26,7%)	n.a.	n.a.
Adenoidektomie	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
Herzgeräusch	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
Platzierung eines Katheters	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
Eingesetzter Ohrschlauch	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
Labilität der Gelenke	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
Kyphoskoliose	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
Pneumonie	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
Skelettale Dysplasie	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
Fehlbildung des Schädels	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
Zahnfehlbildung	3 (20,0%)	n.a.	n.a.
^a Perzentile der Körpergröße der Normalbevölkerung adjustiert für Alter und Geschlecht ^b Die normalisierte Urin-KS (Keratansulfat) wird berechnet als Urin-Keratansulfat geteilt durch Urinkreatinin. ^c MedDRA Version 16.1 Abkürzungen: ITT = Intention to treat; Max = Maximum; Min = Minimum; MPS IVA = Mukopolysaccharidose IVA; n.a. = nicht verfügbar; PT = Preferred Term; SD = Standardabweichung; uKS = Urin-Keratansulfat Quellen: MOR-007 CSR Tabelle 14.1.7, 14.1.8, 14.2.4 [46], Jones et al. 2015 [32]			

Tabelle 4-82: Compliance und Angaben zur Behandlung mit der Studienmedikation aus Studie MOR-005 (ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	MOR-005			
Behandlungsarm	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW-QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)
Behandlungsdauer (Wochen)				
n	29	29	59	56
Mittelwert (SD)	118,20 (36,283)	119,18 (40,703)	123,44 (34,631)	119,74 (40,162)
Median (Min, Max)	111,86 (36,57; 221,14)	113,00 (11,00; 217,86)	123,29 (11,00; 224,00)	115,21 (1,00; 220,00)
Gesamtanzahl an Infusionen				
n	29	29	59	56
Mittelwert (SD)	111,4 (37,49)	113,2 (43,45)	117,5 (35,88)	112,8 (40,79)
Median (Min, Max)	106,0 (29,0; 220,0)	108,0 (10,0; 217,0)	119,0 (10,0; 223,0)	108,5 (1,0; 218,0)
Anzahl der unvollständigen Infusionen				
n	29	29	59	56
Mittelwert (SD)	1,0 (3,02)	0,4 (1,02)	0,5 (1,57)	0,7 (1,74)
Median (Min, Max)	0,0 (0,0; 16,0)	0,0 (0,0; 4,0)	0,0 (0,0; 9,0)	0,0 (0,0; 10,0)
Compliance zur Dosierung ^a (%)				
n	29	29	59	56
Mittelwert (SD)	92,2 (9,86)	89,3 (21,64)	91,7 (13,38)	90,2 (16,90)
Median (Min, Max)	95,5 (55,1; 100,1)	96,2 (8,6; 100,1)	95,3 (8,6 , 99,5)	94,5 (9,1; 105,9)
≥ 80% Compliance	27 (93,1%)	26 (89,7%)	54 (91,5%)	52 (92,9%)
≥ 100% Compliance	1 (3,4%)	1 (3,4%)	0	2 (3,6%)
Anzahl der verpassten ^b Infusionen	223 (6,5%)	369 (10,1%)	551 (7,4%)	555 (8,1%)
Anzahl der Probanden mit verpassten Infusionen ^c	27 (93,1%)	27 (93,1%)	59 (100,0%)	52 (92,9%)
^a Die Compliance bei der Dosierung ist definiert als 100 x (tatsächliche Gesamtdosis [mg/kg] / geplante Gesamtdosis [mg/kg]). Die geplanten Infusionen umfassen die Infusionen, die bis zur Beendigung des Studienmedikaments des Probanden angesetzt waren. ^b Der Nenner sind die Gesamtzahl der geplanten Infusionen. ^c Der Nenner ist die Anzahl der Probanden, denen die Dosis verabreicht wurde.				

PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt.

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standardabweichung

Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.1.14.4, 14.1.15.4, 14.1.16.4 [45]

Tabelle 4-83: Compliance und Angaben zur Behandlung mit der Studienmedikation aus Studie MOR-007 (ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MOR-007	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 15)
Behandlungsdauer (Wochen)	
n	15
Mittelwert (SD)	125,3 (45,44)
Median (Min, Max)	116,9 (53,0; 200,9)
Gesamtanzahl an Infusionen	
n	15
Mittelwert (SD)	235,6 (92,01)
Median (Min, Max)	210,6 (96,0; 399,3)
Compliance zur Dosierung ^a (%)	
Anzahl der verpassten ^b Infusionen	104 (5,5%)
Anzahl der Probanden mit verpassten Infusionen ^c	13 (86,7%)
Compliance von ≥ 80 %	15 (100 %)
^a Die Compliance bei der Dosierung ist definiert als $100 \times (\text{tatsächliche Gesamtdosis [mg/kg]} / \text{geplante Gesamtdosis [mg/kg]})$. Die geplanten Infusionen umfassen die Infusionen, die bis zur Beendigung des Studienmedikaments des Probanden angesetzt waren. ^b Der Nenner sind die Gesamtzahl der geplanten Infusionen. ^c Der Nenner ist die Anzahl der Probanden, denen die Dosis verabreicht wurde. Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-007 CSR Tabelle 14.1.12, 14.1.13, 14.1.14 [46]	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

4.3.2.3.2.1.1 Studie MOR-004/005

Design der Studie

Bei der Zulassungsstudie MOR-005 handelt es sich um eine Verlängerungsstudie mit Patienten, die die pivotale Studie MOR-004 abgeschlossen hatten (siehe Abbildung 4-7 und Anhang 4-E Abbildung 4-18). Vor Aufnahme in die Studie MOR-005 gaben alle Teilnehmer und/oder ihre legal autorisierten Stellvertreter (sofern erforderlich) eine schriftliche Einwilligungserklärung ab. Ziel der Studie war die Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Elosulfase alfa bei MPS IVA-Patienten ab 5 Jahren. Die Studie basierte auf zwei aufeinander folgenden Abschnitten: im doppelblinden Teil 1 behielten diejenigen Patienten, die in MOR-004 mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW oder 2,0 mg/kg/QOW behandelt wurden, ihr jeweiliges Therapieregime (QW-QW oder QOW-QOW) bei. Patienten, die in MOR-004 in den Placebo-Arm randomisiert waren, wurden in eine der beiden Elosulfase-alfa Gruppen randomisiert (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW oder 2,0 mg/kg/QOW) (PBO-QW oder PBO-QOW).

Im Gegensatz zur Randomisierung zu Beginn der Studie MOR-004 war die erneute Randomisierung nicht nach Alter oder Baseline-6MWT stratifiziert. Teil 1 endete am 30. November 2012. Dies hatte eine ungleiche Verteilung dieser Merkmale in den PBO-QW- und PBO-QOW Gruppen zur Folge. Im offenen Teil 2 wurden nach Auswertung der MOR-004-Studiendaten, und auf Empfehlung des Data Monitoring Committee alle Patienten unter Behandlung mit dem optimalen Dosierungsregime (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW) gestellt (Abbildung 4-7). Die genaue Studienwoche, in der die Umstellung erfolgte, hing vom Zeitpunkt der Studienaufnahme ab und lag zwischen Woche 36 und 96 von MOR-004/005 [45]. Patienten, welche die zweiwöchentliche Dosierung erhielten, wurden zu folgenden Zeitpunkten der Studie MOR-004/005 auf die einmal wöchentliche Dosierung umgestellt: Woche 36 (39 % der Patienten), Woche 48 (43 % der Patienten), Woche 72 (16 % der Patienten) und Woche 96 (1 % der Patienten) [45]. Die Dauer der Studie MOR-004 war so gewählt, dass möglichst keine chirurgischen Eingriffe während der 24 wöchigen Behandlungszeit erlaubt durchgeführt werden mussten, welche sich verzerrend auf die Messung der Ausdauer ausgewirkt hätten [70].

Aufgrund des langen Zeitraums der Verlängerungsstudie MOR-005 mussten sich einige Patienten notwendigen chirurgischen Eingriffen unterziehen [30, 70].

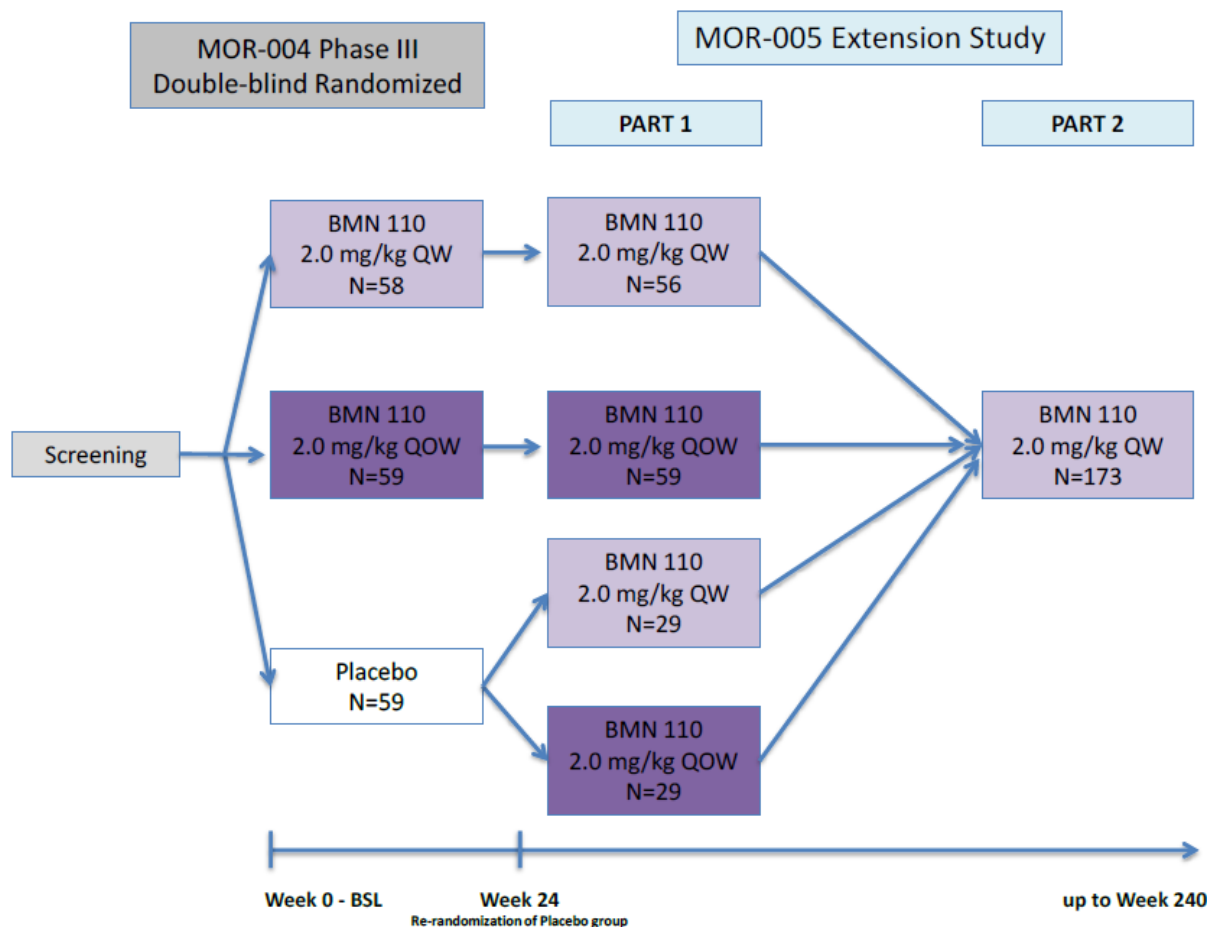


Abbildung 4-7: Studienschema von MOR-004/005.

Abkürzungen: BMN 110 = Elosulfase alfa; QOW = alle zwei Wochen; QW = jede Woche

Quelle: MOR-005 CSR Figure 9.1.1 [45]

Für die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MOR-004 wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen. Nach Abschluss von MOR-004 kamen alle Patienten für eine Teilnahme an der Studie MOR-005 infrage, sofern bei ihnen keine Umstände vorlagen, die einen Studienabschluss beeinträchtigen würden, und sie voraussichtlich in der Lage waren, den Behandlungsplan einzuhalten.

Für den Patientenfluss der Studie MOR-004 wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen. Von insgesamt $n = 176$ Patienten der MOR-004 ITT-Population ($n = 59$ Placebo, $n = 58$ Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW und $n = 59$ Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW), beendeten insgesamt $n = 175$ (99,4 %) Patienten die Studie. Nur ein Patient (0,6 %) des QW-QW-Behandlungsarms brach die Studie ab (Widerruf der Einwilligungserklärung). Von den $n = 175$ Patienten, welche die

Studie MOR-004 abschlossen, wurden $n = 173$ in MOR-005 aufgenommen. Ein Patient in dem QW- Behandlungsarm und ein Teilnehmer der Placebogruppe von MOR-004, welche die Studie MOR-004 abschlossen, wurden nicht in MOR-005 aufgenommen (siehe Anhang 4-E Abbildung 4-18) [45]. Insgesamt befanden sich $n = 29$ Patienten im PBO-QW, $n = 29$ Patienten im PBO-QOW, $n = 59$ Patienten im QOW-QOW und $n = 56$ Patienten im QW-QW-Behandlungsarm. Dies entspricht der ITT-Population der MOR-005 Studie.

Studienmedikation

Je nach randomisiert zugeteilter Behandlung wurden die Patienten mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW alternierend mit Placebo oder mit Placebo (nur MOR-004) (Vehikel von Elosulfase alfa verdünnt in 0,9 % NaCl) jeweils einmal wöchentlich (7 ± 3 d) i.v. behandelt [30]. Die Prüfpräparate wurden jeweils über etwa 4 h unter enger Überwachung der Patienten infundiert [30]. Die Infusionsrate wurde sukzessive alle 15 min erhöht, um das Risiko möglicher Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen zu minimieren [30].

Vor jeder Infusion wurde allen Patienten prophylaktisch Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen verabreicht [30]. Bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion oder anderen Risikofaktoren (z.B. Historie allergischer Reaktionen) waren zudem sedierende Antihistaminika und Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Steroiden möglich [30]. Auch die Gabe von Antipyretika war im Ermessen des Arztes gestattet [30].

Studienziel und Endpunkte

Primäres Studienziel von MOR-005 ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa. Endpunkte sind u. A. [30, 45]:

- Primärer Endpunkt
 - Veränderung des 6MWT von Baseline
- Patientenrelevante weitere Endpunkte
 - Respiratorische Funktion gemessen anhand des FEV1
 - Konzentration des uKS
 - Anthropometrische Messungen (z-Scores)
 - MPS HAQ
 - Gesamtscores für Eigenständigkeit, Mobilität, Betreuungsbedarf
 - Verwendung eines Rollstuhls
 - Verwendung einer Gehhilfe

- Unerwünschte Ereignisse

Im Falle der Wirksamkeitsendpunkte steht die Änderung zwischen Baseline und Woche 120 im Fokus.

Da es in der Studie MOR-005 keine Placebogruppe gab, konnte die Wirksamkeit der Behandlung nicht direkt beurteilt werden. Um jedoch die Auswertung der Ergebnisse in einen Kontext zu stellen, wurde ein indirekter Vergleich mit einer nicht behandelten Population aus einer Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf (MOR-001) durchgeführt [120, 171].

Studienphasen

Für die Studienphasen der Studie MOR-004 wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen. Die sich an Studie MOR-004 anschließende Studie MOR-005 bestand aus zwei Teilen. Im doppelblinden Teil 1 behielten diejenigen Patienten, die in MOR-004 mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW oder 2,0 mg/kg/QOW behandelt wurden, ihr jeweiliges Therapieregime (QW-QW oder QOW-QOW) bei. Patienten, die in MOR-004 in den Placebo-Arm randomisiert waren, wurden in eine der beiden Elosulfase alfa Gruppen randomisiert (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW oder 2,0 mg/kg/QOW) (PBO-QW oder PBO-QOW). Im offenen Teil 2 wurden nach Auswertung der MOR-004-Studiendaten, und auf Empfehlung des Data Monitoring Committee alle Patienten unter Behandlung mit dem optimalen Dosierungsregime (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW) gestellt (Abbildung 4-7). Die genaue Studienwoche, in der die Umstellung erfolgte, hing vom Zeitpunkt der Studienaufnahme ab und lag zwischen Woche 36 und 96 von MOR-004/005 [45]. Patienten, welche die zweiwöchentliche Dosierung erhielten, wurden zu folgenden Zeitpunkten der Studie MOR-004/005 auf die einmal wöchentliche Dosierung umgestellt: Woche 36 (39 % der Patienten), Woche 48 (43 % der Patienten), Woche 72 (16 % der Patienten) und Woche 96 (1 % der Patienten) [45].

Analysepopulationen

Es wird ein indirekter Vergleich des QW-QW-Behandlungsarms mit den Daten der historischen Kontrolle aus Studie MOR-001 durchgeführt. Der indirekte Vergleich basiert auf einer mittels 1:1-Propensity-Score gematchten Patientenpopulation (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2.3 für weitere Informationen). Der indirekte Vergleich wird für die Zeitpunkte 72 Wochen und 120 Wochen der Studie MOR-005 durchgeführt.

Um Langzeitdaten zu präsentieren, die über Woche 120 hinausgehen, werden zudem deskriptive Langzeitdaten für die ITT-Population der Studie MOR-005 ohne indirekten Vergleich dargestellt.

Für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigte Studienarme

Für den indirekten Vergleich mit Studie MOR-001 und die deskriptiven Langzeitdaten wird der QW-QW-Behandlungsarm verwendet, da die Patienten dieses Behandlungsarms seit Baseline der Studie MOR-001 die zugelassene Dosierung von Elosulfase alfa enthielten [1, 30]. Zudem wird für die deskriptiven Langzeitdaten ebenfalls der PBO-QW-Behandlungsarm dargestellt,

da die Patienten dieses Behandlungsarms ab Baseline der Studie MOR-005 die zugelassene Dosierung von Elosulfase alfa erhielten [1, 30].

Die Ergebnisse des PBO-QOW- und des QOW-QOW-Behandlungsarms sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da diese nicht dem zugelassenen Dosierungsschema von Elosulfase alfa entsprechen [1, 30]. Die Wirksamkeitsergebnisse dieser Studienarme werden dementsprechend nicht dargestellt.

Da mit Teil 2 der Studie MOR-005 alle Teilnehmer jeder Behandlungsgruppe auf die zugelassene Dosierung von Elosulfase alfa umgestellt wurden [30], werden alle Studienarme zur Analyse der Sicherheit dargestellt.

Studienpopulation

Nachfolgend werden die Charakteristika des QW-QW-Behandlungsarms beschrieben, da für diese ein indirekter Vergleich mit Studie MOR-001 vorliegt. Die Charakteristika der weiteren Behandlungsarme können Tabelle 4-78, Tabelle 4-80, Tabelle 4-81 und Tabelle 4-82 entnommen werden.

Die Patientengruppen der QW-QW-ITT-Population und der gematchten QW-QW-Population waren hinsichtlich des mittleren (SD) Alters (12,76 (8,01) Jahre und 12,92 (8,15) Jahre), der Verteilung der Altersgruppen (57 % zwischen 5 – 8 Jahre, 26 – 29 % zwischen 12 – 18 Jahre, 14 – 15 % über 18 Jahre) und der Geschlechtsverteilung (51 – 53 % weiblich) zu Beginn der Studie vergleichbar (siehe Tabelle 4-78) [120]. Die meisten Patienten waren weiß (61 – 62 %). Der Anteil der hispanischen Patienten und Latinos war zwischen 16,1 % und 17,3 %. Die Mehrzahl der Patienten stammte aus Europa (ca. 42 %) und Nordamerika (25,0 %).

Entsprechend der typischen Charakteristika der MPS IVA-Erkrankung waren die meisten Patienten (96,4 %, 100 %) deutlich kleiner als Ihrem Alter entsprechend und befanden sich unter dem 3. Perzentil (Tabelle 4-80). Die Gehstrecke im 6MWT zu Beginn der Studie unterschied sich zwischen den beiden Populationen nicht nennenswert und betrug im Mittel (SD) 209,39 (71,80) m (ITT-Population) bzw. 211,46 (69,97) m (gematchte Population) (siehe Tabelle 4-80) [120]. Der Anteil der Patienten, die ≤ 200 m (37,5 % in der ITT und 36,5 % in der gematchten Population) bzw. mehr als 200 m (62,5 % in der ITT und 63,5 % in der gematchten Population) gehen konnten, war in den Gruppen vergleichbar. Der Anteil der Patienten, die zu Beginn der Studie im 6MWT eine Gehhilfe benutzten, war in der ITT-Population 14,3 %. Die Ergebnisse zu uKS und FEV1 waren zu Beginn der Studie vergleichbar hoch mit ca. 26 – 27 $\mu\text{g/ml}$ (uKS) und ca. 0,83 – 0,84 Litern (FEV1) in beiden Populationen. Die MPS IVA-Erkrankung der Patienten wurden im Mittel (SD) in einem Alter von 6,75 (7,18) Jahren (ITT-Population) bzw. 7,04 (7,37) Jahren (gematchte Population) diagnostiziert. Die Zeit seit der Diagnose betrug im Mittel (SD) 6,04 (5,78) Jahre (ITT-Population) bzw. 5,91 (5,77) Jahre (gematchte Population).

Die Zahl und Verteilung medizinischer Vorbefunde waren in den verschiedenen Behandlungsgruppen der Studie MOR-005 insgesamt ähnlich und spiegelten die hohe Morbidität vom MPS IVA wider. Entsprechend der typischen Ausprägung der Erkrankung [5]

wies ein hoher Anteil an Patienten skelettale Veränderungen, wie z. B. eine Deformität des Knies (57,1 % im QW-QW Behandlungsarm), Pectus carinatum (Kielbrust; 48,2 % im QW-QW Behandlungsarm), Kyphose (30,4 % im QW-QW Behandlungsarm) oder eine Hüftdysplasie (28,6 % im QW-QW Behandlungsarm) auf (siehe Tabelle 4-80) [45]. Zudem waren auch weitere für die MPS IVA-Erkrankung typische PTs in der medizinischen Vorgeschichte wie Hornhauttrübung (51,8 % im QW-QW Behandlungsarm) und Trikuspidalklappeninsuffizienz (23,2 % im QW-QW Behandlungsarm) berichtet (siehe Tabelle 4-80) [45].

Die Compliance zur Behandlung mit der Studienmedikation war insgesamt sehr hoch (n = 52 Patienten mit ≥ 80 % Compliance in der QW-QW-ITT-Population) (siehe Tabelle 4-82) [45]. Die Zahl der verpassten Infusionen war niedrig (8,1 % QW-QW-ITT-Population), jedoch verpasste die Mehrheit der Patienten mind. 1 Infusion (92,9 % in der QW-QW-ITT-Population) (siehe Tabelle 4-82) [45].

4.3.2.3.2.1.2 Studie MOR-001

Design der Studie

Ursprünglich handelte es sich bei MOR-001 um eine Querschnittsstudie mit einer einzigen Visite bei MPS IVA-Patienten ohne Einschränkungen hinsichtlich Alter und Schweregrad der Symptome, in die der erste Patient 2008 aufgenommen wurde [8, 47]. Um genauere Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf von MPS IVA zu gewinnen, wurde die Studie MOR-001 mit Amendment 2 vom 22. September 2009 [47] zur Längsschnittstudie erweitert und 2011 als solche an allen Zentren genehmigt [8]. Ziel der Langzeitstudie MOR-001 war es, die Ausdauer und die Atmungsfunktion bei MPS IVA-Patienten zu quantifizieren und das Spektrum der Symptome und biochemischen Anomalien bei MPS IVA im Laufe der Zeit besser zu charakterisieren [47]. Die Studie wurde im Juli 2014 vorzeitig abgebrochen [157], da mit der Marktzulassung Elosulfase alfa nun kommerziell zur Verfügung stand und da das MARS Registers initiiert wurde.

Für die Studienaufnahme musste die Bestätigung der Diagnose MPS IVA entweder durch einen molekulargenetischen Test oder eine reduzierte GALNS-Aktivität im Vergleich zum Normalbereich des Labors für die Enzymaktivität der GALNS dokumentiert sein. Es lag nicht von allen Patienten eine genetische Diagnose vor und folglich wurde diese Information weder analysiert noch in den Bericht aufgenommen. Ausschlusskriterien waren u. a. eine vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) oder Begleiterkrankungen bzw. Zustände, welche die Studienteilnahme beeinträchtigen oder ein Sicherheitsrisiko darstellen würden [47]. Die Patienten sollten bis zu 10 Jahre lang in der Studie verbleiben, es sei denn, ein Patient wurde in eine interventionelle klinische Prüfung aufgenommen oder die Studie wird aus klinischen oder formalen Gründen beendet.

Die Visiten fanden jährlich (± 3 Monate) statt und bei jeder Visite wurde die Anamnese erhoben, klinische Bewertungen durchgeführt und der uKS-Wert bestimmt. Der 6MWT und die

respiratorischen Funktionstests wurden entsprechend veröffentlichten Richtlinien ausgeführt [47].

Für die in diesem Dossier dargestellten Analysen wurde der Datenschnitt der Studie MOR-001 vom 22. August 2013 verwendet. Dieser entspricht den publizierten Daten von Harmatz *et al.* (2015) [25]. Zu Baseline liegen Daten von $n = 353$ Patienten vor [25]. Von diesen weisen $n = 184$ Patienten ebenfalls longitudinale Daten zu Jahr 1 auf und $n = 78$ Patienten longitudinale Daten zu Jahr 2 auf [25]. Von denjenigen Patienten, die longitudinale Daten aufweisen, erfüllen $n = 97$ Patienten mit 1-Jahres-Follow-up und $n = 40$ Patienten mit 2-Jahres-Follow-up formal die Einschlusskriterien der Studie MOR-004/005 (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT zwischen 30 – 325 m, jeweils zu Baseline) [25]. Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-19 in Anhang 4-E dargestellt

Da es sich bei der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf um eine Beobachtungsstudie handelte, war der genaue Zeitpunkt der Nachbeobachtungsvisiten unterschiedlich. Die Zeitfenster für die Visiten lagen zwischen Tag 270 und 609 für die Bewertung in Jahr 1 bzw. Tag 610 bis 944 im 2. Jahr [25]. Tatsächlich fanden die Visiten im Schnitt (SD) in Jahr 1 an Tag 446 (74) und in Jahr 2 an Tag 749 statt, oder nach etwa 64 bzw. 107 Wochen [25].

Behandlung

Da es sich bei Studie MOR-001 um eine Studie zum historischen Verlauf der MPS IVA-Erkrankung handelt, wurden mit Ausnahme des Ausschlusses von Patienten mit HSCT keine Einschränkungen hinsichtlich der Behandlung vorgenommen (Tabelle 4-76) [47]. Ebenso war die Verwendung von interventionellen Präparaten und Medizingeräten im Rahmen anderer klinischer Studien ≤ 30 Tage vor Screening nicht gestattet.

Da die Studie MOR-001 zeitlich vor der Markteinführung von Elosulfase alfa stattfand [25], bildet die Studie somit die Standardversorgung von MPS IVA-Patienten ohne Elosulfase alfa ab. Es handelt sich hierbei um eine Symptom-orientierte, patientenindividuelle Behandlung gemäß BSC. Somit ist die vom G-BA bestimmte zVT BSC in Studie MOR-001 adäquat abgebildet.

Studienziel und Endpunkte

Ziel der Studie MOR-001 war es, die Ausdauer und die Atmungsfunktion bei MPS IVA-Patienten zu quantifizieren und das Spektrum der Symptome und biochemischen Anomalien bei MPS IVA im Laufe der Zeit besser zu charakterisieren [47]. Endpunkte sind u. A. [8, 25, 47]:

- 6MWT
- Respiratorische Funktion gemessen anhand des FEV1
- Konzentration des uKS
- Anthropometrische Messungen (z-Scores)

- MPS HAQ
 - Gesamtscores für Eigenständigkeit, Mobilität, Betreuungsbedarf
 - Verwendung eines Rollstuhls
 - Verwendung einer Gehhilfe

Studienphasen

Ursprünglich war die Studie als Querschnittsstudie konzipiert [47]. Mit Amendment 2 des Studienprotokolls vom 22. Dezember 2009 wurde die Studie zu einer longitudinalen Studie geändert [47].

Analysepopulationen

Die Population der Studie MOR-001 wurde zunächst auf diejenigen Patienten beschränkt, die formal die Einschlusskriterien der Studie MOR-004/005 (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT zwischen 30 – 325 m, jeweils zu Baseline) erfüllen und die longitudinalen Daten aufweisen (im Weiteren: „Gesamtpopulation“, $n = 97$). Anschließend wurden diejenigen MOR-001 Patienten ausgewählt, deren Datenverfügbarkeit einen indirekten Vergleich des primären Endpunktes 6MWT mindestens zu Jahr 1 erlaubt (Kriterien: 6MWT-Wert zu Jahr 1, Verfügbarkeit der für das Matching benötigten Variablen zu Baseline; im Weiteren: „auswertbare Population“, $n = 71$). Aus dem daraus resultierenden Patienten-Pool der Studie MOR-001 wurden mithilfe eines Propensity-Score Matchings diejenigen Patienten ausgewählt, denen ein Matching-Partner in Studie MOR-004/005 zugeordnet wurde (gematchte Population, $n = 52$). Weitere Informationen zur Patientenauswahl für den indirekten Vergleich sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.3 dargestellt. Der indirekte Vergleich wird für die Zeitpunkte 72 Wochen und 120 Wochen der Studie MOR-005 durchgeführt.

Studienpopulation

Die Gesamtpopulation ($n = 97$) und die auswertbare Population der Studie MOR-001 waren mit einem mittleren (SD) Alter von 16,84 (12,23) Jahren und 17,21 (10,81) Jahren tendenziell älter als die Patienten der Studie MOR-004/005 (siehe Tabelle 4-78) [120]. Dies war durch einen höheren Anteil erwachsener Patienten (28,9 % und 32,4 %) bedingt (siehe Tabelle 4-78) [120]. Nach dem Matching betrug das mittlere (SD) Alter 13,97 (8,82) Jahre und war somit dem mittleren (SD) Alter des gematchten QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 von 12,92 (8,15) Jahren ähnlich (siehe Tabelle 4-78) [120]. Auch die Verteilung auf die Altersgruppen der MOR-001 Patienten war nach dem Matching vergleichbar mit dem gematchten QW-QW-Behandlungsarm der Studie MOR-005 (siehe Tabelle 4-78) [120]. Ca. die Hälfte der Patienten der Gesamtpopulation und der auswertbaren Population stammten aus Europa, bei der gematchten Population stammte die Mehrheit der Patienten (61,5 %) aus Europa (siehe Tabelle 4-78) [120]. Informationen zur ethnischen Herkunft und Ethnizität der MOR-001 Patienten stehen nicht zur Verfügung.

Entsprechend der typischen Charakteristika der MPS IVA-Erkrankung waren die meisten Patienten deutlich kleiner als Ihrem Alter entsprechend, der mittlere (SD) z-Score der

Körpergröße betrug in allen analysierten MOR-001 Populationen zwischen -6,23 (2,69) und -6,47 (2,53) (Tabelle 4-80). Die Gehstrecke im 6MWT zu Beginn der Studie MOR-001 war im Mittel (SD) mit 207,80 (84,26) m (Gesamtpopulation) und 215,00 (77,73) m (gematchte Population) vergleichbar zur der der Studie MOR-004/005 (siehe Tabelle 4-80) [120]. Der Anteil der Patienten, die ≤ 200 m (43,3 % der Gesamtpopulation, 44,2 % der gematchten Population) bzw. mehr als 200 m (56,7 % der Gesamtpopulation, 55,8 % der gematchten Population) gehen konnten, war ebenfalls vergleichbar. Ebenso war der mittlere (SD) FEV-1 Wert zu Baseline insbesondere in der gematchten Population mit 0,852 (9,429) Litern mit den Werten der MOR-005 Studie vergleichbar. Der mittlere (SD) uKS-Wert zu Baseline betrug in der Gesamtpopulation 33,48 (25,64) $\mu\text{g/ml}$, in der auswertbaren Population 32,78 (28,10) $\mu\text{g/ml}$ und in der gematchten Population 40,24 (28,99) $\mu\text{g/ml}$ (siehe Tabelle 4-80) [120].

4.3.2.3.2.1.3 Studie MOR-007

Design der Studie

Bei der Phase-2 Studie MOR-007 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, multinationale Studie, in der 15 MPS IVA-Patienten im Alter von < 5 Jahren während der primären Behandlungsphase 52 Wochen lang Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW erhielten [46, 93]. Das primäre Ziel der Studie war die Gewährleistung der Sicherheit und Verträglichkeit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW [46, 93]. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung des uKS und anthropometrische Messungen über 52 Wochen [46, 93]. Daran schloss sich eine Extensions-Behandlungsphase von bis zu weiteren 156 Wochen an, an der die Patienten teilnehmen konnten, in welcher die langfristige Sicherheit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW bei Patienten mit MPS IVA untersucht wurde [46, 93]. In der vorliegenden Bewertung wird die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Patienten ergänzend dargestellt.

Patienten im Alter von < 5 Jahren mit der klinischen Diagnose MPS IVA und einer verminderten GALNS-Enzymaktivität in Fibroblasten oder Leukozyten oder einer bestätigten Diagnose mittels genetischer Tests konnten an der Studie teilnehmen [93].

Für die Studie MOR-007 wurden $n = 15$ Patienten gescreent [46]. Alle Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden eingeschlossen [46]. Insgesamt wurden $n = 15$ MPS IVA-Patienten aus weltweit 3 Ländern und 4 Studienzentren in die Studie rekrutiert [46]. Der erste Patient wurde am 24.10.2011 in die Studie aufgenommen und der letzte Patient am 27.01.2016 behandelt [46]. Am 03.02.2016 wurde die Studie abgeschlossen [46]. Alle 15 (100 %) Patienten beendeten die primäre Behandlungsphase von 52 Wochen und gingen in die Extensionsphase über [46]. Zwei Patienten zogen sich zu Woche 53 aus der Studie zurück, um in ihre Heimat zurückzukehren [46]. Ein Patient zog sich in Woche 105 aus der Studie zurück, da der Wunsch der Eltern bestand, in die Heimat zurückzukehren [46]. Da der Sponsor die Studie terminierte, wurde die Langzeit-Extensionsphase von keinem der verbleibenden $n = 12$ Patienten abgeschlossen [46]. Der Sponsor terminierte die Studie, da die Patienten im MARS Register weiterverfolgt werden sollten.

Studienmedikation

Die Patienten wurden mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (Vehikel von Elosulfase alfa verdünnt in 0,9 % NaCl) einmal wöchentlich (7±4 Tage) i. v. behandelt [93]. Die Behandlung musste im Abstand von mindestens 4 Tagen über etwa 4 h stattfinden [93]. Es wurde eine niedrige Flussrate (1,5, 3 bzw. 6 ml/h) mit gradueller Steigerung alle 15 min, bis der maximale Fluss (18, 36 bzw. 72 ml/h bei Verdünnung in 50, 100 bzw. 250 ml Kochsalzlösung) erreicht wurde, gewählt, um das Risiko möglicher Infusionsreaktionen zu minimieren [93].

Vor jeder Infusion wurden prophylaktisch Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen verabreicht; bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion oder anderen Risikofaktoren (z.B. Historie allergischer Reaktionen) waren zudem sedierende Antihistaminika und Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Steroiden möglich [93]. Auch die Gabe von Antipyretika war im Ermessen des Arztes gestattet [93].

Studienziel und Endpunkte

Primäres Studienziel der Studie MOR-007 war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW gemessen anhand der UE und Vitalzeichen [46, 93]. Endpunkte sind u. A. [46, 93]:

- Primärer Endpunkt:
 - Sicherheit und Verträglichkeit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW gemessen anhand der UE
- Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:
 - Konzentration des normalisierten uKS
 - Anthropometrische Messungen (z-Scores)

Nur für den Endpunkt „z-Score der Stehhöhe“ liegen vergleichende Daten mit der historischen Kontrollpopulation aus MOR-001 vor [32]. Bei dem Vergleich handelt es sich um einen nicht-adjustierten, naiven indirekten Vergleich [32]. Der indirekte Vergleich des z-Scores der Stehhöhe, sowie die einarmigen deskriptiven Daten zur Stehhöhe, zum z-Score der Stehhöhe, zum uKS und zur Sicherheit von Elosulfase alfa der Studie MOR-007 werden supportiv dargestellt.

Studienphasen

Die Studie umfasste eine 52-wöchige primäre Behandlungsphase und eine Extensions-Behandlungsphase von bis zu 156 weiteren Wochen [93].

Analysepopulationen

Die Wirksamkeitspopulation ist identisch zur ITT-Population und besteht aus allen Patienten, die während der gesamten Studiendauer ein Studienmedikament erhalten haben und bei denen

mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach dem Ausgangswert durchgeführt wurde [46]. Die Sicherheitspopulation besteht aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments in der Studie MOR-007 erhalten haben [46]. Die ITT-Population entspricht der Sicherheitspopulation (n = 15) [46].

Für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigte Studienarme

Es gibt nur einen Studienarm in der Studie MOR-007, dieser wird ergänzend präsentiert.

Studienpopulation

In der Studienpopulation (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW) war etwa die Hälfte der Patienten zwischen ≥ 3 und 5 Jahre alt und die andere Hälfte zwischen 0 und < 3 Jahren (siehe Tabelle 4-79) [46]. Das mittlere (SD) Alter der Patienten betrug 3,1 (1,34) Jahre (siehe Tabelle 4-79) [46]. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen (siehe Tabelle 4-79) [46]. Die meisten Patienten waren weiß (66,7 %) (siehe Tabelle 4-79) [46]. Etwa die Hälfte der Patienten stammte je aus Europa (53,3 %) bzw. Nordamerika (46,7 %) (siehe Tabelle 4-79) [46].

Entsprechend der typischen Charakteristika der MPS IVA-Erkrankung war etwa die Hälfte der Patienten deutlich kleiner als Ihrem Alter entsprechend und befand sich unter des 3. Perzentils (46,7 %) (siehe Tabelle 4-81) [46]. Der Anteil der Patienten, die sich unterhalb des 3. Perzentils befinden ist dabei im Vergleich zu Studie MOR-004/005 geringer, da die Patienten der Studie MOR-007 noch sehr jung sind. Insbesondere bei den sehr jungen Patienten < 3 Jahren sind keine Abweichungen der Körpergröße zu erwarten sind [97]. Im Mittel (SD) wogen die Patienten 13,1 (3,17) kg (siehe Tabelle 4-81) [46]. Das Ergebnis zu uKS lag in der Studienpopulation zu Beginn der Studie im Mittel (SD) bei 35,9 (12,32) $\mu\text{g/ml}$ (siehe Tabelle 4-81) [46]. Die MPS IVA-Erkrankung der Patienten wurde im Mittel (SD) in einem Alter von 1,7 (1,10) Jahren diagnostiziert (siehe Tabelle 4-81) [46]. Die Zeit seit der Diagnose betrug in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/Woche Gruppe im Mittel (SD) 1,4 (0,83) Jahre (siehe Tabelle 4-81) [46].

Die Zahl und Verteilung medizinischer Vorbefunde waren in den Gruppen insgesamt ähnlich und spiegelten die hohe Morbidität vom MPS IVA wider. Entsprechend der typischen Ausprägung der Erkrankung [5] wies ein hoher Anteil an Patienten skelettale Veränderungen, wie z. B. eine Deformität des Knies (66,7 %), Pectus carinatum (Kielbrust; 66,7 %), Kyphose (60,0 %) oder eine entwicklungsbedingte Hüft dysplasie (20,0 %) auf (siehe Tabelle 4-80) [46]. Zudem waren auch weitere für die MPS IVA-Erkrankung typische PTs in der medizinischen Vorgeschichte wie Hornhauttrübung (33,3 %) und Taubheit (53,3 %) berichtet (siehe Tabelle 4-80) [46].

Für den z-Score der Stehhöhe wurde für Patienten ≥ 2 Jahren ein nicht adjustierter indirekter Vergleich mit gleichaltrigen Patienten aus der historischen Kontrollkohorte MOR-001 vorgenommen [32]. Die Patienten im Alter zwischen ≥ 2 und < 5 Jahren der Studie MOR-007 und MOR-001 waren hinsichtlich ihrer demografischen Merkmale und Krankheitscharakteristika zu Baseline vergleichbar (siehe Tabelle 4-79 und Tabelle 4-81) [32].

Die Compliance zur Behandlung mit der Studienmedikation war insgesamt hoch mit einer niedrigen Anzahl an verpassten Infusionen insgesamt (n = 104, 5,5 %) und einer Compliance von ≥ 80 % bei allen Patienten (n = 15, 100 %) (siehe Tabelle 4-83) [46].

4.3.2.3.2.2 Umsetzung der Anforderungen an vergleichende Analysen ohne Randomisierung

4.3.2.3.2.2.1 Zusammenfassung – Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung

Der indirekte Vergleich der Studie MOR-005 zu Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (QW-QW-Behandlungsarm) mit der historischen Kontrollkohorte aus Studie MOR-001 wurde gemäß den Kriterien des IQWiG (siehe Abschnitt 4.2.5.6.1) [31] auf eine erfolgreiche Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung überprüft (Tabelle 4-84). Die Evaluation ergibt, dass ein Vergleich der Studien MOR-005 und MOR-001 geeignet ist, um die Zielstudie zu emulieren.

In beiden Studien werden Patienten mit gesicherter MPS IVA-Diagnose eingeschlossen. Da die historische Kontrollkohorte aus Studie MOR-001 aufgrund der weniger restriktiven Einschlusskriterien eine breitere Studienpopulation enthält, wurde die Population auf jene MOR-001 Patienten, die auch die Einschlusskriterien der Studie MOR-005 (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT zwischen 30 – 325 m) erfüllen, zugeschnitten. Der QW-QW-Behandlungsarm der Studie MOR-005 bildet korrekt die zugelassene Dosierung von Elosulfase alfa ab und die Studie MOR-001 bildet den Versorgungsstandard gemäß BSC vor der Markteinführung von Elosulfase alfa ab. Durch eine Adjustierung für systematisch identifizierte Confounder wird eine Strukturgleichheit der Studienpopulationen erreicht. Die Kriterien der Positivität, Überlappung und Balanciertheit sind erfüllt. Es liegt eine präzise Definition von Baseline vor und die Studien- bzw. Beobachtungsdauer eignet sich für einen indirekten Vergleich. Die in den Studien erhobenen Endpunkte sind identisch operationalisiert. Die vergleichenden Analysen umfassen patientenrelevante sowie ergänzend dargestellte klinisch relevante Endpunkte in der Kategorie Morbidität. Die Analysen basieren auf der gematchten Population und werden analog zu den präspezifizierten Analysen der RCT MOR-004 durchgeführt.

Insgesamt sind die Anforderungen an vergleichende Analyse ohne Randomisierung für den indirekten Vergleich der Studien MOR-005 und MOR-001 erfüllt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-84: Kriterien zur Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung (Zielstudie) aus den Studien MOR-004/005 und MOR-001 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterien	MOR-004/005	MOR-001
Einschlusskriterien	Relevante Krankheitscharakteristika: - Alter ≥ 5 Jahre - Mittlerer Screening-6MWT zwischen ≥ 30 m und ≤ 325 m - Dokumentierte, klinische Diagnose von MPS IVA auf Basis klinischer Zeichen und Symptome und dokumentierter, reduzierter Fibroblasten- oder Leukozyten GALNS-Enzymaktivität oder genetischer Testung - Ausschluss von Patienten mit vorheriger HSCT - Ausschluss von Patienten mit einer größeren Operation ≤ 3 Monate vor Baseline - Weitere Ein- und Ausschlusskriterien siehe Anhang 4-E	Relevante Krankheitscharakteristika: - Dokumentierte, klinische Diagnose von MPS IVA auf Basis dokumentierter, reduzierter GALNS-Enzymaktivität Aktivität im Vergleich zum Normalbereich des Labors, das den Test durchführt, oder dokumentiertes Ergebnis eines molekulargenetischen Tests, der die Diagnose von MPS IVA bestätigt - Ausschluss von Patienten mit vorheriger HSCT - Weitere Ein- und Ausschlusskriterien siehe Anhang 4-E Für die Bestimmung der auswertbaren Population wurden die MOR-001 Patienten weiterhin limitiert auf Patienten mit: - Alter ≥ 5 Jahre zu Baseline - Mittlerer 6MWT zwischen ≥ 30 m und ≤ 325 m zu Baseline
	<u>Einordnung:</u> - Die Analysepopulationen umfassen das Anwendungsgebiet von Elosulfase alfa gemäß Fachinformation [1] - Vorschriften zu Operationen ≤ 3 Monate vor Baseline der Studie MOR-004/005 in der Studie MOR-001 aufgrund des nicht-interventionellen Designs nicht umsetzbar; Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten mit orthopädischen Operationen wird vorgelegt - Vorschriften zur Empfängnisverhütung der Studie MOR-004/005 in der Studie MOR-001 aufgrund des nicht-interventionellen Designs nicht umsetzbar; keine Auswirkungen auf das eingeschlossene Patientenkollektiv	
	<u>Fazit:</u> Die eingeschlossenen Patientenpopulationen bilden das Anwendungsgebiet von Elosulfase alfa adäquat ab. Die Studie MOR-001 beinhaltet aufgrund der weniger restriktiven Einschlusskriterien ein breiteres Patientenkollektiv als Studie MOR-004/005. Durch eine Einschränkung auf MOR-001-Patienten im Alter ≥ 5 Jahre und mit einem 6MWT zwischen ≥ 30 m und ≤ 325 m wird sichergestellt, dass eine vergleichbare Patientenpopulation aus beiden Studien in den indirekten Vergleich eingeht.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kriterien	MOR-004/005	MOR-001
Zu untersuchende Behandlungen	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	Patientenindividuelle Therapie mit BSC
	<u>Einordnung:</u> Es wird nur der QW-QW-Behandlungsarm der Studie MOR-001 für den indirekten Vergleich herangezogen, da nur in diesem Arm mit Beginn der MOR-004 Baseline eine Behandlung mit der zugelassenen Dosierung erfolgte [1]	
	<u>Fazit:</u> In beiden Behandlungsgruppen wurde die zu untersuchende Behandlung wie für die Zielstudie erforderlich umgesetzt.	
Behandlungszuweisung	Keine Behandlungszuweisung	Keine Behandlungszuweisung
	<u>Einordnung:</u> Nicht zutreffend.	
	<u>Fazit:</u> Da keine Randomisierung durchgeführt wurde kann nicht unmittelbar von einer Strukturgleichheit ausgegangen werden. Um eine Strukturgleichheit dennoch für relevante Variablen zu erreichen, wurde eine Adjustierung für Confounder durchgeführt. Die verwendeten Confounder wurden im Rahmen einer Confounder-Recherche, bestehend aus einer systematischen Literaturrecherche und Experteninterviews identifiziert.	
Beobachtungsdauer (einschließlich eindeutiger Definition des Beobachtungsbeginns)	- Screening: ≤ 14 Tage vor Baseline - Baseline: ≤ 7 Tage vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation - Studiendauer: Bis zu 240 Wochen	- Baseline: 1. Visite - Beobachtungsdauer: Bis zu 10 Jahre
	<u>Einordnung:</u> Die Indexzeitpunkte sind definiert.	
	<u>Fazit:</u> Der Beobachtungs-/Studienbeginn und die Dauer sind definiert. Sie sind geeignet, um den angestrebten Erhebungszeitraum der Endpunkte der Zielstudie abzubilden.	
Prädefinierte Endpunkte	Kategorie Morbidität: 6MWT - FEV1 - uKS - Anthropometrie	Kategorie Morbidität: 6MWT - FEV1 - uKS - Anthropometrie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kriterien	MOR-004/005	MOR-001
	- MPS HAQ Kategorie Sicherheit: - Unerwünschte Ereignisse Erhebungszeitpunkte: - Teil 1: Abhängig vom Endpunkt alle 12 oder 24 Wochen - Teil 2: Abhängig vom Endpunkt alle 24, 48, 72 Wochen - Zeitpunkte, zu denen Messwerte von allen oben genannten Endpunkten vorliegen sind: - Woche 0 (MOR-004 Baseline) - Woche 24 (MOR-005 Woche 0) - Woche 48 (MOR-005 Woche 24) - Woche 72 (MOR-005 Woche 48) - Woche 120 (MOR-005 Woche 96) - Woche 168 (MOR-005 Woche 144) - Woche 216 (MOR-005 Woche 192) - Woche 240 (MOR-005 Woche 216)	- MPS HAQ Erhebungszeitpunkte: - Jährliche Visiten; die Kodierung der jährlichen Visiten war an das Kalenderjahr gebunden, während der Einschluss der Patienten das ganze Jahr über stattfinden konnte. - Da es sich bei der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf um eine Beobachtung handelte, war der genaue Zeitpunkt der Nachbeobachtungsvisiten somit unterschiedlich. Die Zeitfenster für die Visiten lagen zwischen Tag 270 und 609 für die Bewertung in Jahr 1 bzw. Tag 610 bis 944 im 2. Jahr. Tatsächlich fanden die Visiten im Schnitt (SD) in Jahr 1 an Tag 446 (74) und in Jahr 2 an Tag 749 statt. Dies entspricht 64 Wochen (Jahr 1) bzw. 107 Wochen (Jahr 2).
	<u>Einordnung:</u> - In der Kategorie Morbidität wurden in beiden Studien die gleichen Endpunkte erhoben. - Es besteht eine zeitliche und eine örtliche Parallelität der Studien MOR-005 und MOR-001. Somit wurden die Endpunkte vom gleichen Personal in standardisierter Weise erhoben. - Endpunkte in der Kategorie Sicherheit wurden nur in Studie MOR-004/005 erhoben. Eine vergleichende Analyse ist daher nicht möglich. - Zum Vergleich des QW-QW-Behandlungsarms mit den Patienten der Studie MOR-001 wurden daher die Zeitpunkte mit dem geringsten zeitlichen Abstand und einer ausreichenden Datenverfügbarkeit herangezogen: - MOR-005 Woche 72 vs. MOR-001 Jahr 1 - MOR-005 Woche 120 vs. MOR-001 Jahr 2	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kriterien	MOR-004/005	MOR-001
	<u>Fazit:</u> Bei den erhobenen Endpunkten der Kategorie Morbidität handelt es sich um standardisierte, objektiv messbare Werte bzw. um standardisierte PROs. Die Operationalisierung der Endpunkte ist identisch und es liegen für alle in der Zielstudie erforderlichen Endpunkte Ergebnisse vor.	
Interessierender Vergleich	• Verwendet werden die Patienten des QW-QW-Behandlungsarms (ITT n = 56) • Patienten, die nicht für alle zur Adjustierung verwendeten Variablen Messwerte aufweisen, werden nicht für das Matching herangezogen. Es wird keine Imputation durchgeführt. Dies führt zum Ausschluss von n = 4 Patienten. Der Pool an QW-QW-Patienten, der für das Matching herangezogen wird, beinhaltet n = 52 Patienten • n = 52 QW-QW-Patienten wurde ein Matching-Partner aus Studie MOR-001 zugeteilt	• Verwendet werden die MOR-001-Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie MOR-004/005 erfüllen und longitudinale Daten aufweisen (n = 77) • Patienten, die nicht für alle zur Adjustierung verwendeten Variablen Messwerte aufweisen, werden nicht für das Matching herangezogen. Es wird keine Imputation durchgeführt. Dies führt zum Ausschluss von n = 6 Patienten. Der Pool an QW-QW-Patienten, der für das Matching herangezogen wird, beinhaltet n = 71 Patienten • n = 52 Patienten wurde ein Matching-Partner aus Studie MOR-005 zugeteilt.
	<u>Einordnung:</u> • In Studie MOR-005 gehen 52/56 (93 %) QW-QW-Patienten in die Analyse ein.	
	<u>Fazit:</u> Die vergleichende Analyse ist geeignet, um eine ITT-Analyse der Zielstudie nachzubilden, da 100 % der für das Matching in Frage kommenden MOR-005-Patienten hat einen Matching-Partner aus Studie MOR-001 erhalten haben. Durch das Matching wird sichergestellt, dass nur MOR-001 Patienten in die Analyse eingehen, die mit der Analysepopulation der Studie MOR-005 vergleichbar sind.	
Analyseplan	• Die Analyse der Einzelstudie ist präspezifiziert.	• Die Analyse der Einzelstudie ist präspezifiziert.
	• Die vergleichende Analyse der Studien MOR-005 und MOR-001 wird analog zur Analyse im Vergleich zu Placebo in Studie MOR-004 durchgeführt. Alle Analysen der Studie MOR-004 waren präspezifiziert. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Kriterien der Nutzenbewertung zu entsprechen.	
	<u>Einordnung:</u> • Anpassungen der präspezifizierten vergleichenden Analysen wurden vorgenommen, wenn diese notwendig waren, um mit den im Dossier dargestellten Auswertungen die speziellen Anforderungen der Nutzenbewertung zu erfüllen. Auf jegliche Abweichungen wird hingewiesen und sie werden individuell begründet.	

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kriterien	MOR-004/005	MOR-001
	<u>Fazit:</u> Die Qualität der Analysen ist durch Präspezifizierung gewährleistet.	
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; BSC = Best-Supportive-Care; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT = Intention-to-treat; MPS HAQ = Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire; MPS IVA: Mukopolysaccharidose Typ IVA; QW = jede Woche; uKS = Keratansulfat im Urin		
Abkürzungen: MOR-005 Protokoll [30], MOR-005 CSR [45], MOR-001 Protokoll, Harmatz <i>et al.</i> 2013 & 2015 [8, 25], Hendriksz <i>et al.</i> 2016 [119].		

4.3.2.3.2.2 Identifikation, Erhebung und Adjustierung für Confounder

4.3.2.3.2.2.1 Identifikation der Confounder

Confounder sind Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können oder die eine Verzerrung bewirken können, indem sie das Behandlungsergebnis oder die Messung der Endpunkte beeinflussen. Daher sollte für indirekte Vergleiche eine Kontrolle der bekannten Confounder vorgenommen werden, z. B. durch Matching oder durch Propensity-Score-Analysen. Wichtig hierbei ist, dass alle bekannten Confounder in der Analyse berücksichtigt werden. Um die relevanten Confounder zu identifizieren, wird in den Allgemeinen Methoden 7.0 des IQWiG [27] eine Präferenz für das von Pufulete *et al.* (2022) [39] beschriebene Verfahren beschrieben, welches sowohl eine SLR als auch Experteninterviews umfasst. Ein ähnliches Identifikationsverfahren für Confounder wurde beispielsweise ebenso in dem Verfahren der Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel 2023 durchgeführt und vom G-BA akzeptiert [117, 118].

Zur Identifikation von Confoundern bei der Behandlung von MPS IVA mit Elosulfase alfa wurde daher ein mehrstufiges Verfahren, bestehend aus einer SLR und Interviews mit klinischen Experten, durchgeführt (Abbildung 4-8) [17].

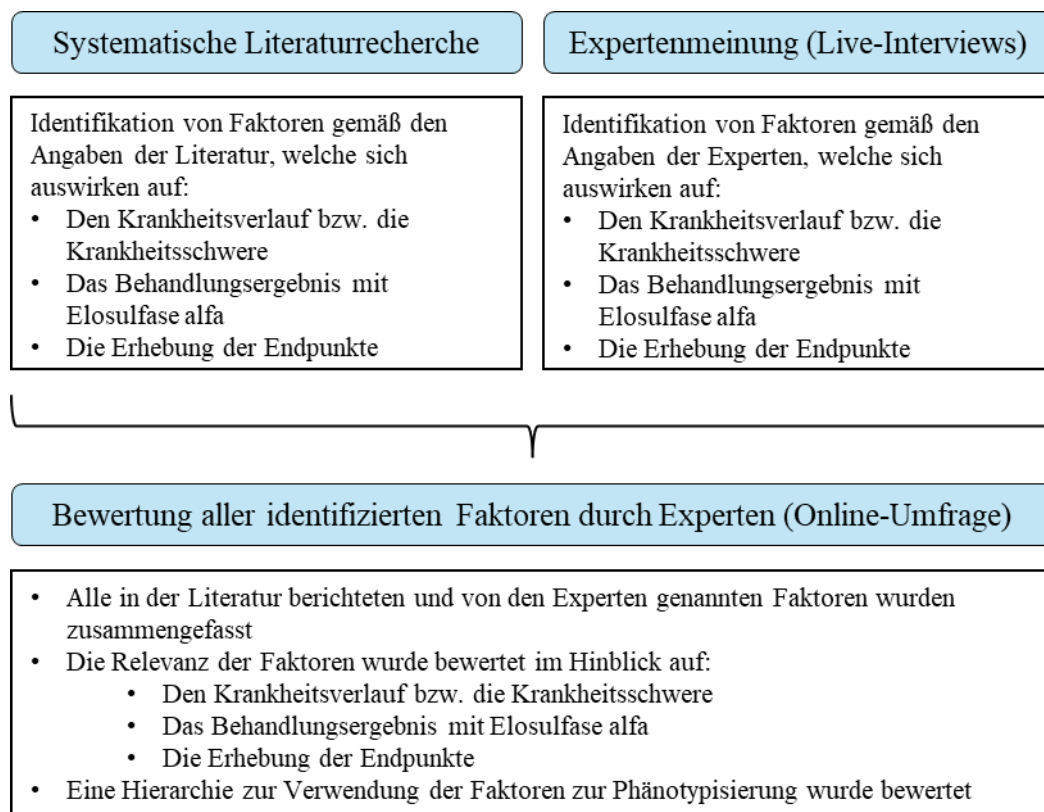


Abbildung 4-8: Vorgehen zur systematischen Identifikation der Confounder

Systematische Literaturrecherche

Die Suchen in den Datenbanken Medline (Suchoberfläche: Pubmed), Embase (Suchoberfläche: Embase) und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) (Suchoberfläche: Cochrane Library) wurden am 01.10.2024 durchgeführt und am 06.02.2025 aktualisiert. Es wurden RCTs und NRS, einschließlich kontrollierten Studien, unkontrollierten einarmigen Studien, Beobachtungsstudien und Kohortenstudien in der Indikation MPS IVA eingeschlossen. Die detaillierte Suchstrategie sowie die Ein- und Ausschlusskriterien sind im Ergebnisbericht dargestellt [17].

Es wurden n = 2.668 Treffer identifiziert, zu denen n = 427 Volltexte geprüft wurden. Insgesamt wurden n = 112 Treffer zur Datenextraktion eingeschlossen [17].

Expertenmeinung (Live-Interviews)

Bei MPS IVA handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. Für die Interviews wurden drei klinische Experten aus Deutschland ausgewählt [17]. Die klinischen Experten wurden einzeln im Rahmen von halbstrukturierten Interviews auf den Plattformen Microsoft Teams oder Zoom befragt [17]. In der Einleitung wurde den Experten die Rahmenbedingungen und die Definition von Confoundern erklärt. Anschließend wurden gezielte Fragen zu verschiedenen Aspekten der Erkrankung gestellt, um mögliche Confounder gemeinsam zu identifizieren [17]. Zusätzlich wurde abgefragt, welche Kriterien für einen Vergleich von zwei Populationen am wichtigsten sind [17]. Die detaillierte Beschreibung der Live-Interviews ist im Ergebnisbericht dargestellt [17].

Expertenmeinung (Online-Umfrage)

Die Faktoren, die innerhalb der SLR und den Live-Interviews identifiziert wurden, wurden gemeinsam ausgewertet [17]. Basierend auf den Ergebnissen dieser gemeinsamen Auswertung wurde ein Fragebogen erstellt, der dazu dienen sollte, die identifizierten Faktoren zu bewerten [17]. Dabei sollten die identifizierten Faktoren insbesondere im Hinblick auf den indirekten Vergleich der Studie MOR-005 und MOR-005 bewertet werden [17]. Diejenigen klinischen Experten, die an den Live-Interviews teilnahmen, wurden auch zur Beantwortung des Fragebogens herangezogen [17].

Der Fragebogen war in drei Teile untergliedert. In Teil A wurde die Relevanz aller Faktoren auf einer Skala von 0 (= keine Relevanz) bis 4 (= sehr hohe Relevanz) bewertet [17]. Dabei wurden die Faktoren entsprechend den Ergebnissen der SLR und der Live-Interviews eingruppiert in [17]:

- Faktoren zur Bestimmung des Phänotyps / der Krankheitsschwere
- Faktoren, die einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis mit Elosulfase alfa haben
- Faktoren, die einen Einfluss auf die Messung oder das Studienergebnis aufgeteilt nach Endpunkt haben
- Faktoren zum Vergleich von zwei Populationen mit MPS IVA-Patienten

In Teil A wurde die Relevanz von 16 verschiedenen Faktoren zur Bestimmung des Phänotyps / der Krankheitsschwere abgefragt [17]. Dabei lag der Fokus auf der Relevanzbewertung jedes einzelnen Faktors [17]. In Teil B des Fragebogens wurden die Experten daher gebeten, die Faktoren zur Bestimmung des Phänotyps / der Krankheitsschwere hierarchisch zu ordnen [17]. Dabei entsprach Rang 1 dem wichtigsten Faktor und Rang 16 dem unwichtigsten Faktor [17]. Jeder Rang durfte nur einmal vergeben werden [17].

In Teil C wurden die Experten mit verschiedenen Aussagen konfrontiert und sollten den Inhalt der Aussagen mit „Ich stimme zu“ oder „Ich stimme nicht zu“ bewerten [17].

Details zum Fragebogen sind im Ergebnisbericht dargestellt [17].

Ergebnisse und Diskussion der Confounder Recherche

Die Ergebnisse der Confounder Recherche sind in Tabelle 4-85 dargestellt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Confounder Recherche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Faktor	Online-Umfrage (N = 3 Experten)		Live- Interview (N = 3 Experten)	Potenzieller Relevanz der Confounder (SLR)	
	Mittlerer Relevanz Score ^a	Mittlerer Rang ^b		hoch	Möglich / unklar
Wichtigste Faktoren für den Vergleich der Populationen					
Alter bei Untersuchung / zu Baseline	3,67	-	3/3	X	-
Phänotyp (Bestimmung siehe nächster Abschnitt)	3,67	-	3/3 ^c	X	-
Operationen ≤ 3 Monate vor Messung	3,33	-	2/3	X	-
Operationen > 3 Monate vor Messung	2,00	-			
Begleittherapien	3,33	-	1/3	-	-
Gehstrecke / Ausgangswert	3,67	-	2/3 ^d	X	-
Confounder für den Krankheitsverlauf					
Alter bei Untersuchung / zu Baseline	(2,33) ^e	(9,33) ^e	3/3	X	-
Elosulfase alfa	-	-	3/3	X	-
Phänotyp	-	-	3/3	X	-
Körpergröße	3,33	3,67	3/3	X	-
Genotyp	2,33	8,33	1/3	-	X ^f
Alter bei Krankheits-/ Symptombeginn	3,67	4,0	(1/3) ^g	-	-
KS im Urin	1,67	11,67	-	-	X ^h
Mobilität / Gehfähigkeit anhand des 6MWT	3,00	6,67	1/3 ⁱ	X	-
Verwendung von Gehhilfen und/oder Rollstuhl	3,00	7,67	(1/3) ^g	X	-
Multiorgan Involvierung					
Skelettale Auffälligkeiten	3,00	4,0	2/3	-	X
Lockere Ligamente und Gelenke-probleme	2,67	6,67	1/3 + (2/3) ^g	-	-
Respiratorische Komplikationen	3,33	7,67	(1/3) ^{g,j}	-	X
Herzerkrankungen	2,67	10,67	(2/3) ^{g,j}	-	X
Augenerkrankungen	2,00	12,67	(1/3) ^g	-	-
Hörfähigkeit	2,00	12,67	(1/3) ^g	-	-
Erscheinungsbild (Auffälliger Gang, Gesichtszüge, Disproportionalität)	2,67	4,33	1/3 ^k + (2/3) ^g	-	-
Operationen ≤ 3 Monate vor Messung	2,33	11 ^l	(X) ^{g,m}	-	-
Operationen > 3 Monate vor Messung		15 ^l		-	-
Confounder für das Behandlungsergebnis mit Elosulfase alfa					
Alter zu Behandlungsbeginn	3,67	-	3/3	-	-
Begleittherapien/Initiative (Physiotherapie)	3,00	-	2/3	-	-

Faktor	Online-Umfrage (N = 3 Experten)		Live- Interview (N = 3 Experten)	Potenzieller Relevanz der Confounder (SLR)	
	Mittlerer Relevanz Score ^a	Mittlerer Rang ^b		hoch	Möglich / unklar
Confounder für die Messung der Ausdauer- Endpunkte					
Alter bei Untersuchung / zu Baseline	3,67	-	1/3	X	-
Körpergröße	3,33	-	1/3 + (1/3) ⁿ	X	-
Übergewicht (Körpergewicht bzw. BMI)	2,00	-	1/3	-	X
Skeletale Auffälligkeiten (z. B. Hüftdysplasie, Zervikalstenose) (inkl. lockeren Gelenken und Rückenmarkskompression)	2,67	-	3/3	-	X
Respiratorische Komplikationen	3,00	-	1/3	-	X
Herzerkrankungen	2,67	-	1/3	-	X
Operationen ≤ 3 Monate vor Messung	4,00	-	2/3	X	-
Operationen > 3 Monate vor Messung	2,50	-			
Verwendung von Gehhilfen und/oder Rollstuhl	3,67	-	1/3	X	-
Baseline-Werte (z. B. 6MWT)	3,67	-	1/3 ⁱ	X	-
Begleittherapien (Physiotherapie, Atemtherapien)	3,00	-	1/3	-	-
Schmerzmittel		-	1/3 ^o	-	-
Motivation / Mitarbeit der Patienten	3,33	-	2/3	-	-
Confounder für die Messung der Lungenfunktion					
Körpergröße	2,67	-	1/3 + (1/3) ⁿ	X	-
Alter bei Untersuchung / zu Baseline	3,33	-	1/3 + (1/3) ^p	X	-
Baseline-Werte	3,67	-	1/3	-	-
Adenotonsillektomie	2,00	-	0	X	-
Nicht-invasive Beatmung	3,00	-	0	-	X
Begleittherapien (Physiotherapie, Atemtherapie)	3,00	-	1/3	-	-
HNO-Infektionen	3,67	-	1/3	-	-
Motivation / Mitarbeit der Patienten	3,33	-	1/3	-	-
Confounder für die Messung der Lebensqualität					
Rollstuhlbenutzung	3,67	-	1/3	(X) ^q	-
Alter bei Untersuchung / zu Baseline	2,33	-	1/3	(X) ^q	-
Körpergröße	3,00	-	(1/3) ⁿ	(X) ^q	-
Ausgangswerte	2,67	-	0	-	-
Confounder für uKS					
Alter bei Untersuchung / zu Baseline	2,33	-	1/3	X	-
Messmethode	2,00	-	1/3	-	-
Ausgangswerte	1,67	-	1/3	-	-
^a Bewertung anhand einer 5-stufigen Likert-Skala (0 = keine Relevanz; 1 = geringe Relevanz; 2 = mittlere Relevanz; 3 = hohe Relevanz; 4 = sehr hohe Relevanz) durch die Experten. Dargestellt ist der Mittelwert der drei Experten.					
^b Das Ranking in Teil B erfolgte mit einer hierarchischen Bewertung von 1 (= am wichtigsten) bis 16 (= am unwichtigsten), wobei jeder Rang nur einmal vergeben werden durfte. Dargestellt ist der Mittelwert der drei Experten.					
^c Zum Matching wird von einem Experten eine Phänotypisierung anhand der Körpergröße empfohlen.					
^d Die Gehstrecke ist laut einem Experten Teil der Phänotypisierung.					
^e Der gezeigte Relevanz Score bzw. der gezeigte Rang beziehen sich auf die Relevanz bzw. den Rang des Alters bei Untersuchung / zu Baseline bei der Bestimmung des Phänotyps und nicht auf die Relevanz bzw. den Rang für die Bestimmung des Krankheitsverlaufs.					
^f Nur bei sehr jungen Patienten, deren Phänotyp noch nicht anhand der Symptomatik bestimmt werden kann.					
^g Die Aspekte werden von den Experten zwar genannt, sie stellen aber nicht die primären Kriterien zur Bestimmung der Krankheitsschwere dar und werden nur supportiv herangezogen.					
^h Eine Phänotypisierung anhand der Symptomatik ist einer Phänotypisierung anhand der KS-Konzentration vorzuziehen.					
ⁱ Auf Rückfrage wird bestätigt, dass der 6MWT dazu verwendet werden kann, die Krankheitsschwere der unteren Extremitäten (insb. Gelenke) zu bestimmen.					
^j Bei jüngeren Patienten eher selten.					
^k Es wird insbesondere auf die Disproportionalität verwiesen.					
^l Für die Bestimmung der Rangordnung wurde spezifischen nach orthopädischen Operationen gefragt.					
^m Insbesondere HNO-Eingriffe.					
ⁿ Bei größeren Patienten kann ein besseres Ergebnis erwartet werden, da diese Patienten i. d. R. ebenfalls weniger multimorbide sind.					
^o Ebenfalls als Confounder für die Nutzung von Gehhilfen / Rollstühlen eingeschätzt.					
^p HNO-Effekte als Auslöser einer verringerten Lungenfunktion können bei erwachsenen Patienten einfacher festgestellt bzw. eingeordnet werden.					
^q In der systematischen Recherche wurden Confounder für die Lebensqualität nicht separat analysiert, da davon ausgegangen wird, dass die Lebensqualität bei Patienten mit klassischem und nicht-klassischem Phänotyp unterschiedlich ist. Die hier von den Experten genannten Confounder für die Lebensqualität sind in der systematischen Recherche unter dem Aspekt „Bestimmung des Phänotyps“ aufgeführt.					

Faktor	Online-Umfrage (N = 3 Experten)		Live- Interview (N = 3 Experten)	Potenzieller Relevanz der Confounder (SLR)	
	Mittlerer Relevanz Score ^a	Mittlerer Rang ^b		hoch	Möglich / unklar
Abkürzungen: 6MWT = 6 Minute Walk Test; BMI = Body Mass Index; HNO = Hals-Nase-Ohren; HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation; SLR = systematische Literaturrecherche; uKS = Keratansulfat im Urin Quelle: Bericht Confounder Recherche 2025 [17]					

Diskussion der Confounder Recherche

In der Confounder Recherche wurden drei unabhängige Experten mit Erfahrung bei der Behandlung von MPS IVA-Patienten befragt und eine SLR durchgeführt [17]. Diejenigen Faktoren, deren Relevanz im Mittel mit einem Score von ≥ 3 (entsprechend einer hohen oder sehr hohen Relevanz) bewertet wurden, werden als Confounder identifiziert und im Weiteren diskutiert [17].

Alle (3/3) Experten sind sich einig, dass das Alter bei Untersuchung / zu Baseline einen der wichtigsten Faktoren der Erkrankung darstellt und zum Matching der Patienten innerhalb des indirekten Vergleichs verwendet werden sollte [17]. Das spiegelt sich ebenfalls in der Relevanzbewertung im Rahmen der Online-Umfrage wider (mittlerer Relevanz-Score von 3,67) (Tabelle 4-85) und wird durch die Ergebnisse der SLR belegt [17]. Somit wird das Alter als gesicherter Confounder eingestuft, da [17]:

- Die Erkrankung mit zunehmendem Alter fortschreitet (Confounder für den Krankheitsverlauf, bestätigt durch 3/3 Experten + SLR),
- Die Behandlung mit Elosulfase alfa so früh wie möglich initiiert werden sollte, bevor irreversible Schäden bereits aufgetreten sind (Confounder für die Behandlung mit Elosulfase alfa, bestätigt durch 3/3 Experten, mittlerer Relevanz-Score 3,67),
- Die Messergebnisse der Endpunkte durch das Alter beeinflusst werden können (Confounder für die Erhebung der Endpunkte, bestätigt durch je 1–2/3 Experten + SLR, mittlerer Relevanz-Score 3,67 für die Ausdauer tests, 3,33 für die Lungenfunktion).

Des Weiteren stimmen alle (3/3) Experten (mittlerer Relevanz-Score 3,67) und die Ergebnisse der SLR überein, dass innerhalb eines indirekten Vergleiches auch der Phänotyp der Patienten vergleichbar sein sollte, da dieser die Krankheitsschwere abbildet [17]. Zur Bewertung des Phänotyps bzw. der Krankheitsschwere werden von den Experten und der Literatur unterschiedliche Kriterien genannt (Tabelle 4-85) [17]. Die genannten Kriterien beziehen sich dabei überwiegend auf die symptomatischen Manifestationen der MPS IVA-Erkrankung [17]. Die Heterogenität der MPS IVA-Erkrankung zeigt sich ebenfalls in dem Fokus der Experten. So haben die klinischen Experten insbesondere bei der Vergabe der Rangordnung der Kriterien teilweise unterschiedliche Ansichten [17].

Ein gemeinsames Kriterium aller (3/3) Experten (mittlerer Relevanz-Score 3,33), das ebenfalls in der SLR bestätigt wird, ist die Körpergröße [17]. Schwerer betroffene MPS IVA-Patienten mit klassischem Phänotyp weisen eine geringere Körpergröße auf als Patienten mit nicht-klassischem Phänotyp [17]. Zudem stellt die Körpergröße einen Confounder dar, der sich auf das Ergebnis der Endpunkte auswirken kann, was ebenfalls durch jeweils 1 – 2/3 Experten (mittlerer Relevanz-Score 3,33 für die Ausdauer tests, 3,00 für die Lebensqualität) und durch die SLR bestätigt wird (Tabelle 4-85) [17]. Eine Expertin empfiehlt, zur Adjustierung der Analysen zum indirekten Vergleich nur die Körpergröße zur Bestimmung des Phänotyps zu verwenden [17]. Auch ein weiterer Experte merkt in der Online-Umfrage an: „Körpergröße zu Baseline in Bezug auf Patienten“, womit wahrscheinlich gemeint ist, dass im Rahmen einer klinischen Studie die Körpergröße der Patienten zu Baseline das wichtigste Kriterium ist [17]. Diese Ansicht spiegelt sich ebenfalls darin wider, dass die Körpergröße mit einem mittleren Rang von 3,67 an der Spitze der Hierarchie der Faktoren zur Bestimmung des Phänotyps steht (Tabelle 4-85) [17]. Bei der Körpergröße gilt jedoch zu beachten, dass sehr junge Patienten noch eine normale Körpergröße aufweisen können [17]. Somit ist die Körpergröße erst ab einem Alter von ca. 5 Jahren zur Bestimmung des Schweregrades geeignet, da sie laut einer Expertin ab diesem Alter eine starke Korrelation mit der Krankheitsschwere aufweist [17].

Nach der Körpergröße werden innerhalb der Analyse zur Hierarchie zur Phänotypisierung das Kriterium „Alter bei Krankheits-/Symptombeginn“ genannt (mittleren Rang 4,0, Tabelle 4-85) [17]. Die Relevanz des Alters bei Krankheits-/Symptombeginn wird ebenso von allen Experten als hoch oder sehr hoch eingeschätzt (mittlerer Relevanz-Score 3,67) [17]. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu den Live-Interviews, in denen nur ein Experte dieses Kriterium zur Bestimmung des Phänotyps überhaupt erwähnt hat (Tabelle 4-85) [17]. Auch in der Literatur sind keine gängigen Kriterien zur Bestimmung des Phänotyps anhand des Alters bei Krankheits-/ Symptombeginn etabliert [17]. Anzumerken ist ebenfalls, dass, während das Alter bei Krankheits-/ Symptombeginn in der Hierarchie zur Bestimmung des Phänotyps weit oben platziert ist (mittlerer Rang 4,0), dem Alter bei Untersuchung / zu Baseline für die Bestimmung des Phänotyps weniger Gewicht zugesprochen wird (mittlerer Rang 9,33, mittlerer Relevanz-Score 2,33) [17]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die Einteilung in die Kategorien klassischer, ggf. intermediärer, nicht-klassischer Phänotyp eines MPS IVA-Patienten über den Krankheitsverlauf hinweg nicht ändert [17]. Das Alter bei Untersuchung / zu Baseline kann hingegen in Kombination mit Symptomen wie z. B. der Mobilität anhand des 6MWT dazu verwendet werden, das jeweilige Krankheitsstadium inkl. der dazugehörigen Krankheitsschwere abzuschätzen [17]. So sind beispielsweise jüngere Patienten weniger stark betroffen sind als ältere Patienten [17], auch wenn sie dem gleichen Phänotyp zugeordnet werden.

Das Kriterium „skelettale Auffälligkeiten“ weist ebenfalls einen mittleren Rang von 4,0 auf und teilt sich somit den zweiten Platz der Analyse zur Hierarchie zur Phänotypisierung mit dem Alter bei Krankheits-/Symptombeginn (Tabelle 4-85) [17]. Auch den skelettalen Auffälligkeiten kommt mit einem mittleren Score von 3,00 eine hohe Relevanz bei der Phänotypisierung zu (Tabelle 4-85) [17]. Die skelettalen Auffälligkeiten wurden zudem von 2/3 Experten während der Live-Interviews erwähnt (Tabelle 4-85) [17]. In direktem

Zusammenhang mit den skelettalen Manifestationen der MPS IVA-Erkrankung steht das generelle Erscheinungsbild (inkl. Gesichtszüge, Disproportionalität, auffälliger Gang) (mittlerer Rang 4,33, mittlerer Relevanzscore 2,67, Benennung im Live-Interview durch 1/3 Experten als Hauptkriterium und 2/3 Experten als ergänzendes Kriterium) und Gelenkprobleme (mittlerer Rang 6,67; mittlerer Relevanz-Score 2,67, Benennung im Live-Interview durch 1/3 Experten als Hauptkriterium und 2/3 Experten als ergänzendes Kriterium) (Tabelle 4-85) [17]. Die skelettalen Auffälligkeiten und die Gelenkprobleme wurden dabei ebenfalls im Rahmen der SLR als Confounder mit unklarer Relevanz identifiziert [17]. Da der mittlere Relevanz-Score des generellen Erscheinungsbildes und der Gelenkprobleme jedoch unter 3 liegt, können diese vernachlässigt werden [17].

Wichtig bei den skelettalen Auffälligkeiten ist die dadurch hervorgerufene körperliche Einschränkung der Patienten, die sich in einer reduzierten Mobilität und Ausdauer äußern kann, insbesondere wenn die unteren Extremitäten und Hüften betroffen sind [17]. Auch in der SLR werden skelettale Veränderungen inkl. Gelenkprobleme als möglicher Confounder für die Erhebung des 6MWT identifiziert (Tabelle 4-85) [17]. Daher geben alle (3/3) Experten in den Live-Interviews an, dass skelettale Veränderungen das Ergebnis des 6MWT beeinflussen können, allerdings wird die Relevanz der skelettalen Veränderungen bei der Erhebung des 6MWT im Mittel nur mit 2,67 bewertet (Tabelle 4-85) [17]. Auch in der SLR werden skelettale Veränderungen inkl. Gelenkprobleme als möglicher Confounder für die Erhebung des 6MWT identifiziert (Tabelle 4-85) [17]. Dennoch bestätigen die Experten, dass der 6MWT die aus der MPS IVA-Symptomatik resultierenden körperlichen Einschränkungen abbilden kann [17].

Zudem wird die Mobilität / Gehfähigkeit gemessen anhand des 6MWT selbst als sehr relevantes Kriterium zur Phänotypisierung identifiziert (mittlerer Rang 6,67, mittlerer Relevanz-Score 3,00) [17]. Die klinischen Experten bestätigen ebenfalls, dass Patienten mit gleichem Alter und gleicher Körpergröße bei einer vergleichbaren Strecke im 6MWT zu Baseline auch vergleichbar schwer betroffen sind [17]. Ein klinischer Experte gibt ebenfalls an, dass der 6MWT insbesondere die Krankheitsschwere der unteren Extremitäten adäquat abbildet, während die Krankheitsschwere der oberen Extremitäten keinen Einfluss auf das Ergebnis des 6MWT hat [17]. Zwei weitere Experten und die SLR identifizieren den Baseline-Wert des 6MWT als wichtigen Faktor für die Adjustierung des indirekten Vergleichs [17]. Dies wird ebenfalls in der Relevanz-Bewertung bestätigt (mittlerer Relevanz-Score 3,67) (Tabelle 4-85) [17].

Mit der Mobilität in Verbindung steht die Verwendung von Gehhilfen und / oder Rollstühlen, welche ebenfalls als Kriterium zur Phänotypisierung herangezogen werden könnten (mittlerer Rang 7,67, mittlerer Relevanz-Score 3,0) und das Ergebnis des 6MWT (mittlerer Relevanz-Score 3,67) und der Lebensqualität (mittlerer Relevanz-Score 3,67) beeinflussen können (Tabelle 4-85) [17]. Anzumerken ist, dass die Verwendung von Gehhilfen und / oder Rollstühlen zur Phänotypisierung bzw. als Confounder für den 6MWT und die Lebensqualität ebenfalls durch SLR bestätigt wird, allerdings in den Live-Interviews jeweils nur von 1/3 Experten erwähnt wurde (Tabelle 4-85) [17]. Dabei wird die Verwendung von Gehhilfen und /

oder Rollstühlen gemäß einer Expertin auch nur ergänzend zur Abschätzung des Phänotyps herangezogen (Tabelle 4-85) [17].

Zur weiteren Symptomatik der MPS IVA-Erkrankung, welche ebenfalls die Mobilität / Gehfähigkeit gemessen anhand des 6MWT beeinflussen kann, sind respiratorische Komplikationen (mittlerer Relevanz-Score 3,00) und Herzerkrankungen (mittlerer Relevanz-Score 2,67) (Tabelle 4-85) [17]. Beides wird von 1/3 Experten in den Interviews benannt und in der SLR als möglicher Confounder identifiziert (Tabelle 4-85) [17]. Sowohl die respiratorischen Komplikationen (mittlerer Rang 7,67) als auch die Herzerkrankungen (mittlerer Rang 10,67) können zudem zur Einschätzung des Phänotyps herangezogen werden (Tabelle 4-85) [17]. Dabei sind die respiratorischen Komplikationen jedoch laut Experteneinschätzung von höherer Relevanz (mittlerer Relevanz-Score 3,33) als die Herzerkrankungen (mittlerer-Relevanz-Score 2,67) (Tabelle 4-85) [17], weshalb die Herzerkrankungen nachfolgend vernachlässigt werden können. Aufgrund der Tatsache, dass die beiden Kriterien in den Live-Interviews nur als ergänzende Kriterien genannt und auch in der SLR die Kriterien nur als mögliche Confounder identifiziert wurden (Tabelle 4-85) [17], werden sie als nachrangig zu den zuvor beschriebenen Kriterien erachtet. Dies stimmt mit der Reihenfolge der Hierarchie zur Phänotypisierung (Tabelle 4-85) überein [17].

Zudem wird in der Hierarchie der Kriterien zur Phänotypisierung der Genotyp mit einem mittleren Rang von 8,33 genannt (Tabelle 4-85) [17]. Im Rahmen der Live-Interviews wurde der Genotyp zur Bestimmung der Krankheitsschwere nur von 1/3 Experten genannt, der mittlere Relevanz-Score aus der Online-Umfrage beträgt 2,33 (Tabelle 4-85) [17]. Auch aus der SLR ergeben sich teils starke Einschränkungen zur Anwendbarkeit des Genotyps bei der Vorhersage des Phänotyps [17]. In Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur wird der Genotyp als hilfreich bei der Phänotypisierung sehr junger Patienten (< 5 Jahren) angesehen, wobei bei älteren Patienten die Phänotypisierung vorzugsweise anhand der Symptomatik vorgenommen werden sollte [17].

In der SLR wurde zusätzlich das uKS als möglicher Wert zur Bestimmung des Phänotyps identifiziert (Tabelle 4-85) [17]. Dies wurde jedoch von keinem der klinischen Experten bestätigt (Tabelle 4-85) [17]. Zudem kommt ihm mit einem mittleren Relevanz-Score von 1,67 und einem mittleren Rang von 11,67 nur eine geringe Bedeutung zu (Tabelle 4-85) [17]. Es ist daher zu vernachlässigen.

Ebenso für die Phänotypisierung vernachlässigt werden können die Kriterien „Augenerkrankungen“ und „Hörfähigkeit“, da beiden jeweils mit einem mittleren Relevanz-Score von 2,0 und einem mittleren Rang von 12,67 nur eine geringe Bedeutung zukommt (Tabelle 4-85) [17]. Zudem werden beide Symptome nur von 1/3 Experten als ergänzendes Kriterium genannt (Tabelle 4-85) und auch innerhalb der SLR werden sie nicht als Confounder eingestuft (Tabelle 4-85) [17].

Gleiches gilt auch für Operationen in der Historie zur Abschätzung des Phänotyps, die lediglich von 1/3 Experten im Live-Interview benannt und nicht durch die SLR identifiziert wurden (Tabelle 4-85) [17]. Dabei wird die Relevanz von Operationen in der Historie (ohne zeitliche

Einschränkung) im Mittel mit einem Score von 2,33 bewertet, orthopädische Operationen ≤ 3 Monaten vor Messung mit einem mittleren Rang von 11 und orthopädische Operationen > 3 Monaten vor Messung mit einem mittleren Rang von 15 bewertet (Tabelle 4-85) [17]. Während die Operationen zwar zur Bestimmung des Phänotyps vernachlässigt werden können, stellen sie allerdings einen wichtigen Confounder für die Erhebung des 6MWT dar [17]. Dies wurde sowohl von 2/3 Experten im Live-Interview als auch durch die SLR bestätigt (Tabelle 4-85) [17]. Dabei sind überwiegend orthopädische Operationen ≤ 3 Monate von sehr hoher Relevanz (mittlerer Relevanz-Score 4,00), während orthopädische Operationen > 3 Monaten lediglich einen mittleren Relevanz-Score von 2,50 aufweisen (Tabelle 4-85) [17]. Aus diesem Grund werden sie ebenfalls sowohl von 2/3 Experten als auch basierend auf den Ergebnissen der SLR als wichtige Faktoren für einen Vergleich zweier Populationen genannt (mittlerer Relevanz-Score 3,33 für orthopädische Operationen ≤ 3 Monaten und 2,00 für orthopädische Operationen > 3 Monate) (Tabelle 4-85) [17].

Über die zuvor genannten Kriterien hinaus werden keine weiteren Kriterien zur Bestimmung des Phänotyps genannt. Jedoch stimmen alle (3/3) Experten und die SLR damit überein, dass der Krankheitsverlauf an sich durch die Behandlung mit Elosulfase alfa verändert wird (Tabelle 4-85) [17]. Eine Behandlung mit Elosulfase alfa ist somit als gesicherter Confounder für den Krankheitsverlauf einzustufen [17].

Für das Behandlungsergebnis mit Elosulfase alfa an sich wurden im Rahmen der Experteninterviews zwei Confounder genannt. Dabei spielt das Alter bei Behandlungsbeginn eine große Rolle (mittlerer Relevanz-Score 3,67) (Tabelle 4-85), da gemäß den Experten idealerweise eine Behandlung beginnen sollte, bevor bereits irreversible Schäden vorliegen [17].

Als zweiter Confounder für das Behandlungsergebnis mit Elosulfase alfa werden von 2/3 Experten die Begleittherapien, insbesondere im Hinblick auf Physiotherapie genannt (mittlerer Relevanz-Score 3,00) (Tabelle 4-85) [17]. Die Begleittherapie/-medikation wird zudem von 1/3 Experten als Confounder für die Erhebung des 6MWT (insb. Schmerzmittel; mittlerer Relevanz-Score 3,00) und die Erhebung der Lungenfunktion (insb. nicht-invasive Beatmung und Atemtherapie, mittlerer Relevanz-Score 3,00), sowie als wichtiger Faktor für einen indirekten Vergleich (mittlerer Relevanz-Score 3,33) genannt (Tabelle 4-85) [17]. Da es bezüglich der Begleittherapie/-medikament keine Angaben aus der Literatur gibt [17], ist der Effekt der Begleittherapien/ -medikationen als unklar einzuschätzen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass jeder Patient eine adäquate Hintergrundbehandlung gemäß Standardtherapie erhalten hat. Dabei besteht 100 % Konsensus bei den befragten Experten, dass eine Begleittherapie (z. B. Physiotherapie) zum Versorgungsstandard bei MPS IVA zählt [17]. Zudem stimmen 2/3 Experten zu, dass eine Begleittherapie nur dann einen potenziell verzerrenden Effekt auf das Studienergebnis hätte, wenn sie während der Studie neu initiiert wird [17].

Neben der Begleittherapie/-medikation und den bereits genannten Confoundern für die Erhebung des 6MWT (Alter bei Untersuchung / zu Baseline, Körpergröße, und respiratorische Komplikationen, Verwendung von Gehhilfen und/oder Rollstühlen, Operationen) wurden von

den Experten insgesamt drei weitere Faktoren genannt, die das Ergebnis des 6MWT beeinflussen können. Dabei ist der 6MWT-Ausgangswert am wichtigsten (Relevanz-Score 3,67), was ebenfalls durch die SLR bestätigt wird (Tabelle 4-85) [17]. Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die bereits zu Baseline niedrige Werte im 6MWT hatten, in absoluten Zahlen gesehen eine niedrigere Veränderung im Vergleich zu Baseline erreichen können als Patienten, die bereits zu Baseline hohe Werte im 6MWT hatten [17]. Gleiches wird ebenso für den Einfluss der Ausgangswerte der Lungenfunktion der Patienten auf die Erhebung der Lungenfunktion angenommen (mittlerer Relevanz-Score 3,67) (Tabelle 4-85) [17]. Die Erhebung der Lebensqualität und des uKS sind hingegen weniger abhängig von den Ausgangswerten (mittlere Relevanz-Scores von 2,67 bzw. 1,67) (Tabelle 4-85) [17]. Dies ist auf die Art der Messung der Endpunkte zurückzuführen.

Außerdem wird Übergewicht von 1/3 Experten und der SLR als möglicher Faktor identifiziert, der sich auf das Ergebnis des 6MWT auswirken kann (Tabelle 4-85) [17]. Die Relevanzbewertung dieses Faktors ist jedoch mit einem mittleren Score von 2,00 recht niedrig und somit vernachlässigbar (Tabelle 4-85) [17]. Ein potenzieller Effekt kann nicht ausgeschlossen werden, allerdings ist es möglich, dass dieser Effekt erst ab einem recht hohen Body Mass Index (BMI) bemerkbar ist. Montano *et al.* (2008) gaben z. B. an, dass Patienten mit einem BMI $\geq 34,7$ kg/m² für Männer und 34,4 kg/m² für Frauen als übergewichtig gewertet wurden, während ein BMI ab 31,9 kg/m² (Männer) bzw. 32,4 kg/m² als „Risiko für Übergewicht“ eingestuft wurde [17, 97].

Als letzten Faktor, der Einfluss auf das Ergebnis des 6MWT nehmen kann, wird von 2/3 Experten die Motivation bzw. Mitarbeit der Patienten genannt (mittlerer Relevanz-Score 3,33) (Tabelle 4-85) [17]. Bei einem etablierten Instrument wie dem 6MWT wird jedoch davon ausgegangen, dass dieser, trotz ggf. tagesformabhängiger Performance der Patienten, robuste Messergebnisse liefert. Zudem kann eine verminderte Mitarbeit insbesondere bei sehr jungen Patienten auf ein Unwohlsein der Patienten zurückzuführen sein, welches die Patienten aufgrund ihres geringen Alters nicht kommunizieren können [17]. Dieses Unwohlsein kann auf die Manifestationen der Erkrankung zurückzuführen sein. Dementsprechend wäre eine reduzierte Gehstrecke im 6MWT aufgrund geringer Mitarbeit des Patienten ebenfalls ein relevantes Resultat der Erkrankungssymptomatik [17]. Dies wird ebenfalls durch eine Expertin bestätigt [17]. Gleiches wird ebenso für den Einfluss der Motivation bzw. Mitarbeit der Patienten auf die Erhebung der Lungenfunktion angenommen (mittlerer Relevanz-Score 3,33) (Tabelle 4-85) [17].

Neben den bereits genannten Confoundern für die Erhebung der Lungenfunktion (Alter bei Untersuchung / zu Baseline, Körpergröße, Baseline-Werte, Begleittherapien, nicht-invasive Beatmung) wurde von 1/3 Experten Infektionen des Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Bereiches genannt (Tabelle 4-85) [17]. Die Relevanz solcher Infektionen wurde durch alle drei Experten bestätigt (Tabelle 4-85) [17]. Darüber hinaus wurde in der SLR die Adenotonsillektomie als möglicher Confounder identifiziert, welche jedoch von keinem Experten im Live-Interview erwähnt wurde und ebenfalls einen niedrigen mittleren Relevanz-Score von 2,00 aufweist (Tabelle 4-85) [17].

Ein Experte nannte die Messmethode als Confounder bei der Erhebung des uKS (Tabelle 4-85) [17]. Die Relevanz-Bewertung war mit einem mittleren Score von 2,00 jedoch recht niedrig [17]. Da von einer standardisierten Erhebung des Endpunktes im Rahmen der klinischen Studien ausgegangen wird, wird davon ausgegangen, dass die Messmethode bei allen Patienten vergleichbar ist.

Fazit der Confounder Recherche

Zur Identifikation von Confoundern bei MPS IVA wurde eine systematische Recherche und Experteninterviews durchgeführt [17]. Gesamthaft ergeben sich die folgenden Faktoren in Tabelle 4-86 als wichtigste Confounder (mittlerer Relevanz-Score ≥ 3) [17].

Tabelle 4-86: Übersicht der relevanten Confounder – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Faktor	(Möglicher) Confounder
Alter bei Untersuchung / zu Baseline (= Behandlungsbeginn)	Bestimmung des Krankheitsstadiums / Krankheitsverlauf Behandlungsergebnis mit Elosulfase alfa Erhebung der 6MWT und der Lungenfunktion
Alter bei Krankheits-/ Symptombeginn	Bestimmung des Phänotyps / Krankheitsschwere
Körpergröße	Bestimmung des Phänotyps / Krankheitsschwere Erhebung des 6MWT und der Lebensqualität
Mobilität (gemessen anhand des 6MWT Baseline-Wertes)	Bestimmung des Phänotyps / Krankheitsschwere Erhebung des 6MWT
Verwendung von Gehhilfen und/oder Rollstuhl	Bestimmung des Phänotyps / Krankheitsschwere Erhebung des 6MWT und der Lebensqualität
Skelettale Auffälligkeiten	Bestimmung des Phänotyps / Krankheitsschwere
Respiratorische Komplikationen	Bestimmung des Phänotyps / Krankheitsschwere Erhebung des 6MWT
Operationen ≤ 3 Monate vor Messung	Erhebung des 6MWT
Begleittherapien / -medikation (z. B. Physiotherapie, nicht-invasive Beatmung, Schmerzmittel)	Behandlungsergebnis mit Elosulfase alfa Erhebung des 6MWT und der Lungenfunktion
Infektionen des HNO-Bereichs	Erhebung der Lungenfunktion
Baseline-Werte der Lungenfunktion	Erhebung der Lungenfunktion
Motivation / Mitarbeit der Patienten	Erhebung des 6MWT und der Lungenfunktion
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; HNO = Hals-Nase-Ohren	
Quelle: Bericht Confounder Recherche 2025 [17]	

4.3.2.3.2.2.2 Erhebung und Operationalisierung der Confounder

Eine Adjustierung für das Alter, die Körpergröße (z-Score), den FEV1-Wert und den 6MWT-Wert, jeweils zu Baseline, wird als adäquat angesehen, um im indirekten Vergleich von Studie MOR-005 zu Elosulfase alfa vs. Studie MOR-001 zur historischen Kontrolle die Krankheitschwere der MPS IVA-Patienten abzubilden (Tabelle 4-87). Bereits durch eine Adjustierung der Analysen für den 6MWT, die Körpergröße (z-Score) und das Alter der Patienten sind die körperlichen Auswirkungen der MPS IVA-Erkrankung adäquat abgedeckt, was von der Mehrheit der Experten bestätigt wird (Tabelle 4-85). Durch die zusätzliche Berücksichtigung des FEV1 im indirekten Vergleich wird zudem, wie von einer Expertin gewünscht [17], ein weiterer Aspekt der MPS IVA-Erkrankung berücksichtigt. Eine separate Adjustierung für weitere Aspekte, wie z. B. das Alter bei Symptombeginn oder die skelettalen Manifestationen, erscheint weder notwendig und noch statistisch sinnvoll, da dies zu einer zunehmenden Multikollinearität mit den Ergebnissen des 6MWT, der Körpergröße, des FEV1 oder des Alters und somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-87: Berücksichtigte Confounder mit Begründung und Operationalisierung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Confounder	Berücksichtigung in den Analysen	Begründung für die (Nicht-)Berücksichtigung und Operationalisierung
Alter bei Untersuchung / zu Baseline (= Behandlungsbeginn)	Ja, Propensity Score	<u>Begründung zur Berücksichtigung:</u> Das Alter zu Baseline / Behandlungsbeginn ist eine wichtige Variable, anhand der das aktuelle Krankheitsstadium abgeschätzt werden kann, da ältere Patienten in der Regel stärker betroffen sind [17]. Es ist zudem einer der relevantesten Confounder für die Behandlung mit Elosulfase alfa und für die Endpunkte 6MWT und FEV1 [17]. <u>Operationalisierung:</u> Das Alter wurde in den Studien MOR-005 und MOR-001 jeweils zu Baseline standardisiert erhoben [30, 47]. Es geht als kontinuierliche Variable in das Propensity Score Matching ein.
Alter bei Krankheits-/ Symptombeginn	Nein	<u>Begründung für die Nicht-Berücksichtigung:</u> In der Literatur liegen keine etablierten Kriterien zur Bestimmung des Phänotyps anhand des Alters bei Krankheits-/ Symptombeginn vor [17]. Zudem indiziert es zwar den Beginn der Erkrankung, aber es ist kein Maß für die Progression der Erkrankung, weshalb es nicht dazu verwendet werden kann, das aktuelle Krankheitsstadium der Patienten zu bestimmen [17]. Da es auch keinen Einfluss auf die Behandlung mit Elosulfase alfa oder die Erhebung der Endpunkte hat [17], wird das Alter bei Krankheits-/Symptombeginn nicht bei der Adjustierung des indirekten Vergleiches berücksichtigt. Zu beachten gilt ebenso, dass Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn ebenfalls frühzeitig Abweichungen der Körpergröße von der Normalpopulation aufweisen [17], sodass sich dies im z-Score der Körpergröße widerspiegeln kann. Dies kann zu einer Multikollinearität der beiden Variablen „Alter zu Krankheits-/ Symptombeginn“ und „Körpergröße z-Score“ führen. Multikollinearität entsteht, wenn zwei miteinander korrelierende Faktoren in einem Modell berücksichtigt werden [172]. Da Multikollinearität zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann, sollte sie vermieden werden [172]. Zudem ist mit dem Alter zu Baseline bereits das Alter der Patienten bei der Analyse berücksichtigt. Eine gleichzeitige Adjustierung für die gleiche Variable, die allerdings zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurde, ist nicht sinnvoll.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergröße	Ja, Propensity Score	<u>Begründung für die Berücksichtigung:</u> Die Körpergröße ist ein objektiv messbares anthropometrisches Körpermaß, welches unmittelbar mit der Krankheitsschwere korreliert [17]. Sie wird standardmäßig zur Phänotypisierung verwendet und gilt daher als etabliertes Maß in der vorliegenden Indikation [17]. Des Weiteren gilt sie als Confounder für den 6MWT und die Lebensqualität [17]. Da alle Patienten der klinischen Studie MOR-005 ≥ 5 Jahre alt waren und sich somit in einem Alter befinden, in dem bereits ein verzögertes Wachstum erwartet wird [17], stellt die Körpergröße auch für die Studienpopulation eine relevante Variable dar. <u>Operationalisierung:</u> Die Körpergröße wurde in den Studien MOR-005 und MOR-001 jeweils zu Baseline standardisiert erhoben. Basierend auf der Körpergröße wurde ein z-Score berechnet, der die Abweichung von der Normalbevölkerung (CDC-Datenset) angibt. Der z-Score ist gegenüber der absoluten Körpergröße zu bevorzugen, da er auf das Alter und das Geschlecht der Patienten normalisiert ist. Der z-Score der Körpergröße wird in das Propensity Score Matching einbezogen.
Mobilität (gemessen anhand des 6MWT Baseline-Wertes)	Ja, Propensity Score	<u>Begründung für die Berücksichtigung:</u> Der 6MWT ist insbesondere dazu konzipiert, die körperliche Leistung der Patienten zu messen [14]. Es besteht unter den Experten ein 100%-iger Konsens, dass der 6MWT ein Indikator für die körperliche Einschränkung der MPS IVA-Patienten resultierend aus deren MPS IVA-spezifischer Symptomatik ist [17]. Daher wird die Relevanz des 6MWT für die Bestimmung der Krankheitsschwere und den Vergleich zweier Populationen sehr hoch eingeschätzt [17]. <u>Operationalisierung:</u> Der 6MWT wurde in den Studien MOR-005 und MOR-001 jeweils zu Baseline standardisiert erhoben. Die Gehstrecke des 6MWT geht als kontinuierliche Variable in das Propensity Score Matching ein.
Verwendung von Gehhilfen und/oder Rollstuhl	Nein	<u>Begründung für die Nicht-Berücksichtigung:</u> Verschlechtern sich die körperlichen Einschränkungen der Patienten zunehmend mit Fortschreiten der Erkrankung, so können die Patienten auf die Verwendung von Gehhilfen und/oder Rollstühlen angewiesen sein. Daher kann die Verwendung von Gehhilfen und/oder Rollstühlen einerseits als Indikator für die Krankheitsschwere herangezogen werden, andererseits kann sie sich ebenso auf das Ergebnis des 6MWT auswirken [17]. Da in der zu analysierenden Population nur Patienten mit einer Gehstrecke zwischen 30 – 325 m zu Baseline eingeschlossen wurden, war bei den Patienten der Studienpopulation zu Baseline noch eine gewisse Mobilität vorhanden.

		Daher ist ein durchgehender Rollstuhlgebrauch für die Studienpopulation nicht relevant. Die gelegentliche Verwendung eines Rollstuhls im Alltag der Patienten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Adjustierung für die Verwendung von Gehhilfen und/oder Rollstühlen zur Bestimmung der Krankheitsschwere zusätzlich zur Adjustierung für das Alter, die Körpergröße und den 6MWT Baseline-Wert wird als nicht notwendig eingeschätzt, da mit dem 6MWT bereits eine Information zur Mobilität der Patienten in die Adjustierung einhergeht. Dies wird ebenfalls durch die Mehrheit der klinischen Experten bestätigt. So stimmen 2/3 Experten zu, dass die Kombination aus Alter, Körpergröße und 6MWT den Schweregrad bereits adäquat abbildet [17]. Durch die Adjustierung der Analysen für den 6MWT Baseline-Wert ist ebenfalls bereits der Effekt einer Verwendung von Gehhilfen während des 6MWT abgedeckt. In der Studie MOR-004/005 mussten die Patienten zu jeder Messung des 6MWT, wenn zutreffend, die gleichen Gehhilfen verwenden wie zu Baseline [30, 70]. Somit war die Verwendung von Gehhilfen während der Erhebung des 6MWT über die Studiendauer hinweg einheitlich für jeden Patienten. Es wird somit nicht von einer Verzerrung durch die Verwendung von Gehhilfen in Studie MOR-005 ausgegangen. In Studie MOR-001 ist unklar, ob während der Erhebung des 6MWT Gehhilfen verwendet werden konnten. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die zu Baseline keine Gehhilfen verwendeten, im Laufe der darauffolgenden Messung eine Gehhilfe in Anspruch nahmen. Aufgrund der fehlenden Daten ist eine Adjustierung für die Verwendung von Gehhilfen während der Erhebung des 6MWT für die Studie MOR-001 somit nicht möglich. Zu erwarten wäre allerdings, dass Patienten unter Verwendung einer Gehhilfe eine weitere Strecke zurücklegen können als ohne. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Patienten der historischen Verlaufskohorte aus Studie MOR-001, die zu Baseline eine Gehhilfe verwendeten, zu einem späteren Zeitpunkt keine Gehhilfe mehr verwenden, da die MPS IVA-Erkrankung eine progressive Krankheit ist und ohne kausale Therapie keine Verbesserung der Mobilität erreicht werden kann. Verwendet ein Patient zu Baseline keine Gehhilfe, aber zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung schon, so wäre zu erwarten, dass sich zu diesem späteren Zeitpunkt die Veränderung des 6MWT im Vergleich zu Baseline aufgrund der Gehhilfe weniger stark verschlechtert. Im indirekten Vergleich von MOR-005 vs. MOR-001 könnte dies zu einer geringeren Differenz der mit Elosulfase alfa behandelten Patienten und den Patienten der historischen Kontrollkohorte führen, was zuungunsten der Elosulfase alfa Behandlung ausfällt. Somit führt die Verzerrung durch eine mögliche Verwendung von Gehhilfen in Studie MOR-001 eher zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Behandlungseffekts von Elosulfase alfa.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Eine Adjustierung für die Verwendung von Gehhilfen und/oder Rollstühlen für die Erhebung der Lebensqualität ist zudem nicht notwendig, da sie als eigenständige Items innerhalb des MPS HAQ erhoben wird. Zudem war der Anteil der Patienten, die einen Rollstuhl oder eine Gehhilfe verwendeten, nach dem 1:1-Propensity-Score-Matching zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-123), sodass nicht von einer Verzerrung ausgegangen wird.
Skelettale Auffälligkeiten	Nein	<u>Begründung für die Nicht-Berücksichtigung:</u> Bei der Erhebung der skelettalen Auffälligkeiten wird oftmals nur verzeichnet, ob diese vorliegen oder nicht, so auch in der Medical History der Studien MOR-005 und MOR-001. Etablierte Kriterien zur Einteilung der Krankheitsschwere anhand der vorliegenden Symptome existieren dabei nicht [17]. Die Einordnung der Krankheitsschwere anhand der Symptomatik beruht bei den skelettalen Auffälligkeiten wahrscheinlich auf der subjektiven Einschätzung der behandelnden Ärzte, was eine Standardisierung im Rahmen von klinischen Studien erschwert. Objektive Messwerte der skelettalen Auffälligkeiten korrelieren zudem nicht unmittelbar mit den vom Patienten empfundenen Einschränkungen der Lebensqualität [17]. Dies zeigt, dass Patienten mit ähnlicher Symptomatik unterschiedlich stark eingeschränkt sein können. Daher wäre für die Adjustierung innerhalb des indirekten Vergleiches ein Parameter zu bevorzugen, der das Ausmaß der patientenrelevanten körperlichen Einschränkungen resultierend aus der MPS IVA-spezifischen skelettalen Symptomatik widerspiegelt. Ein solcher Parameter liegt mit dem 6MWT vor. Durch eine Adjustierung für den 6MWT ist eine separate Adjustierung für die skelettalen Auffälligkeiten nicht notwendig. Eine separate Adjustierung für die skelettalen Auffälligkeiten ist zudem statistisch nicht sinnvoll, da von einer hohen Korrelation mit anderen Parametern zur Erhebung der Krankheitsschwere (Körpergröße, 6MWT) ausgegangen wird und dies zu Problemen mit Multikollinearität führt, welche sich verzerrend auf die Ergebnisse auswirken.
Respiratorische Komplikationen, Baseline Werte der Lungenfunktion	Ja, Propensity Score	<u>Begründung für die Berücksichtigung:</u> Die respiratorischen Komplikationen sowohl für die Bestimmung der Krankheitsschwere als auch für die Erhebung des 6MWT als Confounder von hoher Relevanz identifiziert [17]. Der FEV1 ist 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 [86]. Sowohl restriktive als auch obstruktive Lungenerkrankungen können zu einer Reduktion

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		des FEV1 führen [86]. Zudem können Entzündungen der Atemwege ebenfalls in einer Reduktion des FEV1 resultieren [86]. Dementsprechend ist der FEV1-Parameter in der Lage, diejenigen Komplikationen, die für MPS IVA Patienten am wichtigsten sind (obstruktive, restriktive Lungenerkrankung, Atemwegsinfekte) [5, 173], gesamthaft abzubilden. Der FEV1-Parameter ist daher zur Bestimmung des Ausmaßes der Lungenbeeinträchtigung von MPS IVA-Patienten geeignet. Im Gegensatz dazu sind die MVV- und FVC-Wert Messwerte, die nicht mit der Wahrnehmung der Atmungsfähigkeit durch den Patienten [55] und ebenfalls nicht mit den Ergebnissen des 6MWT korrelieren [25]. Auch zeigt sich für diese beiden Werte bei den Patienten < 18 Jahren keine Korrelation mit der Lebensqualität [55]. Daher sind die Parameter MVV und FVC nicht zur Bestimmung der Krankheitsschwere geeignet. Der FEV1 ist somit gegenüber MVV und FVC zu bevorzugen. <u>Operationalisierung:</u> Respiratorische Parameter wurden in den Studien MOR-005 und MOR-001 standardisiert zu Baseline erhoben. Der FEV1-Wert geht als kontinuierliche Variable in das Propensity Score Matching ein.
Operationen ≤ 3 Monate vor Messung	Ja, Sensitivitätsanalysen	<u>Begründung für die Berücksichtigung:</u> Orthopädische Operationen stellen insbesondere dann wichtige Confounder für die Erhebung des 6MWT dar, wenn sie in einem Zeitraum von ≤ 3 Monaten vor der Messung stattgefunden haben [17]. Eine orthopädische Operation kurz vor der Erhebung des 6MWT kann dabei zu einem schlechteren Ergebnis führen, da sich der Patient noch nicht genügend von der Operation erholt hat. Nach der initialen Erholungsphase wird jedoch erwartet, dass sich die Leistung des Patienten in den Ausdauer tests verbessert, da die orthopädischen Operationen mit dem Ziel durchgeführt werden, die Mobilität der Patienten zu verbessern. <u>Operationalisierung:</u> Gemäß den Einschlusskriterien wurden nur Patienten eingeschlossen, die 3 Monate vor Studienbeginn keine größere Operation und während der 24-wöchigen Studienphase keine größere Operation geplant hatten, um eine durchgängige unverzerrte Messung der Ausdauer zu gewährleisten [70]. Die Durchführung größerer Operationen, sofern nötig, war in beiden Studienarmen grundsätzlich erlaubt, traf jedoch bei keinem Patienten während der 24 Wochen von Studie MOR-004 zu. Somit war eine größere Operation für keinen der eingeschlossenen Patienten während der 24-wöchigen Behandlungsphase der Studie MOR-004 indiziert. Aufgrund des langen Zeitraums der Verlängerungsstudie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		MOR-005 mussten sich einige Patienten notwendigen chirurgischen Eingriffen unterziehen [30, 70]. Daher wird für den Endpunkt 6MWT und die Analyse des MPS HAQ eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten, die eine orthopädische Operation hatte, durchgeführt. Dabei wird ein Zeitraum zwischen ≤ 3 Monate vor Messung und dem Analysezeitraum definiert, in dem die Patienten keine orthopädische Operation haben durften (siehe Abschnitt 4.2.5.6.3.3.3).
Begleittherapien / -medikation (z. B. Physiotherapie, nicht-invasive Beatmung, Schmerzmittel)	Nein	<u>Begründung für die Nicht-Berücksichtigung:</u> Die Begleittherapien und -medikamente wurden als Confounder für das Behandlungsergebnis mit Elosulfase alfa (insb. Physiotherapie), die Erhebung des 6MWT (Physiotherapie und Schmerzmedikation) und die Erhebung der Lungenfunktion (nicht-invasive Beatmung, Physiotherapie, Atemtherapie) genannt [17]. Im Rahmen der Studie MOR-005 zu Elosulfase alfa und MOR-001 zur historischen Kontrolle gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Hintergrundbehandlungen. Da mit Ausnahme von Elosulfase alfa keine kausale Behandlungsoption der MPS IVA-Erkrankung besteht, handelt es sich bei der Hintergrundtherapie gemäß BSC um eine symptomatische Behandlung. Zur Standardbehandlung gehören chirurgische Eingriffe, Behandlungen der Atemwegs- und Schlafstörungen, Physiotherapie, Schmerzlinderung und Antibiotikatherapie [17] [19, 98]. Eine separate Adjustierung für die symptomatische Behandlung wird vor dem Hintergrund eines indirekten Vergleiches der Studie MOR-005 vs. MOR-001 nicht als zielführend erachtet, da aufgrund der Heterogenität der MPS IVA-Erkrankung ebenso die von jedem Patienten individuell benötigte symptomatische Behandlung unterschiedlich ist. Es ist allerdings davon auszugehen, dass alle MPS IVA-Patienten die jeweils für sie beste Standardtherapie erhalten.
Infektionen des Hals-Nase-Ohren-Bereichs	Nein	<u>Begründung für die Nicht-Berücksichtigung:</u> Infektionen der Atemwege stellen ein unerwünschtes Ereignis dar, welches häufig bei MPS IVA-Patienten auftritt [5, 80]. Bleibende Verschlechterungen der Lungenfunktion als Folge einer Infektion zählen somit zum natürlichen Krankheitsverlauf [5, 80]. Temporäre unerwünschte Ereignisse, die während des Studienverlaufs auftreten, werden nicht als Confounder gewertet und daher wird ebenso keine Adjustierung vorgenommen, zumal diese Ereignisse in beiden Studienarmen vorkommen können. Infektionen, die vor Studienbeginn auftraten, wären nur dann relevant, wenn sie zum Zeitpunkt der Baseline-Messung noch bestanden. Da die Patienten im Falle einer Infektion den Studienstart jedoch bis nach der Genesung verschoben hätten, ist auch dies irrelevant für den vorliegenden indirekten Vergleich von MOR-005 vs. MOR001.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Motivation / Mitarbeit der Patienten	Nein	<u>Begründung für die Nicht-Berücksichtigung:</u> Gemäß den Experten kann der 6MWT und die Lungenfunktion durch die Motivation / Mitarbeit der Patienten beeinflusst werden [17]. Die Erhebung aller Endpunkte in den Studien MOR-001 und MOR-005 erfolgte standardisiert, sodass keine systematischen Verzerrungen erwartet werden. Zudem wurden etablierte Methoden zur Messung der Endpunkte verwendet, welche robust genug sind, um unanfällig gegenüber Tagesform-abhängiger Schwankungen der Patienten zu sein. Darüber hinaus kann eine geringere Mitarbeit (insbesondere bei jungen Kindern, die sich noch nicht sachgerecht artikulieren können) ein Anzeichen auf krankheitsbezogene Beschwerden oder Unwohlsein darstellen [17]. Zusammengefasst wird es nicht als adäquat erachtet, im Rahmen eines indirekten Vergleichs für die Motivation der Patienten zu adjustieren, da die verwendeten Messinstrumente und Schwellenwerte nicht anfällig für Tagesform-abhängige Schwankungen sind. Zudem ist eine schlechtere Leistung resultierend aus einer fehlenden Motivation aufgrund von Unwohlsein oder Schmerzen ein Ergebnis der Symptomatik der MPS IVA-Erkrankung, welche Gegenstand der Messung ist.
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; MPS HAQ = Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire Quelle: Bericht Confounder Recherche 2025 [17]		

4.3.2.3.2.2.3 Adjustierung für Confounder mittels Propensity Score Matching

Die statistischen Methoden zur Adjustierung für die relevanten Confounder sind in Abschnitt 4.2.5.6.3.3.2 beschrieben.

Zur Adjustierung wurden das Alter, der 6MWT-Wert, der FEV1-Wert, sowie der z-Score der Körpergröße, jeweils zu Baseline verwendet [120]. Patienten, die für die genannten Variablen zu Baseline keine Werte vorliegen hatten, wurden ausgeschlossen [120]. Es wurde keine Imputation fehlender Daten durchgeführt [120].

Auswahl des MOR-005 Patienten-Pools zum Matching

Die Patienten des QW-QW-Behandlungsarms der Studie MOR-005 wurden verwendet, da diese durchgängig seit Baseline der Studie MOR-004 die zugelassene Elosulfase alfa Dosierung von 2,0 mg/kg/QW erhielten. Die ITT-Population des QW-QW-Arms enthält n = 56 Patienten. Von diesen wurden n = 4 Patienten aufgrund fehlender Baseline-Werte für FEV1 und den z-Score der Körpergröße ausgeschlossen [120]. Es verblieben n = 52 Patienten, die für das Matching zur Verfügung standen [120]. Allen n = 52 Patienten aus dem QW-QW-Arm der Studie MOR-005 wurde ein Matching-Partner der Studie MOR-001 zugeteilt [120].

Auswahl des MOR-001 Patienten-Pools zum Matching

In Studie MOR-001 wurden insgesamt n = 353 Patienten eingeschlossen, von denen jedoch nur n = 184 Patienten longitudinale Daten aufweisen [25, 120]. Von den Patienten mit longitudinalen Daten erfüllten n = 97 Patienten die Einschlusskriterien der Studie MOR-004/005 (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT zwischen 30 – 325 m) [25, 120]. Um eine Auswertung des primären Endpunktes 6MWT zu ermöglichen, kamen nur Patienten mit einem 6MWT-Wert zu Jahr 1 für das Matching in Frage (n = 77) [120]. Von diesen wurden n = 6 Patienten aufgrund fehlender Baseline-Werte für FEV1 und den z-Score der Körpergröße ausgeschlossen [120]. Es verblieben n = 71 Patienten, die für das Matching zur Verfügung standen [120]. Insgesamt wurden n = 52 Patienten der Studie MOR-001 ein Matching-Partner des QW-QW-Behandlungsarms der Studie MOR-005 zugeteilt [120].

Ein Flow-Chart zur Auswahl der Matching Population aus den Studien MOR-005 und MOR-001 für den indirekten Vergleich ist in Abbildung 4-9 dargestellt.

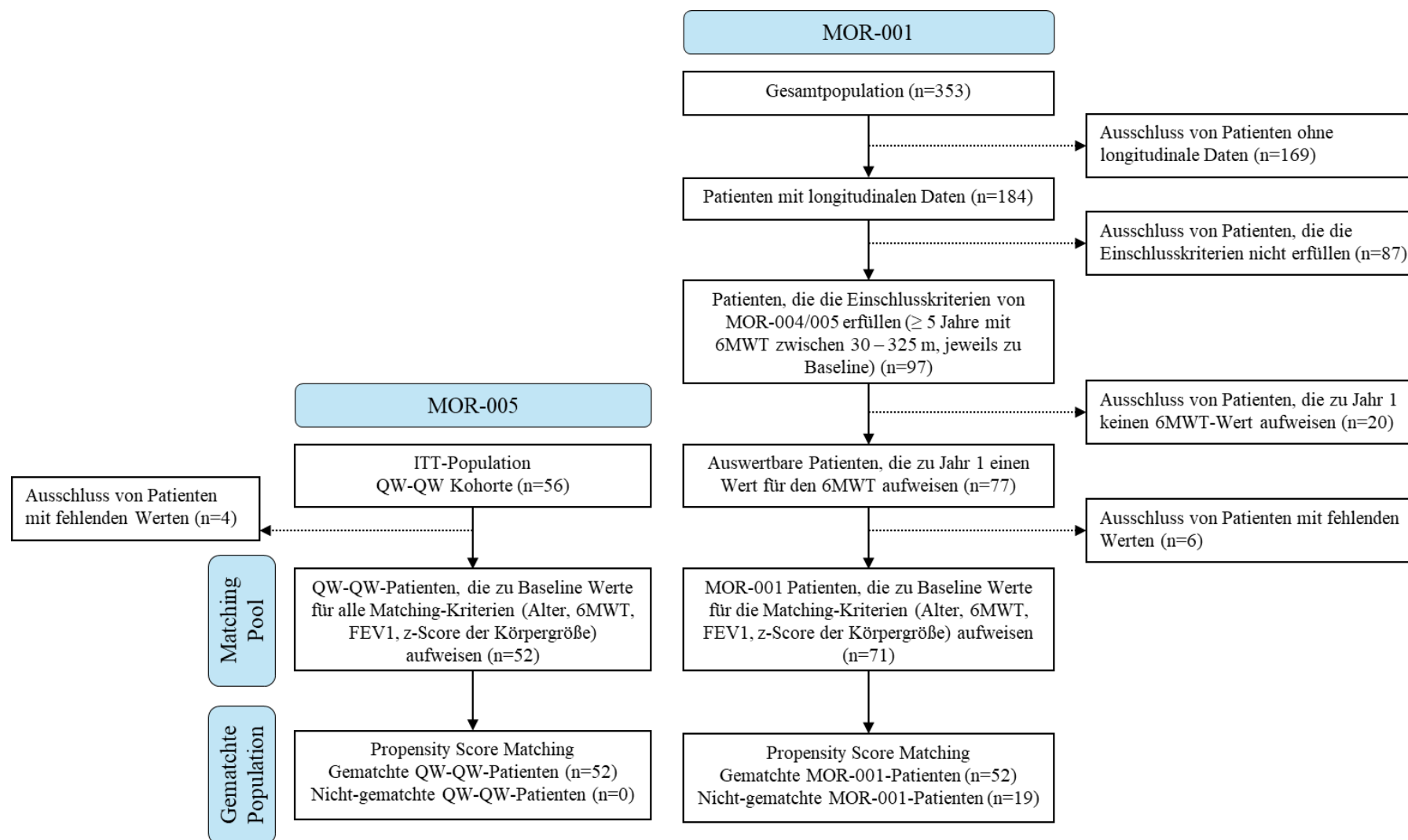


Abbildung 4-9: Flow-Chart zum 1:1-Propensity Score Matching

Qualitätskontrolle des Propensity Score Matchings

Positivität

Gemäß IQWiG Rapid Report beschreibt die Positivität, dass die Patienten beider Gruppen theoretisch für beide interessierenden Therapien infrage kommen [31]. Die Positivität ist gegeben, da Elosulfase alfa für Patienten mit MPS IVA zugelassen ist und dies dem Patientenkollektiv beider Studien MOR-005 und MOR-001 entspricht.

Überlappung

Überlappung bedeutet, dass eine ähnliche Verteilung der Propensity Scores der Patienten beider Behandlungsgruppen benötigt wird [31]. Eine große Überlappung reflektiert ein hohes Maß an Strukturgleichheit im Hinblick auf die identifizierten Confounder [31].

Abbildung 4-10 zeigt die Verteilung der Propensity Scores für Studie MOR-005 und Studie MOR-001. Es besteht eine gleiche Verteilung der Propensity Scores für die gematchten Patienten. Somit ist das Kriterium der Überlappung erfüllt [120].

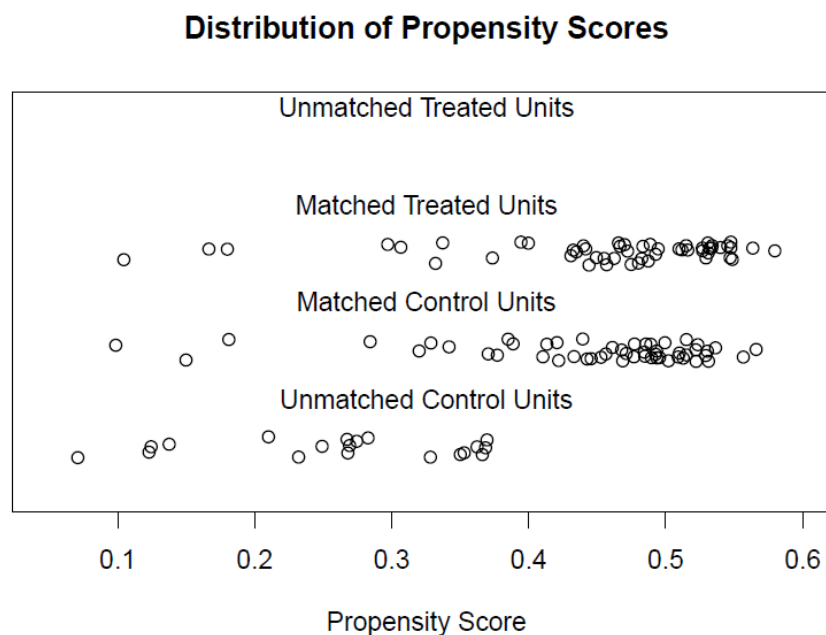


Abbildung 4-10: Propensity Score Matching – Überlappung

Treated = Patienten des QW-QW-Behandlungsarm der Studie MOR-005, die für das Matching in Frage kommen (n = 52)

Control = Patienten der Studie MOR-001, die für das Matching in Frage kommen (n = 71)

Matched = Patienten, die einem Matching-Partner der jeweils anderen Behandlungsgruppe zugeteilt wurden (MOR-005 n = 52; MOR-001 n = 52)

Unmatched = Patienten, die keinem Matching-Partner der jeweils anderen Behandlungsgruppe zugeteilt wurden (MOR-005 n = 0; MOR-001 n = 19)

Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]

Balanciertheit

Balanciertheit bedeutet, dass sich die gematchten Patienten hinsichtlich wichtiger Confounder nicht relevant unterscheiden [31].

Abbildung 4-11 und Tabelle 4-88 zeigen den Unterschied (SMD) der auswertbaren Populationen des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 und der Studie MOR-001 vor und nach dem Matching [120]. Durch das Matching wurde der Unterschied der Behandlungsgruppen stark reduziert [120]. In allen analysierten Aspekten liegt der Betrag der SMD nach dem Matching unterhalb der klinischen Relevanzschwelle von 0,2.

Zudem ist die Verteilung der Patienten auf die Messwerte der einzelnen, zum Matching verwendeten Variablen nach dem Matching vergleichbar (Abbildung 4-12) [120]. Dies wird auch durch einen Vergleich der Demografie und der Krankheitscharakteristika der gematchten Patienten deutlich (siehe Tabelle 4-78, Tabelle 4-80) [120]. So ist das mittlere und mediane Alter, sowie die Verteilung der Patienten auf die Altersgruppen (5 – 11 Jahre, 12 – 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) sehr vergleichbar [120]. Ebenso ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen [120]. Zudem weisen auch die Krankheitscharakteristika, wie beispielsweise die anthropometrischen Maße, der 6MWT und der FEV1-Wert, eine sehr hohe Ähnlichkeit zwischen der gematchten MOR-005 QW-QW und MOR-001 Patienten auf [120]. Ebenso war die Verwendung von Rollstühlen und Gehhilfen zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-123) [120].

Patienten aus Studie MOR-001, die keinen Matching-Partner aus Studie MOR-005 erhalten haben, waren hingegen im Mittel deutlich älter und größer als die Studienpopulation des MOR-005 QW-QW-Behandlungsarms (siehe Tabelle 4-78) [120]. Dies deutet darauf hin, dass die nicht gematchten MOR-001 Patienten wahrscheinlich in einem anderen Stadium der Erkrankung sind oder eine andere Krankheitsschwere aufweisen als die Population der Studie MOR-005 [120]. Durch die Entfernung der nicht-gematchten MOR-001 Patienten aus der Analyse-Population wird somit sichergestellt, dass in die Analyse nur vergleichbare MOR-005 QW-QW und MOR-001 Patienten eingehen [120].

Insgesamt kann somit von einer sehr guten Balanciertheit des indirekten Vergleiches basierend auf dem Propensity Score Matching ausgegangen werden.

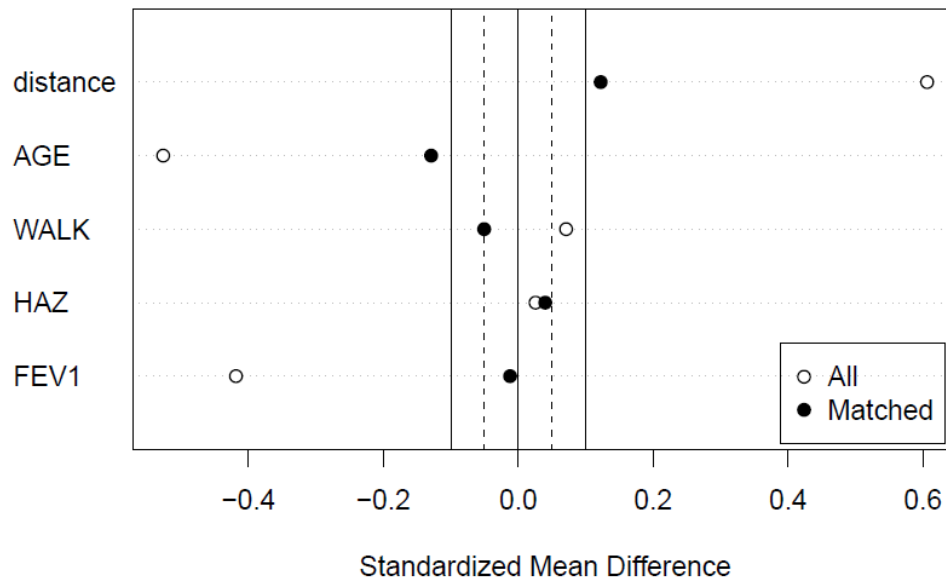


Abbildung 4-11: Love Plot des Propensity Score Matchings – Balanciertheit

Abkürzungen: AGE = Alter zu Baseline; Distance = Propensity Score; FEV1 = F Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; HAZ = z-Score der Körpergröße; WALK = 6-Minuten-Gehtest zu Baseline
 Standardized Mean Difference = Standardisierte Mittelwertdifferenz zwischen MOR-005 und MOR-001
 All = Gesamtpopulation der für das Matching in Frage kommenden Patienten (MOR005 n = 52, MOR-001 n = 71)

Matched = Patienten, die einem Matching-Partner der jeweils anderen Behandlungsgruppe zugeteilt wurden (MOR-005 n = 52; MOR-001 n = 52)

Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]

Tabelle 4-88: Propensity Score Matching – Überlappung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	MOR-005 QW-QW	MOR-001	SMD
Vor dem Matching			
Anzahl Patienten n	52	71	-
Distanz (Propensity Score)	0,4580	0,3970	0,6061
Alter (Jahre) zu Baseline	12,9219	17,2092	-0,5263
6MWT (Meter) zu Baseline	211,4587	206,4930	0,0710
Körpergröße (z-Score) zu Baseline	-6,3658	-6,4297	0,0256
FEV1 (Liter) zu Baseline	0,8471	1,0268	-0,4184
Nach dem Matching			
Anzahl Patienten n	52	52	-
Distanz (Propensity Score)	0,4580	0,4457	0,1223
Alter (Jahre) zu Baseline	12,9219	13,9733	-0,1291
6MWT (Meter) zu Baseline	211,4587	214,9942	-0,0505
Körpergröße (z-Score) zu Baseline	-6,3658	-6,4656	0,0400
FEV1 (Liter) zu Baseline	0,8471	0,8523	-0,0121
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; AGE = Alter zu Baseline; Distance = Propensity Score; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]			

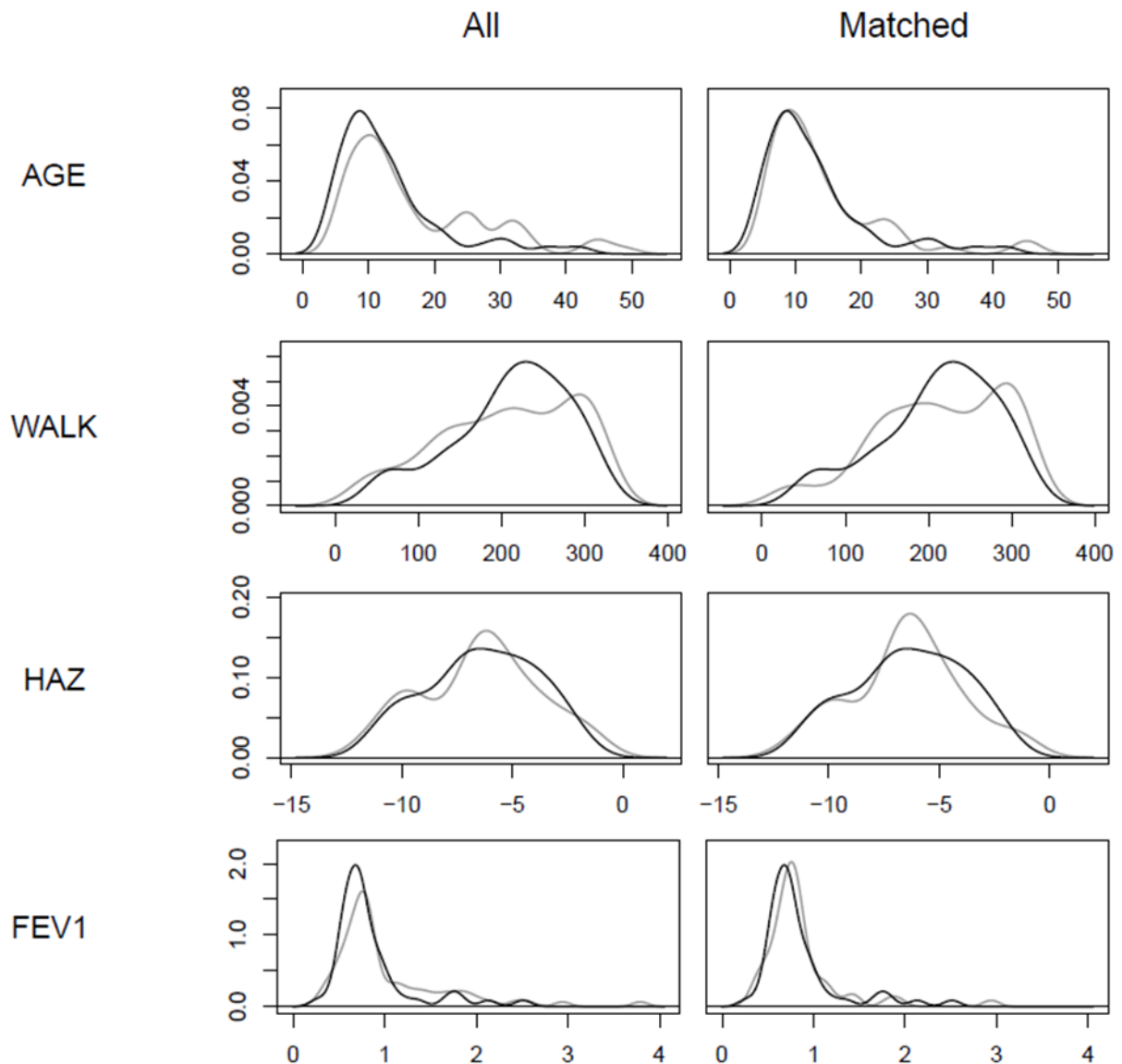


Abbildung 4-12: Density Plot des Propensity Score Matchings – Balanciertheit

Abkürzungen: AGE = Alter zu Baseline; Distance = Propensity Score; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; HAZ = z-Score der Körpergröße; WALK = 6-Minuten-Gehtest zu Baseline
 All = Gesamtpopulation der für das Matching in Frage kommenden Patienten (MOR005 n = 52, MOR-001 n = 71)

Matched = Patienten, die einem Matching-Partner der jeweils anderen Behandlungsgruppe zugeteilt wurden (MOR-005 n = 52; MOR-001 n = 52)

Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]

4.3.2.3.2.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Anzahl der in die Studien MOR-005, MOR-001 und MOR-007 aufgenommenen Patienten wird, angesichts der Seltenheit der Erkrankung, als hoch angesehen. Daher gilt das Patientenkollektiv als repräsentativ für die Zielpopulation. Da ein erheblicher Teil der eingeschlossenen Patienten aus Europa kam (siehe Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79) [120], wird angenommen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Zudem ergaben die Subgruppenanalysen stratifiziert nach Herkunft (Region) der RCT MOR-004 keine Hinweise auf signifikante Interaktionen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Für den indirekten Vergleich der Studie MOR-005 und MOR-001 gilt weiterhin analog zu Abschnitt 4.3.1.2.1 eine generelle Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtheit aller MPS IVA-Patienten, einschließlich junger Patienten < 5 Jahren und Patienten mit verringerter Mobilität (≤ 30 m im 6MWT).

4.3.2.3.2.4 Umsetzung der zVT in den weiteren Untersuchungen

Für die Beschreibung der zVT und der Leitlinien wird auf Abschnitt 4.3.1.2.2 verwiesen. Die Empfehlungen aus den Leitlinien zur BSC und deren Umsetzung in den Studien MOR-005 und MOR-001 sind in Tabelle 4-89 dargestellt. Auf eine Überprüfung in Studie MOR-007 wird verzichtet, da diese nur ergänzend dargestellt wird.

Gesamthaft bilden die Studien MOR-005 und MOR-001 die BSC ab. In Studie MOR-005 erfolgt die Behandlung mit BSC zusätzlich zur Behandlung mit Elosulfase alfa. Ein Vergleich von Elosulfase alfa aus Studie MOR-005 mit der historischen Kohorte aus Studie MOR-001 ist somit zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-89: Umsetzung der zVT – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-005	Umsetzung in MOR-001
Muskuloskelettale Manifestationen	Schmerzmanagement [19, 20]	Die Verwendung von Schmerzmitteln war in Studie MOR-005 nicht eingeschränkt [30, 45]. Gängige Schmerzmittel, wie Anilide (z. B. Paracetamol) und Propionsäurederivate (z. B. Ibuprofen), wurden von jeweils 96,4 % bzw. 69,6 % der Patienten des QW-QW-Behandlungsarms als Begleitmedikation eingenommen (siehe CSR Tabelle 14.1.12.1) [45].	Die Verwendung von Schmerzmitteln war in Studie MOR-001 nicht eingeschränkt [47]. 24 % der Patienten der Gesamtpopulation aus Studie MOR-001 verwendete Analgetika [8]. Die Dokumentation der Komedikation erfolgte in MOR-001 aufgrund der langen Zeiträume zwischen den Visiten unvollständig, weswegen Ungleichheiten im Schmerzmanagement nicht abschließend beurteilt werden können. Da es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich des Gebrauchs von Schmerzmitteln gab, wird davon ausgegangen, dass die Patienten die für sie beste Behandlung erhalten haben und sich hier keine Imbalancen ergeben.
	Physiotherapy [20]	Die Inanspruchnahme von Physiotherapie war in den Studien MOR-005 und MOR-001 nicht eingeschränkt [30, 45, 47]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-005	Umsetzung in MOR-001
	Verwendung von Gehhilfen und Rollstühlen [20]	Die Inanspruchnahme von Gehhilfen und Rollstühlen war in Studie MOR-005 nicht eingeschränkt [30, 45]. Gehhilfen, wie z. B. Orthesen, Knöchel-Fuß-Orthesen, Schienen, Krücken, Gehstöcke oder Rollatoren, waren erlaubt. Zu Baseline verwendeten 51,92 % bzw. 30,77 % des gematchten QW-QW-Behandlungsarms einen Rollstuhl bzw. eine Gehhilfe (siehe Tabelle 4-123).	Die Inanspruchnahme von Gehhilfen und Rollstühlen war in Studie MOR-001 nicht eingeschränkt [47]. Gehhilfen, wie z. B. Orthesen, Knöchel-Fuß-Orthesen, Schienen, Krücken, Gehstöcke oder Rollatoren, waren erlaubt. Zu Baseline verwendeten 46,15 % bzw. 28,85 % des gematchten QW-QW-Behandlungsarms einen Rollstuhl bzw. eine Gehhilfe (siehe Tabelle 4-123).

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-005	Umsetzung in MOR-001
	Operationen (z. B. orthopädische Operationen; Stabilisation / Fusion der Halswirbel, Dekompression des Rückenmarks) [19, 20]	Gemäß den Einschlusskriterien wurden nur Patienten eingeschlossen, die 3 Monate vor Studienbeginn keine größere Operation und während der 24-wöchigen Studienphase keine größere Operation geplant hatten, um eine durchgängige unverzerrte Messung der Ausdauer zu gewährleisten [70]. Die Durchführung größerer Operationen, sofern nötig, war in beiden Studienarmen grundsätzlich erlaubt, traf jedoch bei keinem Patienten während der 24 Wochen von Studie MOR-004 zu. Somit war eine größere Operation für keinen der eingeschlossenen Patienten während der 24-wöchigen Behandlungsphase der Studie MOR-004 indiziert. Aufgrund des langen Zeitraums der Verlängerungsstudie MOR-005 mussten sich einige Patienten notwendigen chirurgischen Eingriffen unterziehen [30, 70]. Insgesamt nahmen n = 5 Patienten des gematchten QW-QW-Behandlungsarms bis zu Woche 72 und n = 9 Patienten bis zu Woche 120 eine Operation in Anspruch [120].	Die Inanspruchnahme von Operationen war in Studie MOR-001 nicht eingeschränkt [47]. Insgesamt nahmen n = 9 Patienten der gematchten MOR-001 Population zwischen 3 Monaten vor Baseline und Jahr 1 und n = 10 Patienten zwischen 3 Monaten vor Baseline und zu Jahr 2 eine Operation in Anspruch [120].

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-005	Umsetzung in MOR-001
Respiratorische Manifestationen & HNO	CPAP-Beatmung bei obstruktiver Schlafapnoe [19, 20], nicht-invasive Beatmung bei Patienten, die nicht auf CPAP-Beatmung ansprechen [19, 20], Sauerstoffzufuhr bei Patienten, die weder auf CPAP- noch auf nicht-invasive Beatmung ansprechen [19]	Die Inanspruchnahme von diversen Methoden zur Beatmung und Sauerstoffzufuhr war in den Studie MOR-005 und MOR-001 nicht eingeschränkt [30, 45, 47]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat.	
	Bronchodilatoren [20]	Die Inanspruchnahme von Bronchodilatoren war in Studie MOR-005 und MOR-001 erlaubt [30, 45, 47].	
	Tonsillektomie bzw. Adenoidektomie [19, 20]	In Studie MOR-005 gab es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Tonsillektomie bzw. Adenoidektomie [30]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat. Vor Studienbeginn hatten jeweils 19,6 %, 7,1 % bzw. 5,4 % des QW-QW-Behandlungsarms eine Adenoidektomie, Adenotonsillektomie bzw.	In Studie MOR-001 gab es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Tonsillektomie bzw. Adenoidektomie [47]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat.

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-005	Umsetzung in MOR-001
		eine Tonsillektomie (siehe CSR Tabelle 14.1.9) [45].	In der Historie hatten 22 % der gesamten MOR-001 Studienpopulation eine Adenoidektomie und 11 % hatten eine Tonsillektomie [8].
	Tracheostomie [19, 20]	In Studie MOR-005 gab es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Tracheostomie [30]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat. Vor Studienbeginn hatten 5,4 % des QW-QW-Behandlungsarms eine Tracheostomie (siehe CSR Tabelle 14.1.9) [45].	In Studie MOR-001 gab es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Tracheostomie [47]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat.
	Insertion eines Ohrschlauchs [19, 20]	In Studie MOR-005 gab es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Insertion eines Ohrschlauchs [30, 70]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat. Vor Studienbeginn hatten jeweils 21,4 % des QW-QW-Behandlungsarms eine Insertion eines Ohrschlauchs (siehe CSR Tabelle 14.1.9) [45]. Während dem Verlauf der Studie MOR-005 hatten 1,8 % des QW-QW-Behandlungsarms	In Studie MOR-001 gab es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Insertion eines Ohrschlauchs [47]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat. 26 % der gesamten MOR-001 Studienpopulation hatten eine Insertion eines Ohrschlauchs [8].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-005	Umsetzung in MOR-001
		eine Insertion eines Ohrschlauches (siehe CSR Tabelle 14.3.1.2.4) [45].	
Manifestation der Augen	Cornea-Transplantation bei Hornhauttrübungen [19, 20]	In Studie MOR-005 gab es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Transplantation der Cornea [30, 70]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat. Vor Studienbeginn und während der Studie hatte keiner der Patienten eine Cornea-Transplantation (siehe CSR Tabelle 14.1.9 und 14.3.1.2.4) [45].	In Studie MOR-001 gab es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Transplantation der Cornea [47]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat.
	Sehhilfen bei beeinträchtigter Sehkraft [20]	Die Inanspruchnahme von Sehhilfen war in den Studien MOR-005 und MOR-001 nicht eingeschränkt [30, 45, 47]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-005	Umsetzung in MOR-001
Manifestationen des Herzens	Operationen (z. B. Ersatz der Herzklappen) [19, 20]	In Studie MOR-005 gab es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Operation am Herzen. Gemäß den Einschlusskriterien wurden nur Patienten eingeschlossen, die 3 Monate vor Studienbeginn keine größere Operation und während der 24-wöchigen Studienphase keine größere Operation geplant hatten, um eine durchgängige unverzerrte Messung der Ausdauer zu gewährleisten [70]. Die Durchführung größerer Operationen, sofern nötig, war in beiden Studienarmen grundsätzlich erlaubt, traf jedoch bei keinem Patienten während der 24 Wochen von Studie MOR-004 zu. Somit war eine größere Operation für keinen der eingeschlossenen Patienten während der 24-wöchigen Behandlungsphase der Studie MOR-004 indiziert. Aufgrund des langen Zeitraums der Verlängerungsstudie MOR-005 mussten sich einige Patienten notwendigen chirurgischen Eingriffen unterziehen [30, 70].	Die Inanspruchnahme von Operationen war in Studie MOR-001 nicht eingeschränkt [47]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die individuell beste Behandlung erhalten hat.
	Vermeidung von ACE-Inhibitoren [20]	ACE-Inhibitoren wurden nur von weniger als 4 % der Patienten verwendet. (siehe CSR Tabellen Table 14.1.11 und 14.1.12.1) [45].	Die Verwendung von Begleitmedikation war nicht eingeschränkt [47]. Es ist davon auszugehen, dass jeder Patient die

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Empfehlung zur Symptom-basierten BSC gemäß Leitlinien		Umsetzung in MOR-005	Umsetzung in MOR-001
			individuell beste Behandlung erhalten hat.
Abkürzungen: ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme; BSC = Best-Supportive-Care; CPAP = Continuous positive airway pressure; HNO = Hals-Nase-Ohren, QW = jede Woche.			

4.3.2.3.2.5 Verzerrungspotential auf Studienebene

Zur Bewertung des Langzeiteffektes von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW wird der QW-QW-Behandlungsarm der Studie MOR-005 mit der historischen Kontrollkohorte MOR-001 verglichen. Bei Studie MOR-005 handelt es sich um die Extensionsstudie der Studie MOR-004. In der Studie MOR-005 wurden die Patienten der Placebo-Gruppe auf eine Behandlung entweder mit 2,0 mg/kg/QW oder mit 2,0 mg/kg/QOW Elosulfase alfa umgestellt, während Patienten des QW- und QOW-Behandlungsarms ihre Behandlung beibehielten [30, 45]. Ein Vergleich der Langzeitdaten mit Placebo war somit nicht mehr möglich. Die Studie MOR-001 ist eine longitudinale Studie zum Krankheitsverlauf von MPS IVA ohne Elosulfase alfa [8, 25, 47]. Die Patienten der Studie MOR-001 wurden BSC behandelt [8, 25, 47] und die Studie MOR-001 bildet somit die vom G-BA bestimmte zVT BSC adäquat ab. Studie MOR-001 schloss den ersten Patienten im Jahr 2008 ein [8], das Amendment zur longitudinalen Studie wurde im Jahr 2011 an allen Studienzentren akzeptiert [8] und die Studie endete im Juli 2014 [157]. In Studie MOR-004/005 wurde der erste Patient im Januar 2011 in Studie MOR-004 eingeschlossen und die Studie MOR-005 endete im Juni 2016 [45]. Somit liegt eine zeitliche Parallelität der Behandlungsgruppen zwischen den Jahren 2011 bis 2014 vor. Zudem bestand eine örtliche Parallelität, da 14/15 Studienzentren der Studie MOR-001 auch in Studie MOR-005 vertreten waren [149, 157]. Somit wurden die Endpunkte vom gleichen Personal in standardisierter Weise erhoben. Aufgrund der identischen Operationalisierung der Endpunkte eignen sich die Studien MOR-005 und MOR-001 ideal für einen indirekten Vergleich. Zur bestmöglichen Durchführung des indirekten Vergleiches wurde eine Confounder-Analyse durchgeführt [17]. Basierend auf den Ergebnissen der Confounder-Analyse wurde ein 1:1-Propensity-Score-Matching der Patienten des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 und den Patienten der Studie MOR-001, welche formell die Einschlusskriterien der Studien MOR-004/005 erfüllen, durchgeführt [17]. Qualitätsprüfungen des indirekten Vergleiches ergaben eine sehr gute Positivität, Überlappung und Balance der Daten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2.3) [17]. Auch alle weiteren Anforderungen zur Nachbildung einer randomisierten Zielstudie gemäß dem Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ [31] sind erfüllt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2.3) [17]. Somit ist die Strukturgleichheit der gematchten Behandlungsgruppen gegeben, sodass der indirekte Vergleich auf Basis eines 1:1-Propensity-Score-Matchings sich zur Ableitung eines Zusatznutzens eignet. Alle Analysen erfolgten, soweit möglich, analog zu den präspezifizierten Analysen der Studie MOR-004 und basierten auf der Gesamtheit aller gematchten Patienten. Analysen, die nicht bereits im SAP der Studie MOR-004 präspezifiziert waren, wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist erfüllt. Die Ergebnisse der dargestellten Analysen erlauben somit belastbare Aussagen über das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Elosulfase alfa zur Behandlung der MPS IVA. Das Verzerrungspotenzial des adjustierten indirekten Vergleiches der Studie MOR-005 und MOR-001 wird dennoch als hoch eingestuft, da indirekte Vergleiche per se ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen.

Bei Studie MOR-007 handelt es sich um eine einarmige Studie zu Elosulfase alfa in der Dosierung 2,0 mg/kg/QW bei MPS IVA-Patienten < 5 Jahren [46, 93]. Für den Endpunkt z-

Score der Stehhöhe wurde ein nicht-adjustierter Vergleich mit MOR-001 Patienten ähnlichen Alters dargestellt. Da es sich um einen naiven Vergleich ohne Adjustierung für Confounder handelt, wird das Verzerrungspotenzial des indirekten Vergleiches prinzipiell als hoch eingeschätzt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Ausdauer mittels 6MWT	Respiratorische Funktion (FEV1) ^a	uKS ^a	Anthropometrische Messungen	MPS HAQ	UEs
MOR-005 vs. MOR-001	ja	ja	ja	ja	ja	nein
MOR-005, deskriptiv ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MOR-007 vs. MOR-001 ^a	nein	nein	nein	ja	nein	nein
MOR-007, deskriptiv ^a	nein	nein	ja	ja	nein	ja
^a ergänzend Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; MPS HAQ = Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire; UE = Unerwünschtes Ereignis; uKS = Keratansulfat im Urin						

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – Weitere Untersuchungen

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.2.3.2 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.2.3.3.1.1 Morbidität: Ausdauer (6MWT) – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von Ausdauer (6MWT) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-005	Erhebung Als primäre Messung der Ausdauer wurde der 6MWT durchgeführt [68, 69, 71]. Die Probanden wurden angewiesen, in 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen. Gehhilfen waren erlaubt, mussten aber während der gesamten Studie konsequent eingesetzt werden; Gehhilfen durften während MOR-005 nicht eingeführt werden, wenn sie während MOR-004 nicht verwendet wurden. Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden mittels eines Pulsoximeters unmittelbar vor Beginn des 6MWT, direkt nach Abschluss des Tests sowie 2 Minuten danach gemessen [45]. Bei Erwachsenen galt eine Ruhe-Herzfrequenz >120, ein systolischer Blutdruck >180 mg Hg und ein diastolischer Blutdruck >100 mg Hg als Kontraindikationen für den 6MWT [30]. Zu jeder Visite wurden zwei 6MWTs durchgeführt. An einem Tag sollte nur ein Test durchgeführt werden. Der Durchschnitt der beiden Messungen wurde als Wert für die Visite verwendet [45]. Fühlt sich ein Patient an einem bestimmten Tag, an dem er andere Studientests durchführt hat, zu müde, konnte er den 6MWT auf einen Zeitpunkt verschieben, an dem er nicht so müde ist. Handelte es sich dabei um die Visite zu (vorzeitigen) Studienabschluss, musste der verschobene Test innerhalb von 5 Tagen nach der angestrebten Visite stattfinden. Die Ergebnisse beider Zeitpunkte, an denen der Patient den 6MWT-Test durchgeführt hat, wurden festgehalten [30]. Details zur Durchführung des 6MWT, wie Anforderungen an den Standort, benötigtes Equipment, die Vorbereitung des Patienten und der Ablauf des Tests wurden genau vorgeben und waren in Übereinstimmung mit den Richtlinien der ATS [14, 30]. Erhebungszeitraum • Baseline: Letzte Visite vor erstmaliger Administration der Studienmedikation; entsprechend Woche 0 der Studie MOR-004 • Phase 1: Woche 12, ab Woche 24 alle 24 Wochen • Phase 2: alle 48 Wochen • Studienabschluss / Vorheriger Studienabschluss Statistische Analysen Nach SAP <u>Veränderung zu Baseline</u> Deskriptive Zusammenfassungen wurden für alle Behandlungsgruppen der Studien MOR-004 und MOR-005 durchgeführt. Die Entfernung im 6MWT, die Veränderung gegenüber Baseline und die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline werden nach Visite und Behandlungsgruppe zusammenfassend dargestellt [49]. Bei Patienten, die verstarben oder körperlich nicht dazu in der Lage waren, den Test durchzuführen, wurde der Score für den 6MWT auf 0 gesetzt. Wurde nur ein 6MWT durchgeführt, so wurde dieser für die Imputation des fehlenden Scores verwendet [49]. Indirekter Vergleich Alle statistischen Analysen des indirekten Vergleichs des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 und den Patienten der Studie MOR-001 basieren auf der gematchten Population [120, 171]. Verglichen wird der Zeitpunkt Woche 72 der Studie MOR-005 mit dem Zeitpunkt Jahr 1 der Studie MOR-001 und der Zeitpunkt Woche 120 der Studie MOR-005 mit dem Zeitpunkt Jahr 2 der Studie MOR-001 [120, 171]. Es handelt sich bei allen Auswertungen des indirekten Vergleichs um post hoc Analysen.

Studie	Operationalisierung
	<u>Veränderung zu Baseline:</u> Es werden deskriptive Daten zur Gehstrecke im 6MWT zu Baseline, zu Woche 72 / Jahr 1 und zu Woche 120 / Jahr 2, sowie der absoluten und prozentualen Veränderung zu Baseline zum jeweiligen Analysezeitpunkt dargestellt [120]. Zusätzlich wird die absolute Veränderung des 6MWT von Baseline unter Verwendung eines ANCOVA-Modells mit den Faktoren Behandlung, Altersgruppe (5 – 11, 12 – 18, ≥ 19 Jahre) und 6MWT-Kategorie bei der Baseline-Visite (≤ 200 m und > 200 m) analog zur Analyse in Studie MOR-004 (siehe Tabelle 4-21) durchgeführt [171]. Im Vergleich zur Analyse der Studie MOR-004 wurden die folgenden Änderungen vorgenommen: Die primäre ANCOVA-Auswertung des Endpunkts 6MWT wurden in Studie MOR-004 unter Verwendung einer multiplen Imputation für fehlende Daten durchgeführt [44, 48]. Dabei wurden zur Imputation alle Messwerte zwischen Baseline und dem Analysezeitpunkt herangezogen [48]. Eine solche Imputation ist zwar für die Patienten der Studie MOR-005 möglich, allerdings nicht für die Patienten der Studie MOR-001. Dies ist dadurch begründet, dass für die Patienten der Studie MOR-001 keine Messwerte zwischen Baseline und Jahr 1 vorliegen, die für die Imputation herangezogen werden können. Um die Patienten beider Behandlungsgruppen gleich zu behandeln, wurde daher in den primären ANCOVA-Auswertungen des indirekten Vergleiches von MOR-005 und MOR-001 auf eine Imputation verzichtet [171]. Als Sensitivitätsanalyse wird eine Last Observation Carried Forward (LOCF) Imputation fehlender Daten vorgenommen, die sowohl für MOR-005 als auch für MOR-001 möglich ist [171]. Im Falle der Studie MOR-001 resultiert dies in einer Weiterführung des Baseline-Wertes. Fehlende Baseline-Werte werden nicht ersetzt. Als Sensitivitätsanalyse wird die ANCOVA-Auswertung unter Ausschluss derjenigen Patienten, die orthopädische Operationen hatten, wiederholt [120, 171]: Patienten wurden von der Analyse zu Woche 72 / Jahr 1 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 72 / Jahr 1 eine orthopädische Operation hatten. Patienten wurden von der Analyse zu Woche 120 / Jahr 2 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 120 / Jahr 2 eine orthopädische Operation hatten. Die ANCOVA-Analysen der absoluten Veränderung des 6MWT zu Baseline werden nur für den Zeitpunkt Woche 72 / Jahr 1 durchgeführt, da für den Zeitpunkt Woche 120 / Jahr 2 unzureichende Daten der Studie MOR-001 vorliegen [120, 171]. Dargestellt wird der LSM inkl. 95 % KI. <u>Responderanalysen</u> Post hoc wurden Responderanalysen auf Basis der von Schrover <i>et al.</i> 2017 identifizierten MID von 9 % durchgeführt [15, 120, 171]: Ein Responder ist ein Proband, bei dem die Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) gegenüber dem Ausgangswert größer oder gleich 9 % ist. Es sollten Analysen für beide Richtungen (Verbesserung oder Verschlechterung) durchgeführt werden: c. Analyse 1 (Verbesserung): Ein Responder ist ein Proband mit einem Anstieg von ≥ 9 % in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert, ein Non-Responder ist ein Proband mit einem Anstieg von < 9 % in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. d. Analyse 2 (Verschlechterung): Ein Responder ist ein Proband mit ≥ 9 % Abnahme in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert, ein Non-Responder ist ein Proband mit < 9 % Abnahme in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Teilnehmer mit jeder Art von Ansprechen wurde nach Behandlungsarm zusammengefasst. Das RR inkl. 95 % KI wird stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie angegeben [171]. Der p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline wird angegeben [171]. Die Berechnungen des RR und p-Wertes werden nur für den Zeitpunkt Woche 72 / Jahr 1 dargestellt, da für den Zeitpunkt Woche 120 / Jahr 2 unzureichende Daten der Studie MOR-001 vorliegen [120, 171]. Patienten mit fehlenden Daten werden als Non-Responder gewertet [120, 171].

Studie	Operationalisierung
MOR-001	Erhebung Als primäre Messung der Ausdauer wurde der 6MWT [68, 69, 71]. Die Patienten wurden angewiesen, in 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen [47]. Leistungsbezogene Beurteilungen (darunter 6MWT) durften nur bei Patienten durchgeführt werden, die nach Ansicht des Prüfers über ein ausreichendes Alter und eine ausreichende Entwicklungsreife verfügten. Aufgrund der körperlichen Anstrengung, die zur Durchführung des Tests erforderlich ist, konnte es erforderlich sein, dass die Ausdauer Tests (z.B. 6MWT, FEV1) an verschiedenen Tagen durchgeführt wurden und nicht am selben Tag nach einer längeren Reise. Alle Untersuchungen zu einer Studienvisite mussten innerhalb von 7 Tagen abgeschlossen werden [47]. Erhebungszeitraum • Zu jeder Studienvisite Statistische Analysen Nach SAP Gemäß SAP waren nur deskriptive Statistiken vorgesehen [102]. Indirekter Vergleich Siehe Operationalisierung MOR-005.
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; ATS = American Thoracic Society; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI = Konfidenzintervall; LOCF = last Observation Carried Forward; LSM = Least Squares Mean; MID = Minimal Important Difference; QW = jede Woche; RR = relatives Risiko; SAP = statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität: Ausdauer (6MWT) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-005 vs. MOR-001	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial eines indirekten Vergleiches wird per se als hoch eingeschätzt. Durch eine Adjustierung des indirekten Vergleiches für systematisch identifizierte Confounder wird jedoch eine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen erreicht, sodass eine Ableitung des Zusatznutzens möglich ist.

Alle Patienten, die einem Matching-Partner zugeteilt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Somit ist das ITT-Prinzip erfüllt. Die Analysen orientierten sich an dem a priori definierten SAP der Studie MOR-004 [48]. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (ANCOVA) bzw. als Non-Responder gewertet. Die Robustheit der Primäranalyse wurde durch verschiedene Sensitivitätsanalysen bestätigt. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [27]. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder das Vorhandensein von sonstigen Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer (6MWT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgenden Analysen werden nachfolgend dargestellt:

- Indirekter Vergleich (MOR-005 QW-QW vs. MOR-001, gematchte Population)
 - Deskriptive Daten
 - ANCOVA der Veränderung zu Baseline
 - Responderanalysen der prozentualen Veränderung zu Baseline
- Langzeitdaten (MOR-005 QW-QW und PBO-QW-Behandlungsarm, ITT-Population)
 - Deskriptive Daten

4.3.2.3.1.1.1 Indirekter Vergleich**Deskriptive Daten**

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Änderung von Baseline bis Woche 120 / Jahr 2, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen)

MOR-005 vs. MOR-001	6MWT Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	6MWT Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 72 / Jahr 1^a				
MOR-001 (N = 52)	52 214,994 (77,730) 222,500 (30,00; 316,000)	52 196,619 (90,305) 193,250 (0,00; 364,000)	52 -18,375 (70,226) -5,700 (-225,00; 91,000)	52 1,455 (59,869) -2,094 (-100,00; 300,000)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 211,459 (69,970) 218,675 (58,00; 321,500)	51 238,836 (98,571) 254,950 (0,00; 422,500)	51 27,579 (67,677) 32,000 (-149,35; 208,150)	51 14,580 (48,713) 17,681 (-100,00; 234,800)
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1 (N = 43)	43 216,428 (78,468) 225,000 (30,000; 316,000)	43 201,772 (86,891) 198,000 (60,000; 364,000)	43 -14,656 (68,067) -0,600 (-225,000; 91,000)	43 3,606 (59,061) -0,200 (-78,947; 300,000)
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 (N = 47)	47 215,814 (68,561) 221,750 (58,000; 321,500)	46 247,604 (89,148) 255,000 (0,000; 422,500)	46 31,920 (64,194) 32,525 (-122,600; 208,150)	46 18,981 (44,864) 18,347 (-100,000; 234,800)
Woche 120 / Jahr 2^b				
MOR-001 (N = 52)	52 214,994 (77,730) 222,500 (30,00; 316,000)	12 174,742 (101,099) 193,400 (0,00; 322,700)	12 -14,925 (49,424) -16,250 (-100,00; 69,400)	12 -16,667 (38,813) -8,744 (-100,00; 30,708)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 211,459 (69,970) 218,675 (58,00; 321,500)	50 237,201 (100,916) 247,725 (0,00; 392,500)	50 25,285 (79,433) 41,025 (-321,50; 195,100)	50 14,795 (50,505) 18,959 (-100,00; 220,079)

MOR-005 vs. MOR-001	6MWT Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	6MWT Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 2 (N = 42)	42 217,045 (79,313) 225,500 (30,000; 316,000)	6 175,067 (88,939) 169,250 (45,000; 295,400)	6 -23,933 (55,925) -23,500 (-100,000; 69,400)	6 -15,183 (32,126) -10,643 (-68,966; 30,708)
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120 (N = 43)	43 212,320 (69,485) 221,750 (58,000; 308,950)	42 247,693 (92,218) 255,475 (0,000; 392,500)	42 35,598 (60,813) 44,775 (-120,000; 195,100)	42 20,508 (47,426) 19,527 (-100,000; 220,079)
Patienten ohne orthopädische Operationen: Patienten wurden von der Analyse zu Woche 72 / Jahr 1 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 72 / Jahr 1 eine orthopädische Operation hatten. Patienten wurden von der Analyse zu Woche 120 / Jahr 2 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 120 / Jahr 2 eine orthopädische Operation hatten. ^a Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1. Jahres Nachbeobachtungsfenster; ^b Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2. Jahres Nachbeobachtungsfenster Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; Min = Minimum; Max = Maximum; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]				

Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (mittlere absolute Änderung von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen)

MOR-005 vs. MOR-001	Anzahl Patienten n	6MWT Baseline LSM [95 % KI]	6MWT Woche 72 / Jahr 1 ^a LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline Elosulfase alfa vs. BSC LSM [95 % KI] ^b	p-Wert ^c Elosulfase alfa vs. BSC
Primäre Analyse (ohne Imputation)						
Gematchte Population						
MOR-001 (N = 52)	52	220,1 [209,0; 231,3]	200,6 [179,3; 221,9]	-19,1 [-38,2; -0,1]	47,5 [20,4; 74,6]	0,0008
MOR-005 QW-QW (N = 52)	51	206,3 [195,2; 217,4]	234,8 [213,3; 256,3]	28,4 [9,1; 47,6]		
Gematchte Population ohne Operationen						
MOR-001 (N = 43)	43	224,9 [213,0; 236,8]	208,1 [185,8; 230,4]	-16,4 [-36,5; 3,6]	50,0 [21,9; 78,1]	0,0006
MOR-005 QW-QW (N = 47)	46	208,0 [196,7; 219,4]	241,7 [220,1; 263,3]	33,6 [14,2; 53,0]		
Sensitivitätsanalyse (LOCF)						
Gematchte Population						
MOR-001 (N = 52)	52	220,1 [209,0; 231,3]	201,0 [179,8; 222,2]	-19,2 [-38,1; -0,2]	47,3 [20,5; 74,1]	0,0007
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52	206,3 [195,2; 217,4]	234,4 [213,2; 255,6]	28,1 [9,2; 47,1]		
Gematchte Population ohne Operationen						
MOR-001 (N = 43)	43	224,9 [213,0; 236,8]	208,4 [186,1; 230,6]	-16,6 [-36,6; 3,4]	49,9 [22,0, 77,7]	0,0006
MOR-005 QW-QW (N = 47)	47	208,0 [196,7; 219,4]	241,3 [220,1; 262,6]	33,3 [14,2; 52,4]		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MOR-005 vs. MOR-001	Anzahl Patienten n	6MWT Baseline LSM [95 % KI]	6MWT Woche 72 / Jahr 1 ^a LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline Elosulfase alfa vs. BSC LSM [95 % KI] ^b	p-Wert ^c Elosulfase alfa vs. BSC
Patienten ohne orthopädische Operationen: Patienten wurden von der Analyse zu Woche 72 / Jahr 1 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 72 / Jahr 1 eine orthopädische Operation hatten. ^a Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster. ^b ANCOVA (Veränderung zu Baseline) mit den Kovariaten Behandlung, Altersgruppen und 6MWT-Kategorien zu Beginn der Studie. ^c p-Wert mittels t-Test vs. BSC im ANCOVA-Modell. Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; BSC = Best-Supportive-Care; ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen Teil 2 2025 [171]						

Die deskriptive Statistik des indirekten Vergleichs zum Endpunkt 6MWT wird in Tabelle 4-93 präsentiert. Zum Zeitpunkt Baseline lagen für alle Patienten der gematchten Population Ergebnisse des 6MWT vor. Die mittlere Gehstrecke (SD) betrug zu Baseline in der QW-QW Gruppe 211,459 (69,970) m und in der MOR-001 Gruppe 214,994 (77,730) m. Die Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 / Jahr 1 hatten in der QW-QW Gruppe eine mittlere Gehstrecke (SD) von 215,814 (68,561) m zu Baseline und in der MOR-001 Gruppe 216,428 (78,468) m. Die mittlere (SD) der Gehstrecke im 6MWT von Baseline bis Woche 72 verbesserte sich um 27,579 (67,677) m in der QW-QW Gruppe, entsprechend 14,580 (48,713) %. Die Patienten in der MOR-001 Gruppe verschlechterten sich um -18,375 (70,226) m bis Jahr 1, entsprechend 1,455 (59,869) %. Bei den Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 / Jahr 1 verbesserten sich die Patienten in der QW-QW Gruppe um 31,920 (64,194) m (18,981 [44,864] %) und die Patienten der MOR-001 Gruppe verschlechterten sich um -14,656 (68,067) m (3,606 [59,061] %) (siehe Tabelle 4-93). Bis Woche 120 verbesserte sich die mittlere (SD) der Gehstrecke im 6MWT um 25,285 (79,433) m in der QW-QW Gruppe, entsprechend 14,795 (50,505) %. Die Patienten in der MOR-001 Gruppe verschlechterten sich um -14,925 (49,424) m bis Jahr 2, entsprechend -16,667 (38,813) %. Bei den Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120 / Jahr 2 verbesserten sich die Patienten in der QW-QW Gruppe im Mittel (SD) um 35,598 (60,813) m (20,508 [47,426] %) und die Patienten der MOR-001 Gruppe verschlechterten sich um -23,933 (55,925) m (-15,183 [32,126] %) (siehe Tabelle 4-93).

Die signifikante Verbesserung der Gehstrecke unter Behandlung mit Elosulfase alfa, welche bereits zu Woche 24 der RCT MOR-004 erreicht wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1) wird zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu BSC erneut bestätigt (siehe Tabelle 4-94). Patienten der QW-QW Gruppe waren hinsichtlich der Änderung der Gehstrecke in Woche 72 / Jahr 1 gegenüber den Patienten ohne Behandlung mit Elosulfase alfa der MOR-001 Gruppe signifikant überlegen ($p = 0,0008$). Die absolute Änderung in Woche 72 / Jahr 1 zu Baseline betrug der LSM 47,5 m (95 % KI [20,4; 74,6]) in der QW-QW Gruppe verglichen mit der MOR-001 Gruppe (ANCOVA unter Berücksichtigung der Kovariaten Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Beginn der Studie). Dieses Ergebnis wird auch von der Sensitivitätsanalyse bestätigt, bei welcher fehlende Werte nach LOCF imputiert wurden ($p = 0,0007$) (siehe Tabelle 4-94). Ein vergleichbarer Effekt wurde auch bei der Analyse der Patienten ohne orthopädische Operation beobachtet. Bei den Patienten ohne Operation betrug die absolute Änderung in Woche 72 / Jahr 1 zu Baseline der LSM 50,0 m (95 % KI [21,9; 78,1], $p = 0,0006$). Auch dieses Ergebnis wurde mit der Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Imputation bestätigt ($p = 0,0006$) (siehe Tabelle 4-94). Zu Woche 120 / Jahr zwei wurde aufgrund der geringen Patientenzahl ($n = 12$) zu Jahr 2 der MOR-001 Gruppe keine ANCOVA-Analyse durchgeführt. Deskriptiv kann dennoch eine Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT unter Behandlung im Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC beobachtet werden. Die mittlere (SD) prozentuale Änderung im QW-QW Arm betrug zu Woche 120 14,795 (50,505) %, während sich die Patienten der MOR-001 Gruppe bis Jahr 2 um -16,667 (38,813) % verschlechterten (siehe Tabelle 4-93).

Primäre Analyse: Responderanalysen

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Patienten mit ≥ 9 % Verbesserung/ Verschlechterung in der Gehstrecke des 6MWT) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen)

MOR-005 vs. MOR-001	N	Responder n (%) Non-Responder n (%) Fehlender Wert n (%)	(inverses) relatives Risiko ^a [95 % KI]	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. BSC
Woche 72 / Jahr 1 ^c				
Patienten mit Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % im Vergleich zur Baseline				
MOR-001, gematchte Population	52	17 (32,69%) 35 (67,31%) 0	RR: 1,7603 [1,1988; 2,5848] iRR: 0,5681 [0,3869; 0,8342]	0,0027
MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	31 (59,62%) 20 (38,46%) 1 (1,92%)		
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1	43	15 (34,88%) 28 (65,12%) 0	RR: 1,9126 [1,2225; 2,9925] iRR: 0,5228 [0,3342; 0,8180]	0,0028
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72	47	29 (61,70%) 17 (36,17%) 1 (2,13%)		
Patienten mit einer Verschlechterung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % im Vergleich zur Baseline				
MOR-001, gematchte Population	52	21 (40,38%) 31 (59,62%) 0	RR: 0,6932 [0,5439; 0,8834]	0,0026
MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	7 (13,46 %) 44 (84,62%) 1 (1,92%)		

MOR-005 vs. MOR-001	N	Responder n (%) Non-Responder n (%) Fehlender Wert n (%)	(inverses) relatives Risiko ^a [95 % KI]	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. BSC
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1	43	16 (37,21%) 27 (62,79%) 0	RR: 0,7113 [0,5592; 0,9047]	0,0049
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72	47	5 (10,64%) 41 (87,23%) 1 (2,13%)		
Woche 120 / Jahr 2 ^d				
Patienten mit Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % im Vergleich zur Baseline				
MOR-001, gematchte Population	52	2 (3,85%) 10 (19,23%) 40 (76,92%)	n.b. ^e	n.b. ^e
MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	29 (55,77%) 21 (40,38%) 2 (3,85%)		
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 2	42	1 (2,38%) 5 (11,90%) 36 (85,71%)	n.b. ^e	n.b. ^e
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120	43	26 (60,47%) 16 (37,21%) 1 (2,33%)		
Patienten mit einer Verschlechterung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % im Vergleich zur Baseline				
MOR-001, gematchte Population	52	6 (11,54%) 6 (11,54%) 40 (76,92%)	n.b. ^e	n.b. ^e
MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	9 (17,31%) 41 (78,85%) 2 (3,85%)		

MOR-005 vs. MOR-001	N	Responder n (%) Non-Responder n (%) Fehlender Wert n (%)	(inverses) relatives Risiko ^a [95 % KI]	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. BSC
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 2	42	4 (9,52%) 2 (4,76%) 36 (85,71%)	n.b. ^e	n.b. ^e
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120	43	5 (11,63%) 37 (86,05%) 1 (2,33%)		

Patienten ohne orthopädische Operationen: Patienten wurden von der Analyse zu Woche 72 / Jahr 1 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 72 / Jahr 1 eine orthopädische Operation hatten. Patienten wurden von der Analyse zu Woche 120 / Jahr 2 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 120 / Jahr 2 eine orthopädische Operation hatten.

^a Das inverse relative Risiko wird zusätzlich dargestellt, wenn das relative Risiko > 1 ist.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline

^c Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster;

^d Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster.

^e Aufgrund der geringen Anzahl verfügbarer Daten zu Jahr 2 aus der MOR-001 Studie wurden keine statistischen Analysen durchgeführt.

Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; BSC = Best-Supportive-Care; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche; RR = relatives Risiko

Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen Teil 2 2025 [171]

Die beobachtete signifikante Verbesserung der Gehstrecke unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC bis Woche 72 / Jahr 1 wird durch die Responderanalysen, welche in Tabelle 4-95 präsentiert werden, erneut bestätigt. Die MID für den 6MWT bei MPS IVA-Patienten liegt bei 9 % [15]. Die Responderanalyse zeigt, dass der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % in Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zur Baseline in der Behandlungsgruppe QW-QW mit 59,62 % (n = 31) signifikant größer ist als in der MOR-001 Gruppe mit 32,69 % (n = 17). Das iRR beträgt 0,5681 (99 % KI [0,3869; 0,8342], p = 0,0027), wodurch der Vorteil von Elosulfase alfa gegenüber BSC signifikant und klinisch relevant ist. Dieser signifikante Vorteil wird auch durch die Analyse der Patienten ohne orthopädische Operationen bestätigt. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % in Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zur Baseline war in der Behandlungsgruppe QW-QW mit 61,70 % (n = 29) signifikant größer als in der MOR-001

Gruppe mit 34,88 % (n = 15). Das iRR beträgt 0,5228 (95 % KI [0,3342; 0,8180], p = 0,0028) (siehe Tabelle 4-95).

Gleiches zeigt sich für die Analyse der Patienten mit Verschlechterung in der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % in Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zur Baseline. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung von ≥ 9 % war in der Behandlungsgruppe QW-QW mit 13,46 % (n = 7) signifikant geringer als in der MOR-001 Gruppe mit 40,38 % (n = 21). Das RR beträgt 0,6932 (95 % KI [0,5439; 0,8834], p = 0,0026) (siehe Tabelle 4-95), womit sich in der Verschlechterung analog zur Verbesserung ein signifikant und klinisch relevanter Vorteil für Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC zeigt. Dieser signifikante Vorteil wird auch durch die Analyse der Patienten ohne Operationen bestätigt. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung in der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % in Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zur Baseline in der Behandlungsgruppe QW-QW war mit 10,64 % (n = 5) signifikant geringer als in der MOR-001 Gruppe mit 37,21 % (n = 16). Das RR beträgt 0,7113 (95 % KI [0,5592; 0,9047], p = 0,0049) (siehe Tabelle 4-95).

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten (76,92 %) der MOR-001 Gruppe zu Jahr 2 werden die Responder zu Woche 120 / Jahr 2 nur deskriptiv dargestellt (siehe Tabelle 4-95). Dennoch ist zu beobachten, dass sich auch zu Woche 120 / Jahr 2 numerisch mehr Patienten in der QW-QW Gruppe (29 Responder [58 %]; 21 Non-Responder [42,0 %]), als in der MOR-001 Gruppe (2 Responder [16,67 %]; 10 Non-Responder [83,3 %]) um ≥ 9 % in der Gehstrecke im 6MWT verbesserten. Auch zeigten anteilig weniger Patienten in der QW-QW Gruppe (9 Responder [17,3 %]; 41 Non-Responder [82,0 %]) eine Verschlechterung um ≥ 9 % in der Gehstrecke im 6MWT, als in der MOR-001 Gruppe (6 Responder [50 %]; 6 Non-Responder [50,0 %]) (siehe Tabelle 4-95).

Zusammengefasst wurde der signifikante Vorteil von Elosulfase gegenüber Placebo, welcher in der RCT MOR-004 bis Woche 24 in der Verbesserung der Gehstrecke um ≥ 9 % gezeigt wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1) durch die Langzeitdaten bis Woche 72 mittels des indirekten Vergleichs mit BSC bestätigt. Sowohl in der Verbesserung, als auch in der Verschlechterung um ≥ 9 % der Gehstrecke im 6MWT war die Behandlungsgruppe mit Elosulfase alfa der Behandlungsgruppe mit BSC signifikant und klinisch relevant überlegen. Dies wurde auch durch die Analyse der Patienten ohne Operationen bestätigt. Zusätzlich zeigen auch die Daten zu Woche 120 / Jahr 2 einen numerischen Vorteil für Elosulfase alfa (siehe Tabelle 4-95).

4.3.2.3.3.1.1.2 Deskriptive Langzeitdaten

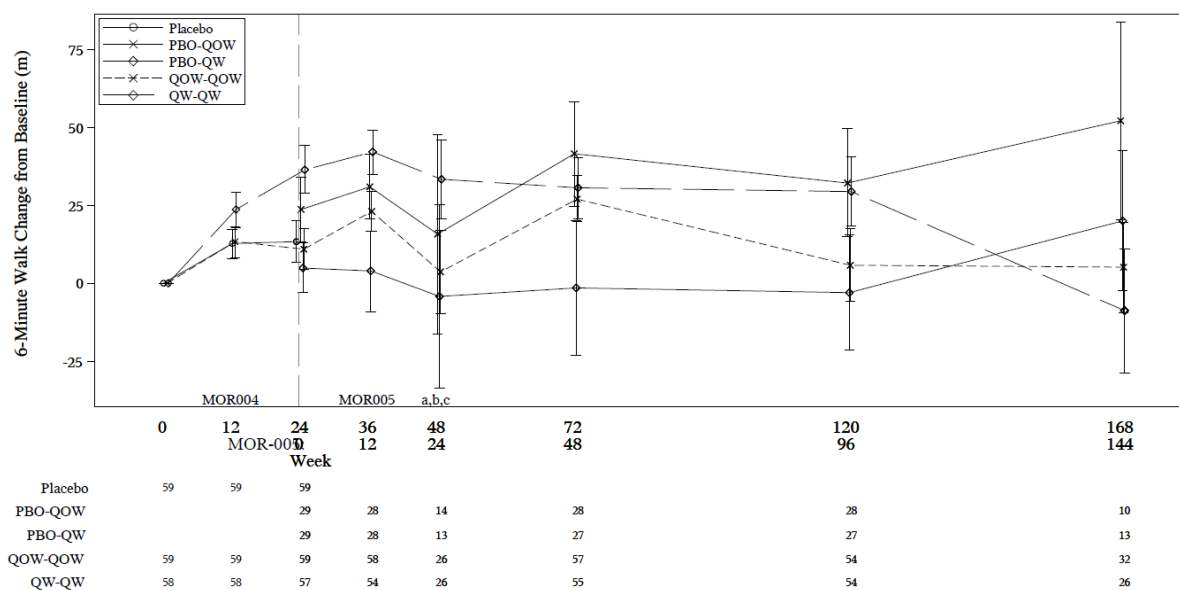


Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung im 6MWT (ITT-Population MOR-004/MOR-005)

PBO-QOW = Placebo-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW; PBO-QW = Placebo-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW; QOW-QOW = Elosulfase alfa-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW; QW-QW = Elosulfase alfa-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW.

^a Aufgrund des veränderten Prüfungsplans in Teil 2 liegt nicht für alle Probanden der 6MWT der Woche 48 vor.

^b Mit Beginn von Teil 2 der MOR-005 (01.12.2012) begannen die Probanden der QOW-QOW-Kohorte mit der wöchentlichen Gabe von 2,0 mg/kg; der spezifische Zeitpunkt des Übergangs für jeden Probanden hing vom Datum der Studienaufnahme ab und reichte von Woche 36 bis Woche 120.

^c Die Ergebnisse der Woche 48 für die QOW-QOW-Kohorte umfassen nur Probanden, die die Woche 48 noch in Teil 1 der Studie erreichten, da es in Teil 2 keine Bewertung der Ausdauer in Woche 48 gab.

Hinweis: Die Behandlungsgruppen QOW-QOW und PBO-QOW sind aufgrund der falschen Dosierung nicht nutzenbewertungsrelevant.

Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ITT = Intention-to-treat; PBO = Placebo; QOW = alle zwei Wochen; QW = jede Woche

Quelle: MOR-005 CSR Figure 14.2.1.1 [45]

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Änderung von Baseline bis Woche 264, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population)

MOR-005	6MWT Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	6MWT Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 24 (MOR-005 Woche 0)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 207,2 (64,87) 217,2 (93,0; 312,2)	29 212,2 (66,30) 225,4 (50,6; 335,0)	29 5,0 (43,27) 0,4 (-99,2; 95,1)	29 4,8 (27,07) 0,1 (-45,6; 81,3)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 203,9 (76,32) 216,5 (42,4; 321,5)	57 243,3 (83,53) 251,0 (52,0; 399,9)	57 36,5 (58,49) 20,0 (-57,8; 228,7)	57 23,9 (44,82) 10,0 (-38,7; 257,9)
Woche 36 (MOR-005 Woche 12)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 207,2 (64,87) 217,2 (93,0; 312,2)	28 210,4 (83,43) 225,4 (0,0; 333,8)	28 4,0 (68,48) 3,1 (-183,5; 128,1)	28 5,1 (44,45) 1,1 (-100,0; 127,3)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 203,9 (76,32) 216,5 (42,4; 321,5)	54 253,0 (80,76) 253,8 (43,0; 405,0)	54 42,2 (52,13) 41,7 (-61,5; 228,9)	54 27,1 (43,99) 20,6 (-23,9; 258,2)
Woche 48 (MOR-005 Woche 24)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 207,2 (64,87) 217,2 (93,0; 312,2)	13 197,1 (99,67) 212,7 (0,0; 348,0)	13 -4,2 (105,85) 30,0 (-234,1; 143,4)	13 5,8 (61,66) 14,3 (-100,0; 142,4)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 203,9 (76,32) 216,5 (42,4; 321,5)	26 243,9 (96,38) 254,8 (0,0; 386,8)	26 33,4 (64,89) 32,3 (-120,0; 181,5)	26 19,2 (51,77) 15,5 (-100,0; 204,7)

MOR-005	6MWT Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	6MWT Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 72 (MOR-005 Woche 48)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 207,2 (64,87) 217,2 (93,0; 312,2)	27 203,8 (107,15) 225,9 (0,0; 379,0)	27 -1,5 (112,07) 17,9 (-312,2; 171,1)	27 6,1 (58,98) 6,8 (-100,0; 169,9)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 203,9 (76,32) 216,5 (42,4; 321,5)	55 239,8 (102,43) 255,0 (0,0; 422,5)	55 30,6 (73,66) 32,0 (-149,4; 229,3)	55 16,5 (51,47) 17,7 (-100,0; 234,8)
Woche 96 (MOR-005 Woche 72)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 207,2 (64,87) 217,2 (93,0; 312,2)	n.a.	n.a.	n.a.
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 203,9 (76,32) 216,5 (42,4; 321,5)	1 298,5 (n.a.) 298,5 (298,5; 298,5)	1 -23,0 (n.a.) -23,0 (-23,0; -23,0)	1 -7,2 (n.a.) -7,2 (-7,2; -7,2)
Woche 120 (MOR-005 Woche 96)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 207,2 (64,87) 217,2 (93,0; 312,2)	27 203,2 (106,05) 203,2 (0,0; 360,5)	27 -2,9 (95,69) 20,5 (-245,2; 199,4)	27 2,1 (61,00) 11,0 (-100,0; 198,1)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 203,9 (76,32) 216,5 (42,4; 321,5)	54 239,4 (103,20) 254,0 (0,0; 392,5)	54 29,7 (81,37) 41,0 (-321,5; 211,3)	54 17,4 (51,88) 19,0 (-100,0; 220,1)

MOR-005	6MWT Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	6MWT Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 168 (MOR-005 Woche 144)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 207,2 (64,87) 217,2 (93,0; 312,2)	13 233,1 (90,96) 264,3 (10,0; 333,5)	13 20,1 (80,79) 27,0 (-166,0; 134,0)	13 13,0 (48,77) 9,2 (-94,3; 100,1)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 203,9 (76,32) 216,5 (42,4; 321,5)	26 207,0 (125,82) 243,7 (0,0; 398,0)	26 -8,8 (101,24) 8,1 (-309,0; 133,6)	26 -8,4 (52,11) 3,4 (-100,0; 67,6)
Woche 216 (MOR-005 Woche 192)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 207,2 (64,87) 217,2 (93,0; 312,2)	3 337,8 (43,56) 350,5 (289,3; 373,6)	3 117,4 (37,71) 114,5 (81,2; 156,5)	3 64,7 (47,13) 48,5 (27,8; 117,8)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 203,9 (76,32) 216,5 (42,4; 321,5)	6 194,1 (105,10) 226,6 (0,0; 287,0)	6 -0,2 (51,03) 4,7 (-60,0; 68,5)	6 -8,4 (49,72) 4,0 (-100,0; 45,8)
Woche 264 (MOR-005 Woche 240)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 207,2 (64,87) 217,2 (93,0; 312,2)	1 215,6 (n.a.) 215,6 (215,6; 215,6)	1 -76,8 (n.a.) -76,8 (-76,8; -76,8)	1 -26,3 (n.a.) -26,3 (-26,3; -26,3)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 203,9 (76,32) 216,5 (42,4; 321,5)	1 183,9 (n.a.) 183,9 (183,9; 183,9)	1 34,6 (n.a.) 34,6 (34,6; 34,6)	1 23,1 (n.a.) 23,1 (23,1; 23,1)
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ITT = Intention-to-treat; Min = Minimum; Max = Maximum; n.a. = nicht verfügbar; PBO = Placebo; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.2.1.1 [45]				

Da in der natürlichen Kontrolle anhand der MOR-001 Studie nur Daten bis Jahr 2 vorliegen können keine vergleichenden Analysen über einen längeren Zeitraum präsentiert werden. Aus diesem Grund wird in Tabelle 4-96 die Veränderung der Gehstrecke im 6MWT bis Woche 264 (Woche 240 der Studie MOR-005) deskriptiv dargestellt. Die signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Gehstrecke unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC, welche bis Woche 24 der MOR-004 Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1) und im indirekten Vergleich bis Woche 72 (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1.1) gezeigt wurde wird langfristig bis zu Woche 264 weiter verbessert oder konstant gehalten.

Die mittlere (SD) Gehstrecke im 6MWT lag zu Baseline bei 207,2 (64,87) m in der PBO-QW Gruppe und bei 203,9 (76,32) m in der QW-QW Gruppe (siehe Tabelle 4-96). Bis Woche 120 veränderte sich die mittlere (SD) Gehstrecke im 6MWT um 2,1 (61,00) % in der PBO-QW Gruppe und um 17,4 (51,88) % in der QW-QW Gruppe, zu Woche 168 um 13,0 (48,77) % in der PBO-QW Gruppe und um -8,4 (52,11) % in der QW-QW Gruppe. Hier ist zu beachten, dass zu diesem Zeitpunkt nur noch für etwa 50 % der Patienten Daten vorliegen und zu späteren Zeitpunkten nur noch einzelne Patienten beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-96). Insgesamt ist in allen Studienarmen mit der zugelassenen Dosierung zu beobachten, dass die Gehstrecke der Patienten im 6MWT unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verbessert und langfristig konstant gehalten wird (siehe Abbildung 4-13).

4.3.2.3.3.1.3 Diskussion der Ausdauer

Das Krankheitsbild von MPS IVA ist durch heterogene Manifestationen gekennzeichnet, was die Erfassung einer Verbesserung einzelner Symptome erschwert. Der 6MWT bildet mehrere Körpersysteme ab, die an der körperlichen Ausdauer beteiligt und durch die Manifestationen der MPS IVA beeinträchtigt sind: die Lungen- und Herz-Kreislauf-Funktion, der systemische und periphere Kreislauf, sowie die neuromuskuläre und muskuloskelettale Leistungsfähigkeit. Insbesondere die skelettale Auffälligkeiten und Gelenkprobleme sind bei MPS IVA-Patienten stark ausgeprägt und resultieren in einer reduzierten Mobilität und Ausdauer, welche mittels des 6MWT abgebildet wird. Der 6MWT eignet sich daher dazu, die körperliche Belastbarkeit der MPS IVA-Patienten zu quantifizieren. Die Mobilität ist besonders relevant für die Patienten, da sie sich direkt auf die Selbstständigkeit der Patienten, sowie ihre Lebensqualität auswirkt. MPS IVA-Patienten sind gegenüber der Normalbevölkerung stark in ihrer Mobilität eingeschränkt und bei Fortschreiten der Erkrankung ist ein nicht unerheblicher Teil der Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen. Die Mobilität ist besonders relevant für die Patienten, da sie sich direkt auf die Selbstständigkeit der Patienten, sowie ihre Lebensqualität auswirkt. Ein Mobilitätsverlust der Patienten stellt daher ein schwerwiegendes Symptom dar. Entsprechend ist die signifikante und klinisch relevante Verbesserung des 6MWT unter der Behandlung mit Elosulfase alfa ein bedeutender patientenrelevanter Vorteil für MPS IVA-Patienten.

Die bereits in der RCT MOR-004 beobachteten, positiven Behandlungseffekte von Elosulfase alfa auf die Ausdauer werden durch die Langzeitdaten des indirekten Vergleichs der Studien

MOR-005 und MOR-001 bestätigt. Im Vergleich zu Baseline wiesen zu Woche 72 / Jahr 1 unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % auf als in der BSC Gruppe (iRR 0,5681; 95 % KI [0,3869; 0,8342]; $p = 0,0027$). Ebenso hatten signifikant weniger Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW eine Verschlechterung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % im Vergleich zur BSC-Gruppe (RR 0,6932; 95 % KI [0,5439; 0,8834], $p = 0,0026$). Da es sich bei der eingeschränkten Ausdauer der Patienten um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für den patientenrelevanten Endpunkt der Veränderung der Gehstrecke im 6MWT zu Woche 72 / Jahr 1. Dieser Effekt setzt sich ebenfalls bis zu Woche 120 / Jahr 2 fort.

Die Veränderung Gehstrecke im 6MWT zu Baseline unterstützt dieses Ergebnis. Unter der Behandlung mit Elosulfase alfa zeigten die Patienten signifikante Verbesserungen im Vergleich zu BSC. Die mittlere Gehstrecke (SD) betrug zu Beginn in der BSC-Gruppe bzw. bei den Patienten, die Elosulfase alfa einmal wöchentlich erhielten, 214,994 (77,730) m bzw. 211,459 (69,970) m. Bei diesen sehr niedrigen Ausgangswerten würden selbst kleine Verbesserungen zu einer erheblich verbesserten Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, wie etwa ein selbständiger Toilettengang, und einer geringeren Abhängigkeit von der Unterstützung durch Pflegepersonen führen. Die mittlere Änderung (SD) der Gehstrecke im 6MWT von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 betrug 27,579 (67,677) m unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (entsprechend 14,580 (48,713) %). Die Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verlängerte die mittlere Gehstrecke im 6MWT um 47,5 m (95 % KI [20,4; 74,6]; $p = 0,0008$) verglichen mit BSC basierend auf der ANCOVA-Auswertung.

Somit ergeben sich aus dem Endpunkt Morbidität: Ausdauer (6MWT) klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber BSC.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in 4.3.2.3.2.1 behandelt und ist grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität: Respiratorische Funktion (FEV1) – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Respiratorische Funktion (FEV1) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-005	Erhebung Die respiratorische Funktion wurde in Übereinstimmung mit den Standards der ATS [87] (neben anderen Parametern) mit dem FEV1 gemessen [45]. Der FEV1 ist definiert als das „Volumen der ausgeatmeten Luft (Liter) in der ersten Sekunde der maximalen Ausatmung nach einer maximalen Einatmung“. Der Patient wurde angewiesen, das Mundstück so in den Mund zu nehmen, dass der Rand zwischen Zähnen und Lippen liegt. Es wurden Nasenklammern so angebracht, dass keine Lust durch die Nase fließt. Der Patient wurde angewiesen, leise durch das Mundstück zu atmen. Nach mehreren Atemzügen (mindestens drei) wurde der Patient angewiesen, vollständig einzuatmen. Der Techniker beobachtete die Anzeige und den Patienten, um sicherzustellen, dass eine vollständige Inspiration erreicht wurde. Der Patient wird dann angewiesen, so lange wie möglich kräftig auszuatmen. Auch hier beobachtete der Techniker sowohl den Patienten als auch das Display beobachten, um sicherzustellen, dass er sich daran hält. Es wurde dabei sichergestellt, dass die ATS-Kriterien zur Sicherstellung der maximale Anstrengung erfüllt sind [30]. Alle Messungen wurden mit den Standardverfahren der Atemfunktionstests durchgeführt. Die spirometrischen Tests sollten anhand einer Serie von mindestens drei akzeptablen und reproduzierbaren forcierten Ausatemungskurven gemessen werden. Das größte der drei reproduzierbaren Ergebnissen (absoluter Wert) wurde in den eCRF eingetragen [30]. Bei Patienten mit Tracheostomata wurde die respiratorische Funktion mittels eines Spirometers beurteilt, möglichst mit Verschluss des Tracheostomas und Dokumentation des Luftstroms oberhalb, aber nur, wenn der Patient den Eingriff tolerieren konnte und der Prüfarzt die Maßnahme für unbedenklich erachtete [30]. Wenn der Patient Bronchodilatoren einnimmt, muss die letzte Dosis des Medikaments innerhalb von vier Stunden vor der Durchführung der Lungenfunktionstests erhalten haben. Wenn die letzte Dosis von Bronchodilatoren mehr als vier Stunden zurückliegt, sollte der Patient, sollte dem Patienten eine weitere Dosis mindestens 20 Minuten vor dem Atemfunktionstest verabreicht werden [30]. Details zur Durchführung der respiratorischen Tests, wie benötigtes Equipment, die Vorbereitung des Patienten und der Ablauf des Tests wurden genau vorgeben und waren in Übereinstimmung mit den Richtlinien der ATS [30, 87]. Erhebungszeitraum • Baseline: Letzte Visite vor erstmaliger Administration der Studienmedikation; entsprechend Woche 0 der Studie MOR-004 • Phase 1: alle 24 Wochen • Phase 2: alle 48 Wochen • Studienabschluss / Vorheriger Studienabschluss Statistische Analysen Nach SAP <u>Veränderung zu Baseline</u> Deskriptive Zusammenfassungen wurden für alle Behandlungsgruppen der Studien MOR-004 und MOR-005 durchgeführt. Der FEV1-Wert, die Veränderung gegenüber Baseline und die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline werden nach Visite und Behandlungsgruppe

Studie	Operationalisierung
	zusammenfassend dargestellt [49]. Patienten, die gestorben sind oder körperlich nicht in der Lage waren, den FEV1 durchzuführen, erhielten für den FEV1 den schlechtesten beobachteten Wert im Datensatz, unabhängig von der Behandlungsgruppe oder der Studienwoche [49]. Indirekter Vergleich Alle statistischen Analysen des indirekten Vergleichs des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 und den Patienten der Studie MOR-001 basieren auf der gematchten Population [120, 171]. Verglichen wird der Zeitpunkt Woche 72 der Studie MOR-005 mit dem Zeitpunkt Jahr 1 der Studie MOR-001 und der Zeitpunkt Woche 120 der Studie MOR-005 mit dem Zeitpunkt Jahr 2 der Studie MOR-001. Es handelt sich bei allen Auswertungen des indirekten Vergleichs um post hoc Analysen. <u>Veränderung zu Baseline:</u> Es werden deskriptive Daten zum FEV1-Wert zu Baseline, zu Woche 72 / Jahr 1 und zu Woche 120 / Jahr 2, sowie der absoluten und prozentualen Veränderung zu Baseline zum jeweiligen Analysezeitpunkt dargestellt [120]. Zusätzlich wird die prozentuale Veränderung des FEV1-Wertes von Baseline unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analog zur Analyse in Studie MOR-004 (siehe Tabelle 4-26) durchgeführt [171]. Dabei wurde der Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariate berücksichtigt, während die Behandlungsgruppe, die Altersgruppen-Stratifizierung (5 – 11, 12 – 18, ≥ 19 Jahre), Stratifizierung des 6MWT zu Baseline (≤ 200 Meter und > 200 Meter) als Faktoren in das Modell aufgenommen wurden [171]. Im Vergleich zur Analyse der Studie MOR-004 wurden die folgenden Änderungen vorgenommen: Die primäre ANCOVA-Auswertung des Endpunkts FEV1 wurden in Studie MOR-004 unter Verwendung einer multiplen Imputation für fehlende Daten durchgeführt [44, 48]. Dabei wurden zur Imputation alle Messwerte zwischen Baseline und dem Analysezeitpunkt herangezogen [48]. Eine solche Imputation ist zwar für die Patienten der Studie MOR-005 möglich, allerdings nicht für die Patienten der Studie MOR-001. Dies ist dadurch begründet, dass für die Patienten der Studie MOR-001 keine Messwerte zwischen Baseline und Jahr 1 vorliegen, die für die Imputation herangezogen werden können. Um die Patienten beider Behandlungsgruppen gleich zu behandeln, wurde daher in den primären ANCOVA-Auswertungen des indirekten Vergleichs von MOR-005 und MOR-001 auf eine Imputation verzichtet [171]. Als Sensitivitätsanalyse wird eine LOCF-Imputation fehlender Daten vorgenommen, die sowohl für MOR-005 als auch für MOR-001 möglich ist [171]. Im Falle der Studie MOR-001 resultiert dies in einer Weiterführung des Baseline-Wertes. Fehlende Baseline-Werte werden nicht ersetzt. Zusätzlich wurde die SMD nach Hedges' g, mit 95 %-KI basierend auf dem LSM berechnet [171]. Die ANCOVA-Analysen der prozentualen Veränderung des FEV1-Wertes zu Baseline werden nur für den Zeitpunkt Woche 72 / Jahr 1 durchgeführt, da für den Zeitpunkt Woche 120 / Jahr 2 unzureichende Daten der Studie MOR-001 vorliegen [120, 171].
MOR-001	Erhebung Die respiratorische Funktion wurde in Übereinstimmung mit den Standards der ATS [87] (neben anderen Parametern) mit dem FEV1 gemessen [47]. Der FEV1 ist definiert als das „Volumen der ausgeatmeten Luft (Liter) in der ersten Sekunde der maximalen Ausatmung nach einer maximalen Einatmung“. Bei Patienten mit Tracheostomata wurde die respiratorische Funktion mittels eines Spirometers beurteilt, möglichst mit Verschluss des Tracheostomas und Dokumentation des Luftstroms oberhalb, aber nur, wenn der Patient den Eingriff tolerieren konnte und der Prüfarzt die Maßnahme für unbedenklich erachtete [47]. Leistungsbezogene Beurteilungen (darunter FEV1) durften nur bei Probanden durchgeführt werden, die nach Ansicht des Prüfers über ein ausreichendes Alter und eine ausreichende Entwicklungsreife verfügten. Aufgrund der körperliche Anstrengung, die zur Durchführung des Tests erforderlich ist, konnte es erforderlich sein, dass die Ausdauer Tests (z.B. 6MWT, FEV1) an verschiedenen Tagen durchgeführt wurden und nicht am selben Tag nach einer längeren

Studie	Operationalisierung
	Reise. Alle Untersuchungen zu einer Studienvisite mussten innerhalb von 7 Tagen abgeschlossen werden [47]. Erhebungszeitraum Zu jeder Studienvisite Statistische Analysen Nach SAP Gemäß SAP waren nur deskriptive Statistiken vorgesehen [102]. Indirekter Vergleich Siehe Operationalisierung MOR-005.
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; ATS = American Thoracic Society; eCRF = elektronisches Fallberichtformular; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI = Konfidenzintervall; LOCF = last Observation Carried Forward; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche; SAP = statistischer Analyseplan; SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion (FEV1) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-005 vs. MOR-001	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial eines indirekten Vergleiches wird per se als hoch eingeschätzt. Durch eine Adjustierung des indirekten Vergleiches für systematisch identifizierte Confounder wird jedoch eine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen erreicht, sodass eine Ableitung des Zusatznutzens möglich ist.

Alle Patienten, die einem Matching-Partner zugeteilt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Somit ist das ITT-Prinzip erfüllt. Die Analysen orientierten sich an dem a priori

definierten SAP der Studie MOR-004 [48]. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (ANCOVA). Die Robustheit der Primäranalyse wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [27]. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder das Vorhandensein von sonstigen Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion (FEV1) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgenden Analysen werden nachfolgend dargestellt:

- Indirekter Vergleich (MOR-005 QW-QW vs. MOR-001, gematchte Population)
 - Deskriptive Daten
 - ANCOVA der Veränderung zu Baseline
- Langzeitdaten (MOR-005 QW-QW und PBO-QW-Behandlungsarm, ITT-Population)
 - Deskriptive Daten

4.3.2.3.3.1.2.1 Indirekter Vergleich

Deskriptive Daten

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 120 / Jahr 2, deskriptive Statistik) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population)

MOR-005 vs. MOR-001	FEV1 Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	FEV1 Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 72 / Jahr 1^a				
MOR-001 (N = 52)	52 0,852 (0,429) 0,760 (0,340; 2,940)	51 0,852 (0,359) 0,770 (0,340; 2,030)	51 -0,001 (0,178) 0,010 (-0,910; 0,520)	51 2,652 (15,291) 1,316 (-30,952; 36,111)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 0,847 (0,429) 0,740 (0,260; 2,510)	51 0,875 (0,434) 0,770 (0,220; 2,300)	51 0,026 (0,107) 0,030 (-0,220; 0,300)	51 3,588 (13,988) 5,263 (-24,590; 41,538)
Woche 120 / Jahr 2^b				
MOR-001 (N = 52)	52 0,852 (0,429) 0,760 (0,340; 2,940)	12 0,973 (0,391) 0,850 (0,560; 1,900)	12 0,056 (0,106) 0,070 (-0,130; 0,230)	12 8,445 (13,228) 8,785 (-13,265; 30,233)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 0,847 (0,429) 0,740 (0,260; 2,510)	47 0,873 (0,484) 0,810 (0,220; 2,400)	47 0,011 (0,249) 0,050 (-1,140; 0,310)	47 2,504 (24,846) 6,757 (-83,824; 42,623)
a: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1. Jahres Nachbeobachtungsfenster; b: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2. Jahres Nachbeobachtungsfenster Abkürzungen: FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; Min = Minimum; Max = Maximum; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]				

Primäre Analyse: Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population)

MOR-005 vs. MOR-001	Anzahl Patienten n	FEV1 Baseline LSM [95 % KI]	FEV1 Woche 72 / Jahr 1 ^a LSM [95 % KI]	Prozentuale Änderung von Baseline LSM [95 % KI]	Prozentuale Änderung von Baseline Elosulfase alfa vs. BSC LSM [95 % KI] ^b	p-Wert ^c Elosulfase alfa vs. BSC	SMD [95 % KI]
Primäre Analyse (ohne Imputation)							
MOR-001 (N = 52)	51	0,9 [0,7, 1,0]	0,9 [0,8, 0,9]	2,7 [-1,3, 6,7]	0,9 [-4,8, 6,6]	0,7604	0,0616 [-0,3237; 0,4469]
MOR-005 QW-QW (N = 52)	51	0,8 [0,7, 1,0]	0,9 [0,8, 0,9]	3,6 [-0,5, 7,6]			
Sensitivitätsanalyse (LOCF)							
MOR-001 (N = 52)	51	0,9 [0,7, 1,0]	0,9 [0,8, 0,9]	2,7 [-1,3, 6,7]	1,1 [-4,6, 6,7]	0,7124	0,0688 [-0,3147; 0,4523]
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52	0,8 [0,7, 1,0]	0,9 [0,8, 0,9]	3,7 [-0,2, 7,7]			
^a Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster							
^b ANCOVA der prozentualen Änderung von Baseline unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlung, Altersklassen, 6MWT-Kategorie und des FEV1 Ausgangswerts als kontinuierliche Variable.							
^c p-Wert mittels t-Test vs. BSC im ANCOVA-Modell.							
Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; BSC = Best-Supportive-Care; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz							
Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 2 [171]							

Die deskriptive Statistik des indirekten Vergleichs zum Endpunkt FEV1 wird in Tabelle 4-99 präsentiert. Zum Zeitpunkt Baseline lagen für alle Patienten der gematchten Population Ergebnisse des FEV1 vor. Das mittlere (SD) FEV1 betrug zu Baseline in der QW-QW Gruppe 0,847 (0,429) l und in der MOR-001 Gruppe 0,852 (0,429) l. Das mittlere (SD) FEV1 verbesserte sich von Baseline bis Woche 72 um 0,026 (0,107) l in der QW-QW Gruppe, entsprechend 3,588 (13,988) %. Die Patienten in der MOR-001 Gruppe zeigten im Mittel eine Veränderung um -0,001 (0,178) l bis Jahr 1, entsprechend 2,652 (15,291) % (siehe Tabelle 4-99). Bis Woche 120 verbesserte sich das mittlere (SD) FEV1 um 0,011 (0,249) l in der QW-QW Gruppe, entsprechend 2,504 (24,846) %. Die Patienten in der MOR-001 Gruppe verbesserten sich um 0,056 (0,106) l bis Jahr 2, entsprechend 8,445 (13,228) %. Hier ist zu beachten, dass sich diese Beobachtung auf eine Anzahl von 12 Patienten in der MOR-001 Gruppe beschränkt, während in der QW-QW Gruppe zu Woche 120 Daten von 47 Patienten vorliegen (siehe Tabelle 4-99).

Die Änderung im FEV1 zu Woche 72 / Jahr 1 gegenüber Baseline unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert (siehe Tabelle 4-100). Dabei wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet (LSM 0,9; 95 % KI [-4,8; 6,6]; $p = 0,7604$). Die SMD beträgt 0,0616 (95 % KI [-0,3237; 0,4469]). Die Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Imputation bestätigt das Ergebnis ($p = 0,7124$). Zu Woche 120 / Jahr zwei wurde aufgrund der geringen Patientenzahl ($n = 12$) mit Daten zu Jahr 2 der MOR-001 Gruppe keine ANCOVA-Analyse durchgeführt (siehe Tabelle 4-100).

Insgesamt wurde kein signifikanter Unterschied in der Änderung des FEV1 zwischen der Behandlung mit Elosulfase alfa und BSC beobachtet. Das FEV1 wurde bis Woche 72 / Jahr 1 bzw. Woche 120 / Jahr 2 leicht verbessert oder konstant gehalten, im Mittel wurde keine Verschlechterung beobachtet (siehe Tabelle 4-99, Tabelle 4-100).

4.3.2.3.3.1.2.2 Deskriptive Langzeitdaten

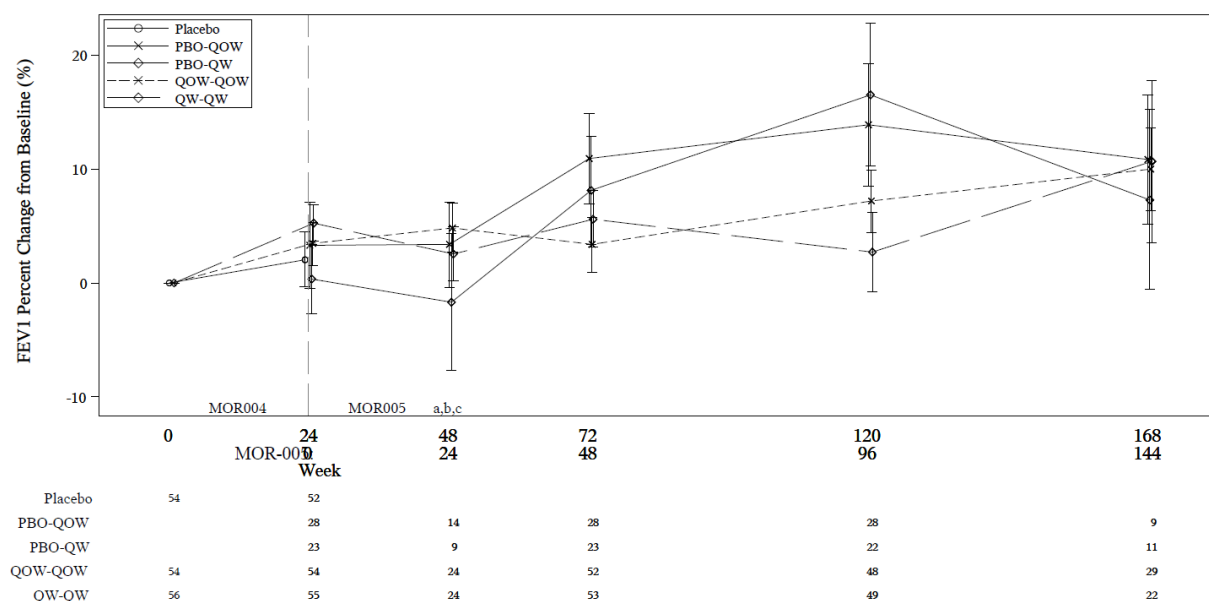


Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung der FEV1 (ITT-Population MOR-004/MOR-005)

PBO-QOW = Placebo-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW; PBO-QW = Placebo-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW; QOW-QOW = Elosulfase alfa-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW; QW-QW = Elosulfase alfa-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW.

Hinweis: Die Behandlungsgruppen QOW-QOW und PBO-QOW sind aufgrund der falschen Dosierung nicht nutzenbewertungsrelevant.

Abkürzungen: FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ITT = Intention-to-treat; PBO = Placebo; QOW = alle zwei Wochen; QW = jede Woche

Quelle: MOR-005 CSR Figure 14.2.4.10 [45]

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 264, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population)

MOR-005	FEV1 Baseline Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	FEV1 Analysezeitpunkt Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 24 (MOR-005 Woche 0)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	24 0,9 (0,76) 0,7 (0,3; 3,8)	26 0,9 (0,78) 0,6 (0,3; 4,1)	23 0,0 (0,11) 0,0 (-0,1; 0,4)	23 0,3 (14,67) -3,8 (-15,6; 56,8)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	56 0,8 (0,42) 0,7 (0,3; 2,5)	57 0,9 (0,42) 0,7 (0,3; 2,4)	55 0,0 (0,09) 0,0 (-0,2; 0,2)	55 5,2 (11,81) 4,3 (-17,2; 39,5)
Woche 48 (MOR-005 Woche 24)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	24 0,9 (0,76) 0,7 (0,3; 3,8)	11 0,9 (0,77) 0,7 (0,4; 3,1)	9 -0,1 (0,24) 0,0 (-0,6; 0,2)	9 -1,7 (17,98) -4,5 (-20,0; 31,4)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	56 0,8 (0,42) 0,7 (0,3; 2,5)	26 0,9 (0,47) 0,8 (0,2; 2,1)	24 0,0 (0,13) 0,0 (-0,4; 0,3)	24 2,5 (11,58) 4,1 (-17,9; 20,7)
Woche 72 (MOR-005 Woche 48)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	24 0,9 (0,76) 0,7 (0,3; 3,8)	28 0,9 (0,72) 0,7 (0,3; 3,8)	23 0,0 (0,10) 0,0 (-0,2; 0,3)	23 8,1 (22,86) 4,8 (-27,0; 86,5)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	56 0,8 (0,42) 0,7 (0,3; 2,5)	55 0,9 (0,42) 0,8 (0,2; 2,3)	53 0,0 (0,12) 0,0 (-0,2; 0,4)	53 5,6 (18,22) 5,4 (-24,6; 88,4)
Woche 96 (MOR-005 Woche 72)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
MOR-005 QW-QW (N = 58)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

MOR-005	FEV1 Baseline Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	FEV1 Analysezeitpunkt Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 120 (MOR-005 Woche 96)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	24 0,9 (0,76) 0,7 (0,3; 3,8)	27 1,0 (0,75) 0,7 (0,3; 3,8)	22 0,1 (0,15) 0,1 (-0,2; 0,5)	22 16,5 (29,46) 11,6 (-24,2; 97,3)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	56 0,8 (0,42) 0,7 (0,3; 2,5)	51 0,8 (0,47) 0,8 (0,2; 2,4)	49 0,0 (0,24) 0,1 (-1,1; 0,3)	49 2,7 (24,45) 6,8 (-83,8; 42,6)
Woche 168 (MOR-005 Woche 144)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	24 0,9 (0,76) 0,7 (0,3; 3,8)	12 1,1 (0,88) 0,8 (0,2; 3,3)	11 0,0 (0,26) 0,1 (-0,5; 0,5)	11 7,3 (26,21) 9,2 (-28,3; 57,1)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	56 0,8 (0,42) 0,7 (0,3; 2,5)	23 1,0 (0,51) 0,9 (0,5; 2,3)	22 0,1 (0,24) 0,0 (-0,2; 1,0)	22 10,7 (33,51) 3,1 (-16,0; 147,7)
Woche 216 (MOR-005 Woche 192)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	24 0,9 (0,76) 0,7 (0,3; 3,8)	3 0,7 (0,07) 0,7 (0,7; 0,8)	2 0,2 (0,13) 0,2 (0,1; 0,2)	2 25,7 (23,14) 25,7 (9,4; 42,1)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	56 0,8 (0,42) 0,7 (0,3; 2,5)	4 0,7 (0,15) 0,7 (0,6; 1,0)	3 -0,1 (0,26) -0,1 (-0,4; 0,2)	3 -7,5 (28,77) -8,7 (-35,7; 21,8)
Woche 264 (MOR-005 Woche 240)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	24 0,9 (0,76) 0,7 (0,3; 3,8)	n.a.	n.a.	n.a.
MOR-005 QW-QW (N = 58)	56 0,8 (0,42) 0,7 (0,3; 2,5)	1 0,6 (n.a.) 0,6 (0,6; 0,6)	1 -0,3 (n.a.) -0,3 (-0,3; -0,3)	1 -34,7 (n.a.) -34,7 (-34,7; -34,7)
Abkürzungen: FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ITT = Intention-to-treat; Min = Minimum; Max = Maximum; n.a. = nicht verfügbar; PBO = Placebo; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.2.4.11 [45]				

Da in der natürlichen Kontrolle anhand der MOR-001 Studie nur Daten bis Jahr 2 vorliegen können keine vergleichenden Analysen über einen längeren Zeitraum präsentiert werden. Aus diesem Grund wird in Tabelle 4-101 die Veränderung des FEV1 bis Woche 264 (Woche 240 der Studie MOR-005) deskriptiv dargestellt. Im indirekten Vergleich wurden keine Unterschiede in der Änderung des FEV1 bis Woche 72 / Jahr 1 zwischen Elosulfase alfa und BCS beobachtet. Beide Gruppen zeigten jedoch leichte Verbesserungen oder das FEV1 wurde konstant gehalten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2.1), dies wird auch im weiteren Verlauf der MOR-005 Studie beobachtet.

Das mittlere (SD) FEV1 lag zu Baseline bei 0,9 (0,76) l in der PBO-QW Gruppe und bei 0,8 (0,42) l in der QW-QW Gruppe (siehe Tabelle 4-101). Bis Woche 120 verbesserte sich das mittlere (SD) FEV1 um 16,5 (29,46) % in der PBO-QW Gruppe und um 2,7 (24,45) % in der QW-QW Gruppe, zu Woche 168 um 7,3 (26,21) % in der PBO-QW Gruppe und um 10,7 (33,51) % in der QW-QW Gruppe. Hier ist zu beachten, dass zu diesem Zeitpunkt nur noch für etwa 50 % der Patienten Daten vorliegen und zu späteren Zeitpunkten nur noch einzelne Patienten beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-101). Insgesamt ist in allen Studienarmen mit der zugelassenen Dosierung zu beobachten, dass das FEV1 unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW langfristig verbessert, bzw. konstant gehalten wird (siehe Abbildung 4-14).

4.3.2.3.3.1.2.3 Diskussion der respiratorischen Funktion (FEV1)

Respiratorische Komplikationen sind typisch für alle Arten von Mukopolysaccharidosen und stellen die häufigste Todesursache bei MPS IVA-Patienten dar [78-80]. Grundsätzlich unterscheidet man in Obstruktionen (Verengung) der oberen oder unteren Atemwege und restriktive Lungenerkrankungen [5, 80]. Bei MPS IVA-Patienten stellen restriktive Lungenerkrankungen die schwersten respiratorischen Komplikationen dar. Darauf folgen Obstruktionen der oberen Atemwege, welche moderat auftreten, und Obstruktionen der unteren Atemwege, welche eine geringere Rolle bei MPS IVA spielen [81, 82]. Sowohl restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen als auch Entzündungen der Atemwege können mit dem FEV1 abgebildet werden [86]. Dementsprechend ist der FEV1-Parameter in der Lage, diejenigen Komplikationen, die für MPS IVA am wichtigsten sind, gesamthaft abzubilden. Allerdings zeigen Untersuchungen, dass Verbesserungen der Lungenfunktion erst nach einer Beobachtungsdauer von mehreren Jahren festgestellt werden können. Für MPS IVA-Patienten stellt es bereits einen Behandlungserfolg dar, wenn sich der Zustand der Patienten im Verlauf nicht weiter verschlechtert, sondern stabilisiert [10, 11, 17, 83]. Zudem handelt es sich bei dem FEV1 um einen Surrogatparameter [28], der lediglich ergänzend dargestellt wird.

Für den Endpunkt FEV1 ergibt sich ein numerischer Vorteil von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW gegenüber Placebo. So beträgt die prozentuale Veränderung zu Baseline in Woche 72 / Jahr 1 +3,6 % (95 % KI [-0,5, 7,6]) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und +2,7 % (95 % KI [-1,3, 6,7]) in der BSC Gruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in 4.3.2.3.2.1 behandelt und ist grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.2.3.3.1.3 Morbidität: uKS – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von uKS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-005	Erhebung KS im Urin und Kreatinin im Urin (zur Normalisierung) wurden durch die quantitative Analyse im Urin der Patienten bestimmt. Die Urinproben für KS und Kreatinin sollten beim ersten morgendlichen Wasserlassen vor der Infusion des Studienmedikaments entnommen werden [30, 45]. Die Untersuchung auf Kreatinin wurde in einem Zentrallabor durchgeführt und die Untersuchung auf KS in einem spezialisierten Zentrallabor [30]. Die KS-Konzentration im Urin wurde normalisiert auf Kreatinin berechnet. Erhebungszeitraum • Baseline: Letzte Visite vor erstmaliger Administration der Studienmedikation; entsprechend Woche 0 der Studie MOR-004 • Phase 1: alle 12 Wochen 12 • Phase 2: alle 24 Wochen • Studienabschluss / Vorheriger Studienabschluss Statistische Analysen Nach SAP Alle Analysen basieren auf dem normalisierten uKS, welches wie folgt berechnet wurde [49]: $\text{Normalisiertes uKS} = \frac{\text{KS im Urin}}{\text{Kreatinin im Urin}}$ <u>Veränderung zu Baseline</u> Deskriptive Zusammenfassungen wurden für alle Behandlungsgruppen der Studien MOR-004 und MOR-005 durchgeführt. Der uKS-Wert, die Veränderung gegenüber Baseline und die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline werden nach Visite und Behandlungsgruppe zusammenfassend dargestellt [49]. Indirekter Vergleich Alle statistischen Analysen des indirekten Vergleichs des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 und den Patienten der Studie MOR-001 basieren auf der gematchten Population [120, 171]. Verglichen wird der Zeitpunkt Woche 72 der Studie MOR-005 mit dem Zeitpunkt Jahr 1 der Studie MOR-001 und der Zeitpunkt Woche 120 der Studie MOR-005 mit dem Zeitpunkt Jahr 2 der Studie MOR-001. Es handelt sich bei allen Auswertungen des indirekten Vergleichs um post hoc Analysen. <u>Veränderung zu Baseline:</u> Es werden deskriptive Daten zum uKS-Wert zu Baseline, zu Woche 72 / Jahr 1 und zu Woche 120 / Jahr 2, sowie der absoluten und prozentualen Veränderung zu Baseline zum jeweiligen Analysezeitpunkt dargestellt [120]. Zusätzlich wird die prozentuale Veränderung des uKS-Wertes von Baseline unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analog zur Analyse in Studie MOR-004 (siehe Tabelle 4-30) durchgeführt [171]. Dabei wurde der Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariate berücksichtigt, während die Behandlungsgruppe, die Altersgruppen-Stratifizierung (5 – 11, 12 – 18, ≥19 Jahre), Stratifizierung des 6MWT zu Baseline (≤ 200 Meter und > 200 Meter) als Faktoren in das Modell aufgenommen wurden [171]. Im Vergleich zur Analyse der Studie

Studie	Operationalisierung
	MOR-004 wurden die folgenden Änderungen vorgenommen: Die primäre ANCOVA-Auswertung des Endpunkts uKS wurden in Studie MOR-004 unter Verwendung einer multiplen Imputation für fehlende Daten durchgeführt [44, 48]. Dabei wurden zur Imputation alle Messwerte zwischen Baseline und dem Analysezeitpunkt herangezogen [48]. Eine solche Imputation ist zwar für die Patienten der Studie MOR-005 möglich, allerdings nicht für die Patienten der Studie MOR-001. Dies ist dadurch begründet, dass für die Patienten der Studie MOR-001 keine Messwerte zwischen Baseline und Jahr 1 vorliegen, die für die Imputation herangezogen werden können. Um die Patienten beider Behandlungsgruppen gleich zu behandeln, wurde daher in den primären ANCOVA-Auswertungen des indirekten Vergleiches von MOR-005 und MOR-001 auf eine Imputation verzichtet [171]. Als Sensitivitätsanalyse wird eine LOCF-Imputation fehlender Daten vorgenommen, die sowohl für MOR-005 als auch für MOR-001 möglich ist [171]. Im Falle der Studie MOR-001 resultiert dies in einer Weiterführung des Baseline-Wertes. Fehlende Baseline-Werte werden nicht ersetzt. Zusätzlich wurde die SMD nach Hedges' g, mit 95 %-KI basierend auf dem LSM berechnet [171]. Die ANCOVA-Analysen der prozentualen Veränderung des uKS-Wertes zu Baseline werden nur für den Zeitpunkt Woche 72 / Jahr 1 durchgeführt, da für den Zeitpunkt Woche 120 / Jahr 2 unzureichende Daten der Studie MOR-001 vorliegen [120, 171].
MOR-001	Erhebung Urin-KS und Urin-Kreatinin (zur Normalisierung) wurden bei einer Teilmenge der Probanden untersucht, um das Vorhandensein von KS durch quantitative Analyse zu bestimmen. Etwa 10 ml einer zufälligen Urinprobe wurden entnommen (es musste die erste morgendliche Entleerung sein) und für die Lagerung und den Versand eingefroren. Die Tests wurden in einem ausgewiesenen Zentrallabor durchgeführt [47]. Alle Untersuchungen zu einer Studienvisite mussten innerhalb von 7 Tagen abgeschlossen werden [47]. Erhebungszeitraum • Zu jeder Studienvisite Statistische Analysen Nach SAP Gemäß SAP waren nur deskriptive Statistiken vorgesehen [102]. Indirekter Vergleich Siehe Operationalisierung MOR-005.
MOR-007	Erhebung KS im Urin und Kreatinin im Urin (zur Normalisierung) wurden durch quantitative Analyse gemessen. Die Proben für KS und Kreatinin im Urin wurden über Nacht oder beim ersten morgendlichen Wasserlassen entnommen [93]. Es wurden jeweils zwei Proben möglichst zeitnah entnommen. Zur Baseline-Visite sollten die beiden Proben vorzugsweise an verschiedenen Tagen gesammelt werden [46]. Die Untersuchung auf Kreatinin wurde in einem Zentrallabor durchgeführt und die Untersuchung auf KS in einem spezialisierten Zentrallabor [93]. Erhebungszeitraum • Primäre Behandlungsphase: ○ Baseline ○ Woche 2, 4, 8, 13, 26, 39, 52 • Extensionsphase: ○ Alle 26 Wochen ○ Studienabschluss / Vorheriger Studienabschluss

Studie	Operationalisierung
	Statistische Analysen Nach SAP Alle Analysen basieren auf dem normalisierten uKS, welches wie folgt berechnet wurde [104]: $\text{Normalisiertes uKS} = \frac{\text{KS im Urin}}{\text{Kreatinin im Urin}}$ Für jeden KS-Wert wurden deskriptive Statistiken zur Baseline sowie für die Wochen 2, 4, 8, 13, 26, 39 und 52 für alle Patienten vorgelegt [104]. Die Veränderung gegenüber Baseline und die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline wurden ebenfalls zu jedem Zeitpunkt zusammengefasst [104]. Der uKS-Wert zu Baseline wurde zweimal gemessen und der Durchschnitt wurde verwendet [104].
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; KS = Keratansulfat; LOCF = last Observation Carried Forward; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche; SAP = statistischer Analyseplan; SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz; uKS = Keratansulfat im Urin	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: uKS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-005 vs. MOR-001	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
MOR-007	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial eines indirekten Vergleiches wird per se als hoch eingeschätzt. Durch eine Adjustierung des indirekten Vergleiches für systematisch identifizierte Confounder wird jedoch eine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen erreicht, sodass eine Ableitung des Zusatznutzens möglich ist.

Alle Patienten, die einem Matching-Partner zugeteilt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Somit ist das ITT-Prinzip erfüllt. Die Analysen orientierten sich an dem a priori definierten SAP der Studie MOR-004 [48]. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt

(ANCOVA). Die Robustheit der Primäranalyse wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [27]. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder das Vorhandensein von sonstigen Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie MOR-007 wird verzichtet, da nur ergänzend deskriptive Daten der einarmigen Studie dargestellt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgenden Analysen werden nachfolgend dargestellt:

- Indirekter Vergleich (MOR-005 QW-QW vs. MOR-001, gematchte Population)
 - Deskriptive Daten
 - ANCOVA der Veränderung zu Baseline
- Langzeitdaten (MOR-005 QW-QW und PBO-QW-Behandlungsarm, ITT-Population, MOR-007 ITT-Population)
 - Deskriptive Daten

4.3.2.3.3.1.3.1 Indirekter Vergleich

Deskriptive Daten

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS in µg/mg (Änderung von Baseline bis Woche 120 / Jahr 2, deskriptive Statistik) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population)

MOR-005 vs. MOR-001	uKS Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	uKS Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 72 / Jahr 1^a				
MOR-001 (N = 52)	52 40,235 (28,993) 36,250 (4,700; 168,100)	50 31,866 (21,471) 27,150 (4,200; 88,600)	50 -6,416 (23,854) -5,300 (-69,100; 57,100)	50 -1,461 (71,994) -17,364 (-84,543; 289,848)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 26,736 (14,182) 25,025 (2,100; 59,040)	47 12,609 (7,592) 12,000 (0,850; 33,320)	47 -14,697 (9,897) -13,280 (-45,610; -0,820)	47 -52,379 (17,467) -53,402 (-94,755; -17,994)
Woche 120 / Jahr 2^b				
MOR-001 (N = 52)	52 40,235 (28,993) 36,250 (4,700; 168,100)	11 35,809 (21,483) 29,500 (12,700; 77,800)	11 -7,709 (20,445) -9,600 (-36,600; 23,100)	11 -1,217 (68,973) -24,552 (-69,194; 170,213)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 26,736 (14,182) 25,025 (2,100; 59,040)	49 10,476 (7,155) 9,240 (0,000; 33,400)	49 -16,812 (10,918) -16,310 (-41,720; 6,310)	49 -60,864 (21,038) -62,615 (-100,000; 23,293)
a: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1. Jahres Nachbeobachtungsfenster; b: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2. Jahres Nachbeobachtungsfenster Abkürzungen: Min = Minimum; Max = Maximum; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung; uKS = Keratansulfat im Urin Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]				

Primäre Analyse: Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS in µg/mg (normalisiert, prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population)

MOR-005 vs. MOR-001	Anzahl Patienten n	uKS Baseline LSM [95 % KI]	uKS Woche 72 / Jahr 1 ^a LSM [95 % KI]	Prozentuale Änderung von Baseline (m) LSM [95 % KI]	Prozentuale Änderung von Baseline Elosulfase alfa vs. BSC LSM [95 % KI] ^b	p-Wert ^c Elosulfase alfa vs. BSC	SMD [95 % KI]
Primäre Analyse (ohne Imputation)							
MOR-001 (N = 52)	50	40,8 [35,4, 46,1]	30,6 [26,5, 34,7]	5,5 [-9,3, 20,3]	-65,3 [-87,3, -43,3]	<0,0001	-1,2318 [-1,6632; -0,8004]
MOR-005 QW-QW (N = 52)	47	26,2 [20,9, 31,6]	14,0 [9,7, 18,2]	-59,8 [-75,1, -44,5]			
Sensitivitätsanalyse (LOCF)							
MOR-001 (N = 52)	50	40,8 [35,4, 46,1]	30,6 [26,4, 34,4]	5,9 [-8,5, 20,4]	-65,3 [-86,3, -44,3]	<0,0001	-1,2561 [-1,6782; -0,8340]
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52	26,2 [20,9, 31,6]	13,9 [9,9, 17,8]	-59,3 [-73,5, -45,2]			
^a Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster.							
^b ANCOVA der prozentualen Änderung von Baseline unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlung, Altersklassen, 6MWT-Kategorie und des uKS Ausgangswerts als kontinuierliche Variable.							
^c p-Wert mittels t-Test vs. BSC im ANCOVA-Modell.							
Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; BSC = Best-Supportive-Care; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; uKS = Keratansulfat im Urin							
Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 2 [171]							

Die deskriptive Statistik des indirekten Vergleichs zum Endpunkt uKS wird in Tabelle 4-104 präsentiert. Zum Zeitpunkt Baseline lagen für alle Patienten der gematchten Population uKS-Werte vor. Das mittlere (SD) uKS betrug zu Baseline in der QW-QW Gruppe 26,736 (14,182) µg/mg und in der MOR-001 Gruppe 40,235 (28,993) µg/mg. Das mittlere (SD) uKS verbesserte sich von Baseline bis Woche 72 um -14,697 (9,897) µg/mg in der QW-QW Gruppe, entsprechend -52,379 (17,467) %. Die Patienten in der MOR-001 Gruppe zeigten im Mittel eine Veränderung um -6,416 (23,854) µg/mg bis Jahr 1, entsprechend -1,461 (71,994) %. Bis Woche 120 verbesserte sich das mittlere (SD) uKS um -16,812 (10,918) µg/mg in der QW-QW Gruppe, entsprechend -60,864 (21,038) %. Die Patienten in der MOR-001 Gruppe verbesserten sich um -7,709 (20,445) µg/mg bis Jahr 2, entsprechend -1,217 (68,973) % (siehe Tabelle 4-104).

Die Änderung im uKS zu Woche 72 / Jahr 1 gegenüber Baseline unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert (siehe Tabelle 4-105). Dabei wurde ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber BSC beobachtet (LSM -65,3; 95 % KI [87,3; -43,3]; $p < 0,0001$). Die SMD beträgt -1,2318 (95 % KI [-1,6632; -0,800]). Die Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Imputation bestätigt das Ergebnis ($p < 0,0001$). Zu Woche 120 / Jahr zwei wurde aufgrund der geringen Patientenzahl ($n = 11$) mit Daten zu Jahr 2 der MOR-001 Gruppe keine ANCOVA-Analyse durchgeführt (siehe Tabelle 4-105). Die deskriptiven Daten deuten jedoch auf einen unveränderten Vorteil für Elosulfase alfa hin (siehe Tabelle 4-104).

Zusammengefasst wurde der signifikante Vorteil von Elosulfase gegenüber Placebo, welcher in der RCT MOR-004 bis Woche 24 in der Verbesserung uKS gezeigt wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) durch die Langzeitdaten bis Woche 72 mittels des indirekten Vergleichs mit BSC bestätigt. Unter Behandlung mit Elosulfase alfa wurde der uKS-Wert langfristig signifikant reduziert, wodurch die langfristige Wirksamkeit demonstriert wird.

4.3.2.3.1.3.2 Deskriptive Langzeitdaten

MOR-005

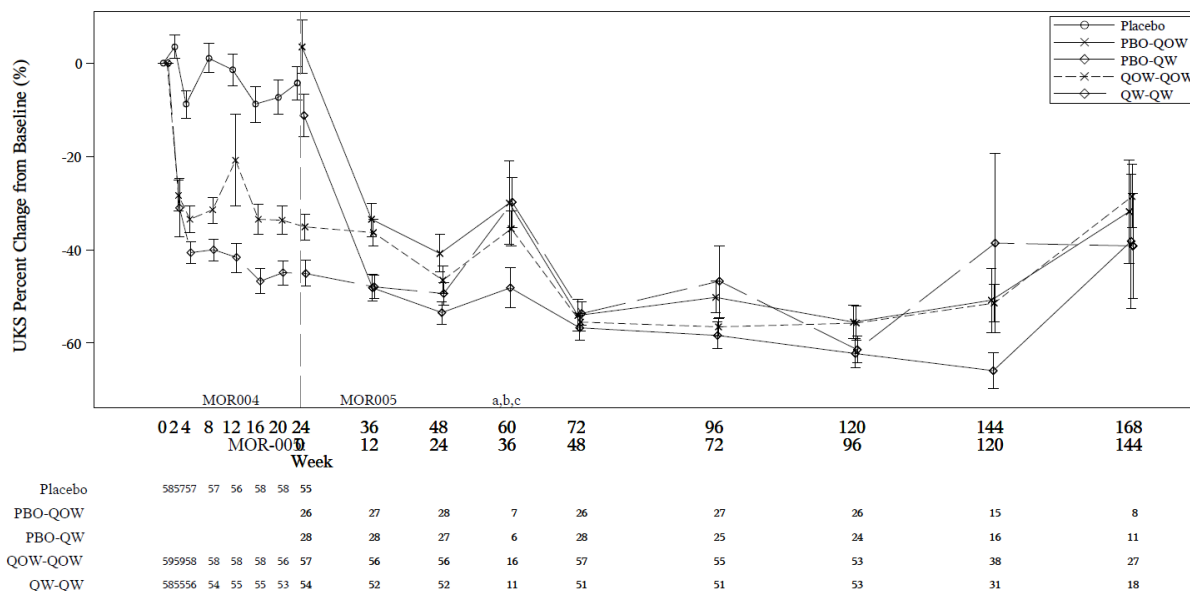


Abbildung 4-15: Mittlere prozentuale Veränderung des uKS (ITT-Population MOR-004/MOR-005)

PBO-QOW = Placebo-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW; PBO-QW = Placebo-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW; QOW-QOW = Elosulfase alfa-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW; QW-QW = Elosulfase alfa-Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW.

^a Aufgrund des veränderten Prüfungsplans in Teil 2 liegt die uKS nicht für alle Probanden zur Woche 60 vor.

^b Mit Beginn von Teil 2 der MOR-005 (01.12.2012) begannen die Probanden der QOW-QOW-Kohorte mit der wöchentlichen Gabe von 2,0 mg/kg; der spezifische Zeitpunkt des Übergangs für jeden Probanden hing vom Datum der Studienaufnahme ab und reichte von Woche 36 bis Woche 120.

^c Die Ergebnisse der Woche 48 für die QOW-QOW-Kohorte umfassen nur Probanden, die die Woche 48 noch in Teil 1 der Studie erreichten, da es in Teil 2 keine Bewertung der uKS in Woche 60 gab.

Hinweis: Die Behandlungsgruppen QOW-QOW und PBO-QOW sind aufgrund der falschen Dosierung nicht nutzenbewertungsrelevant.

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; PBO = Placebo; QOW = alle zwei Wochen; QW = jede Woche; uKS = Keratansulfat im Urin

Quelle: MOR-005 CSR Figure 14.2.3.1 [45]

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS in µg/mg (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population)

MOR-005	uKS Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	uKS Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 24 (MOR-005 Woche 0)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	28 25,2 (13,10) 26,4 (2,2; 49,3)	28 -4,0 (8,73) -3,1 (-22,0; 15,5)	28 -11,3 (23,68) -13,6 (-50,0; 45,8)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	54 14,2 (8,38) 13,6 (0,7; 37,6)	54 -12,6 (9,55) -11,3 (-43,9; 0,5)	54 -45,1 (19,89) -50,8 (-79,4; 5,3)
Woche 36 (MOR-005 Woche 12)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	28 14,0 (7,14) 14,0 (2,0 28,6)	28 -15,0 (10,02) -13,7 (-38,3; -0,5)	28 -48,2 (15,57) -49,9 (-72,5; -13,9)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	52 13,1 (6,78) 12,5 (1,1; 33,0)	52 -13,8 (9,60) -12,5 (-35,0; 0,8)	52 -48,0 (17,49) -52,7 (-78,5; 4,2)
Woche 48 (MOR-005 Woche 24)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	27 13,8 (8,59) 13,5 (1,3; 31,0)	27 -15,1 (8,41) -12,6 (-33,4; -1,2)	27 -53,6 (11,96) -52,2 (-81,2; -32,3)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	52 13,5 (7,46) 14,2 (0,8; 38,5)	52 -14,0 (9,58) -13,6 (-43,0; -0,1)	52 -49,5 (16,70) -53,9 (-72,9; -0,3)

MOR-005	uKS Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	uKS Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 60 (MOR-005 Woche 36)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	6 15,0 (7,14) 16,9 (1,7; 21,0)	6 -16,2 (9,64) -17,5 (-26,4; -0,8)	6 -48,2 (10,45) -47,3 (-64,2; -33,6)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	11 14,0 (8,16) 15,8 (1,9; 28,3)	11 -8,1 (7,12) -5,7 (-22,3; 0,0)	11 -29,9 (17,94) -37,1 (-57,1; -0,1)
Woche 72 (MOR-005 Woche 48)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	28 12,1 (6,66) 13,7 (2,3; 24,0)	28 -17,0 (9,35) -16,2 (-35,3; -0,2)	28 -56,8 (13,69) -60,4 (-74,1; -9,3)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	51 12,5 (7,49) 12,0 (0,8; 33,3)	51 -15,3 (9,94) -14,3 (-45,6; -0,8)	51 -53,7 (17,45) -56,6 (-94,8; -18,0)
Woche 96 (MOR-005 Woche 72)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	25 12,3 (8,58) 10,7 (1,3; 42,7)	25 -17,8 (9,96) -20,6 (-34,8; -1,2)	25 -58,5 (14,46) -58,4 (-78,1; -15,3)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	51 15,0 (24,02) 13,2 (1,0; 177,5)	51 -12,6 (23,49) -15,1 (-41,0; 133,2)	51 -46,9 (54,43) -57,0 (-78,7; 300,8)
Woche 120 (MOR-005 Woche 96)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	24 11,4 (8,29) 10,5 (1,2; 35,9)	24 -18,8 (10,01) -18,5 (-33,4; -1,3)	24 -62,2 (15,39) -65,6 (-95,4; -32,1)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	53 10,6 (7,16) 9,2 (0,0; 33,4)	53 -17,2 (10,76) -16,7 (-41,7; 6,3)	53 -61,5 (20,59) -63,5 (-100,0; 23,3)

MOR-005	uKS Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	uKS Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 144 (MOR-005 Woche 120)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	16 8,0 (5,50) 6,4 (0,5; 17,6)	16 -18,6 (12,57) -16,4 (-40,6; -1,1)	16 -65,9 (15,71) -68,6 (-98,8; -42,0)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	31 18,7 (38,90) 9,6 (0,8; 213,4)	31 -8,1 (36,90) -14,3 (-41,9; 179,0)	31 -38,7 (106,94) -60,1 (-84,7; 519,9)
Woche 168 (MOR-005 Woche 144)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	11 11,9 (8,82) 9,0 (0,7; 28,5)	11 -11,5 (14,37) -6,5 (-40,4; 6,8)	11 -38,3 (47,43) -55,6 (-98,4; 52,4)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	18 13,5 (12,81) 9,8 (0,9; 43,7)	18 -10,6 (14,53) -7,8 (-40,8; 14,4)	18 -39,3 (47,39) -61,2 (-85,8; 96,4)
Woche 192 (MOR-005 Woche 168)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	4 8,4 (4,23) 7,9 (4,5; 13,3)	4 -18,1 (10,75) -19,6 (-28,2; -4,9)	4 -65,7 (9,68) -69,0 (-72,8; -52,1)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	5 13,0 (8,73) 8,8 (3,9; 25,0)	5 -16,9 (9,60) -18,1 (-27,8; -6,4)	5 -57,4 (9,75) -56,2 (-67,1; -44,2)
Woche 216 (MOR-005 Woche 192)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	3 8,5 (6,18) 5,7 (4,3; 15,6)	3 -13,9 (8,99) -13,4 (-23,1; -5,1)	3 -61,5 (7,90) -59,7 (-70,1; -54,6)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	4 12,6 (5,73) 11,0 (7,6; 20,7)	4 -21,9 (12,91) -23,6 (-33,2; -7,0)	4 -60,4 (12,03) -58,5 (-76,7; -48,1)

MOR-005	uKS Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	uKS Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 240 (MOR-005 Woche 216)				
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 28,5 (14,89) 30,3 (2,5; 52,8)	1 14,6 (n.a.) 14,6 (14,6; 14,6)	1 -24,1 (n.a.) -24,1 (-24,1; -24,1)	1 -62,3 (n.a.) -62,3 (-62,3; -62,3)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 26,9 (14,11) 24,1 (2,1; 59,0)	3 12,2 (5,49) 9,7 (8,3; 18,4)	3 -28,9 (10,14) -34,4 (-35,1; -17,2)	3 -69,9 (9,49) -65,1 (-80,8; -63,8)
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; Min = Minimum; Max = Maximum; n.a. = nicht verfügbar; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung; uKS = Keratansulfat im Urin Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.2.3.1 [45]				

Da in der natürlichen Kontrolle anhand der MOR-001 Studie nur Daten bis Jahr 2 vorliegen können keine vergleichenden Analysen über einen längeren Zeitraum präsentiert werden. Aus diesem Grund wird in Tabelle 4-106 die Veränderung der uKS bis Woche 240 (Woche 216 der Studie MOR-005) deskriptiv dargestellt. Die signifikante Reduzierung der uKS unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC, welche bis Woche 24 der MOR-004 Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) und im indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3.1) bis Woche 72 gezeigt wurde wird langfristig bis zu Woche 240 konstant gehalten.

Das mittlere (SD) uKS lag zu Baseline bei 28,5 (14,89) µg/mg in der PBO-QW Gruppe und bei 26,9 (14,11) µg/mg in der QW-QW Gruppe (siehe Tabelle 4-106). Bis Woche 120 verbesserte sich das mittlere (SD) uKS um -62,2 (15,39) % in der PBO-QW Gruppe und um -61,5 (20,59) % in der QW-QW Gruppe, zu Woche 168 um -65,9 (15,71) % in der PBO-QW Gruppe und um -38,7 (106,94) % in der QW-QW Gruppe. Hier ist zu beachten, dass zu diesem Zeitpunkt nur noch für etwa 50 % der Patienten Daten vorliegen und zu späteren Zeitpunkten nur noch einzelne Patienten beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-106). Insgesamt ist in allen Studienarmen mit der zugelassenen Dosierung zu beobachten, dass das uKS unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW langfristig verbessert und konstant auf einem deutlich niedrigeren Niveau gehalten wird (siehe Abbildung 4-14).

MOR-007

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: uKS in µg/mg (Änderung von Baseline bis Woche 208, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 ITT-Population)

MOR-007	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Studienende Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 2			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	15 24,0 (6,11) 22,7 (15,6; 34,3)	15 -30,2 (12,68) -31,9 (-45,7; 0,4)
Woche 4			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	14 21,4 (6,37) 23,0 (7,5; 32,5)	14 -39,8 (14,35) -41,9 (-60,1; -13,9)
Woche 8			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	15 18,4 (7,60) 16,8 (1,6; 32,2)	15 -46,4 (19,76) -45,5 (-95,2; -14,9)
Woche 13			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	15 19,9 (4,41) 20,9 (12,7; 26,0)	15 -40,6 (17,65) -48,1 (-57,8; -8,6)
Woche 26			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	15 20,5 (9,00) 20,2 (5,4; 39,1)	15 -39,9 (24,03) -42,7 (-88,1; 10,5)
Woche 39			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	15 19,6 (5,73) 18,2 (9,9; 31,2)	15 -43,1 (14,38) -47,2 (-59,0; -12,4)

MOR-007	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Studierende Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 52			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	11 16,7 (5,82) 17,7 (5,8; 25,5)	11 -44,3 (21,15) -51,7 (-69,0; -10,2)
Woche 78			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	10 18,5 (7,72) 17,1 (10,5; 38,1)	10 -44,4 (18,67) -50,9 (-63,8; -14,3)
Woche 104			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	12 18,7 (6,60) 16,8 (10,2; 30,9)	12 -48,0 (16,45) -51,0 (-73,1; -7,0)
Woche 130			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	6 23,6 (8,33) 22,3 (12,4; 34,8)	6 -37,9 (15,33) -37,5 (-61,2; -13,2)
Woche 156			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	2 21,7 (2,00) 21,7 (20,3; 23,1)	2 -31,1 (36,62) -31,1 (-57,0; -5,2)
Woche 182			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	3 19,9 (8,08) 16,8 (13,9; 29,1)	3 -48,0 (14,24) -45,8 (-63,3; -35,1)
Woche 208			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 35,9 (12,32) 35,4 (18,8; 56,5)	2 20,7 (3,70) 20,7 (18,1; 23,3)	2 -36,0 (29,10) -36,0 (-56,6; -15,4)
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; QW = jede Woche; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standardabweichung			
Quelle: MOR-007 CSR Tabelle 14.2.1.1, 14.2.1.2 [46]			

Der Endpunkt uKS wird ergänzend dargestellt, um die Wirksamkeit von Elosulfase alfa zu verdeutlichen. Aus diesem Grund wird die Veränderung des uKS der MOR-007 Studie deskriptiv in Tabelle 4-107 präsentiert.

Zu Baseline hatten die Patienten im Mittel (SD) einen uKS-Wert von 35,9 (12,32) µg/mg. Bis Woche 26 verbesserte sich der Wert unter Behandlung mit Elosulfase alfa durchschnittlich (SD) um -39,9 (24,03) %. Bis Woche 78 sank das mittlere (SD) uKS der Patienten weiter auf -44,4 (18,67) %. Bis Woche 208 wurde diese Verbesserung stabil auf dem verminderten uKS-Wert gehalten, wobei zu späteren Zeitpunkten nur noch Daten zu einzelnen Patienten vorliegen. Die starke Reduktion des uKS über alle Beobachtungszeitpunkte hinweg verdeutlicht die Wirksamkeit von Elosulfase alfa in jüngeren Patienten.

4.3.2.3.3.1.3.3 Diskussion des uKS

Die MPS IVA-Erkrankung ist bedingt durch einen Defekt des GALNS-Enzyms. Dies führt zu einer Ablagerung von Speichermaterial, was zu Beeinträchtigungen des betroffenen Gewebes, der Knochen und Organe führt [2-4]. Der Endpunkt uKS dient supportiv dazu, die Wirksamkeit von Elosulfase alfa zu demonstrieren.

Die bereits in der RCT MOR-004 beobachteten, positiven Behandlungseffekte von Elosulfase alfa auf die uKS-Werte werden durch die Langzeitdaten des indirekten Vergleichs der Studien MOR-005 und MOR-001 bestätigt. Die Änderung im uKS zu Woche 72 / Jahr 1 gegenüber Baseline unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert. Dabei wurde ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber BSC beobachtet ($p < 0,0001$). Die SMD beträgt -1,2318 (95 % KI [-1,6632; -0,8004]). Die Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Imputation bestätigt das Ergebnis ($p < 0,0001$). Zu Woche 120 / Jahr 2 wurde aufgrund der geringen Patientenzahl ($n = 11$) mit Daten zu Jahr 2 der MOR-001 Gruppe keine ANCOVA-Analyse durchgeführt. Die deskriptiven Daten deuten jedoch auf einen unveränderten Vorteil für Elosulfase alfa hin.

Dies veranschaulicht die schnelle und langfristig effektive Wirksamkeit von Elosulfase alfa als ERT.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in 4.3.2.3.2.1 behandelt und ist grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.2.3.3.1.4 Morbidität: Anthropometrische Messungen – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Operationalisierung von Anthropometrische Messungen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-005	Erhebung Die anthropometrischen Parameter Stehhöhe und Gewicht der Patienten wurden gemessen [30, 45]. Für die Messung der Stehhöhe wurde ein Stadiometer verwendet. Eine Doppelmessung wurde stets zu allen Visiten zur Bestimmung der Stehhöhe durchgeführt. Falls die Differenz > 1 cm betrug, wurde eine dritte Messung durchgeführt [30]. Die Messung des Gewichts sollte mit einer elektronischen Waage oder einer Balkenwaage in kg erfolgen. Die Waage sollte gemäß den institutionellen Richtlinien und Verfahren regelmäßig geeicht und zwischen den Ablesungen auf Null gestellt werden. Die Patienten sollten mit einem Minimum an Kleidung gewogen und auf 0,1 kg genau gewogen werden [30]. Erhebungszeitraum • Baseline: Letzte Visite vor erstmaliger Administration der Studienmedikation; entsprechend Woche 0 der Studie MOR-004 • Phase 1: alle 24 Wochen • Phase 2: alle 24 Wochen • Studienabschluss / Vorheriger Studienabschluss Statistische Analysen Nach SAP <u>Berechnung des z-Scores der Stehhöhe</u> Die auf das Alter und das Geschlecht normalisierte Stehhöhe (z-Score) wurde anhand von CDC-Normwerten berechnet [49, 101]. Ein z-Score (auch bekannt als z-Wert, Standard-Score oder Normal-Score) ist ein Maß für die Abweichung eines einzelnen Versuchsergebnisses vom wahrscheinlichsten Ergebnis, dem Mittelwert für die Menge der Datenpunkte. Z wird durch die Anzahl der SD vom Mittelwert ausgedrückt; ein z-Score-Wert von 0 entspricht dem Gruppenmittelwert, +1 ist 1 SD über dem Gruppenmittelwert, -1 ist 1 SD unter dem Gruppenmittelwert. <u>Veränderung zu Baseline:</u> Deskriptive Zusammenfassungen wurden für alle Behandlungsgruppen der Studien MOR-004 und MOR-005 durchgeführt. Die Stehhöhe, der z-Score der Stehhöhe und das Körpergewicht, die Veränderung gegenüber Baseline und die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline werden nach Visite und Behandlungsgruppe zusammenfassend dargestellt [49]. Indirekter Vergleich Alle statistischen Analysen des indirekten Vergleichs des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 und den Patienten der Studie MOR-001 basieren auf der gematchten Population [120, 171]. Verglichen wird der Zeitpunkt Woche 72 der Studie MOR-005 mit dem Zeitpunkt Jahr 1 der Studie MOR-001 und der Zeitpunkt Woche 120 der Studie MOR-005 mit dem Zeitpunkt Jahr 2 der Studie MOR-001. Es handelt sich bei allen Auswertungen des indirekten Vergleichs um post hoc Analysen. <u>Berechnung des z-Scores des Körpergewichts:</u> Analog zur Analyse der Stehhöhe wurde post hoc das Gewicht anhand der CDC-Normwerte normalisiert (z-score) [101].

	<u>Veränderung zu Baseline:</u> Es werden deskriptive Daten zur Stehhöhe, zum Körpergewicht, sowie zu den z-Scores der beiden Parameter zu Baseline, zu Woche 72 / Jahr 1 und zu Woche 120 / Jahr 2, sowie der absoluten Veränderung zu Baseline zum jeweiligen Analysezeitpunkt dargestellt [120]. Für die Stehhöhe und das Körpergewicht wird zudem die prozentuale Veränderung zu Baseline dargestellt [120]. Zusätzlich zur Gesamtpopulation der gematchten Patienten werden jüngere Patienten (männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre) dargestellt [120], da sich diese Patienten noch im Wachstum befinden und mögliche Änderungen der anthropometrischen Maße nur für diese Patientenpopulation zu erwarten sind. Die ANCOVA-Auswertung des Endpunkts basiert auf der Veränderung der z-Scores der Stehhöhe und des Körpergewichts bei jüngeren Patienten (männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre) im Vergleich zu Baseline und wird analog zu der ANCOVA-Auswertung der Studie MOR-004 (siehe Tabelle 4-34) durchgeführt [171]. Dabei wurde der Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariate berücksichtigt, während die Behandlungsgruppe, die Altersgruppen-Stratifizierung (5 – 11, 12 – 18, ≥ 19 Jahre), Stratifizierung des 6MWT zu Baseline (≤ 200 Meter und > 200 Meter) als Faktoren in das Modell aufgenommen wurden [171]. Zusätzlich wurde die SMD nach Hedges' g, mit 95 %-KI basierend auf dem LSM berechnet. Für die Analyse wurde keine Imputation angewendet [171]. Die ANCOVA-Analysen der Veränderung der z-Scores zu Baseline werden nur für den Zeitpunkt Woche 72 / Jahr 1 durchgeführt, da für den Zeitpunkt Woche 120 / Jahr 2 unzureichende Daten der Studie MOR-001 vorliegen [120, 171].
MOR-001	Erhebung Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde die Größe (gemessen mit einem Stadiometer) oder die Länge und das Gewicht bei allen Probanden dokumentiert [47]. Alle Untersuchungen zu einer Studienvisite mussten innerhalb von 7 Tagen abgeschlossen werden [47]. Erhebungszeitraum • Zu jeder Studienvisite Statistische Analysen Nach SAP Wachstumsdiagramme für Größe, Länge und Gewicht werden nach Geschlecht dargestellt [102]. Das Wachstum der MPS IVA-Patienten wird in den Wachstumsdiagrammen mit dem normaler Probanden verglichen [102]. Indirekter Vergleich Siehe Operationalisierung MOR-005.
MOR-007	Erhebung Abhängig vom Alter und Zustand der Patienten wurden, wenn möglich, u. a. die Stehhöhe und die Körperlänge als anthropometrische Messungen erfasst [93]. Alle Messungen wurden zu jedem Zeitpunkt zweimal durchgeführt. Wenn die beiden Messungen um mehr als 1,0 cm voneinander abwichen, wurde eine dritte Messung durchgeführt [46]. Erhebungszeitraum • Baseline • Woche 13 • Woche 26 • Woche 39 • Woche 52 • Innerhalb 1 Woche nach vorzeitigem Studienabbruch (es sei denn die gleichen Untersuchungen wurden innerhalb von 4 Wochen vor dem Ausscheiden)

abgeschlossen)

Statistische Analysen**Nach SAP**

Für die Analysen wurde der Durchschnitt der beiden nächstgelegenen Messungen verwendet, die nicht mehr als 1,0 cm voneinander abweichen [46]. Wenn alle drei Messungen eines Probanden um mehr als 1,0 cm voneinander abweichen, wurde dieser Proband manuell untersucht [46].

Die normalisierte Stehhöhe (für Probanden ≥ 2 Jahre) oder Länge (für Probanden < 2 Jahre) wurde anhand von CDC-Normwerten berechnet [46, 101]. Alle anthropometrischen Messungen und ihre Veränderungen gegenüber Baseline wurden für alle Probanden und Probanden ≥ 2 Jahre zusammengefasst [46].

Die grafischen Darstellungen zeigen den Mittelwert und den Standardfehler des Mittelwerts im Zeitverlauf. Die Daten der einzelnen Patienten wurden nach Zeitpunkten aufgetragen [46].

Das Wachstum während der Studie wurde mit dem Wachstum vor Studienbeginn bei den Probanden verglichen, bei denen Wachstumsmessungen innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn durchgeführt wurden, und auf Daten beschränkt, die im Alter von 2 Jahren und älter erhoben wurden [46]. Für jeden Probanden wird eine Wachstumsrate GR0 vor Studienbeginn und eine Wachstumsrate GR1 bei Studienbeginn berechnet [104]:

$$GR0 = \frac{Z(\text{Baseline}) - Z(\text{vor Studienbeginn})}{\text{Zeit (in Jahren)}}$$

$$GR1 = \frac{Z(\text{Studienvisite}) - Z(\text{Baseline})}{\text{Zeit (in Jahren)}}$$

Dabei ist Z (Baseline) der zu Studienbeginn gemessene Z-Score der Stehhöhe, Z (vor Studienbeginn) der Z-Score der Stehhöhe, der zwei Jahre vor Studienbeginn am nächsten liegt, aber nicht darüber hinausgeht, und im Alter von > 2 Jahren gemessen wurde, und Z (Studienvisite) der Z-Score der Stehhöhe, der bei den 13-, 26-, 39- und 52-Wochen-Visten gemessen wurde [104]. Die Veränderung der Wachstumsrate ist GRC = GR0 - GR1 [104].

Indirekter Vergleich

Für den z-Score der Stehhöhe wurde für Patienten ≥ 2 Jahren der Studie MOR-007 ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich mit Patienten im Alter zwischen ≥ 2 Jahren und < 5 Jahren der historischen Kontrollkohorte MOR-001 durchgeführt [32]. Zum Vergleich wurde der Zeitpunkt Woche 52 der Studie MOR-007 verwendet. Für Studie MOR-001 wurde eine lineare Interpolation der Daten durchgeführt, um Werte für den genauen Zeitpunkt 365 Tage post-Baseline zu erhalten [32]. Der Vergleich erfolgte deskriptiv [32].

Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; CDC = Centers for Disease Control; KI = Konfidenzintervall; GR = Growth Rate; LSM = Least Squares Mean; MPS IVA = Mukopolysaccharidose IVA; QW = jede Woche; SAP = statistischer Analyseplan; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrische Messungen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-005 vs. MOR-001	Hoch	Nein	Nein	Ja	Nein	Hoch
MOR-007 vs. MOR-001	Hoch	Nein	Nein	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial eines indirekten Vergleiches wird per se als hoch eingeschätzt. Durch eine Adjustierung des indirekten Vergleiches der Studien MOR-005 und MOR-001 für systematisch identifizierte Confounder wird jedoch eine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen erreicht, sodass eine Ableitung des Zusatznutzens möglich ist.

Es wurden nur Patienten analysiert, die sich noch im Wachstum befinden (männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre). Daher ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [27]. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder das Vorhandensein von sonstigen Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Der naive indirekte Vergleich der Studien MOR-007 und MOR-001 wird ergänzend dargestellt. Naive indirekte Vergleiche ohne Adjustierung gelten per se als hoch verzerrt. Das ITT-Prinzip ist nicht erfüllt, da nur Patienten ≥ 2 Jahren analysiert wurden [32].

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgenden Analysen werden nachfolgend dargestellt:

- Indirekter Vergleich (MOR-005 QW-QW vs. MOR-001, gematchte Population)
 - Deskriptive Daten
 - Stehhöhe
 - Körpergewicht
 - z-Score der Stehhöhe
 - z-Score des Körpergewichts
 - ANCOVA der Veränderung zu Baseline
 - Stehhöhe
 - Körpergewicht
 - z-Score der Stehhöhe
 - z-Score des Körpergewichts
- Indirekter Vergleich (MOR-007 vs. MOR-001, Patienten zwischen ≥ 2 und < 5 Jahren)
 - Deskriptive Daten
 - z-Score der Stehhöhe
 - z-Score der Wachstumsrate
- Langzeitdaten (MOR-005 QW-QW und PBO-QW-Behandlungsarm, ITT-Population, MOR-007 ITT-Population)
 - Deskriptive Daten
 - Stehhöhe
 - Körpergewicht
 - z-Score der Stehhöhe
 - z-Score des Körpergewichts

4.3.2.3.1.4.1 Indirekter Vergleich**MOR-005 vs. MOR-001****Deskriptive Daten**

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrie (Änderung von Baseline bis Woche 120 / Jahr 2, deskriptive Statistik) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten)

MOR-005 vs. MOR-001	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Stehhöhe (cm)				
Woche 72 / Jahr 1^a				
MOR-001, gematchte Population (N = 52)	52 102,600 (10,381) 99,900 (83,000; 139,000)	49 103,822 (10,928) 102,200 (84,100; 138,000)	49 0,971 (2,175) 0,500 (-6,500; 6,500)	49 0,943 (2,120) 0,535 (-6,806; 6,012)
MOR-005 QW-QW, gematchte Population (N = 52)	52 101,781 (13,426) 98,900 (82,700; 141,400)	48 104,758 (13,192) 101,650 (85,100; 142,650)	48 2,181 (2,850) 2,000 (-8,250; 7,400)	48 2,228 (2,988) 1,990 (-8,684; 8,625)
MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 39)	39 102,187 (8,143) 101,000 (83,000; 128,200)	36 103,744 (9,199) 102,800 (84,100; 128,200)	36 1,250 (2,428) 0,850 (-6,500; 6,500)	36 1,190 (2,376) 0,932 (-6,806; 6,012)
MOR-005 QW-QW, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 41)	41 100,432 (12,280) 98,700 (82,700; 141,400)	38 104,267 (11,650) 101,650 (85,100; 142,650)	38 2,959 (2,257) 2,700 (-0,500; 7,400)	38 3,035 (2,389) 2,921 (-0,456; 8,625)

MOR-005 vs. MOR-001	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 120 / Jahr 2^b				
MOR-001, gematchte Population (N = 52)	52 102,600 (10,381) 99,900 (83,000; 139,000)	15 104,220 (8,411) 104,000 (88,000; 123,500)	15 1,660 (2,651) 1,900 (-1,800; 7,500)	15 1,573 (2,423) 1,796 (-1,629; 6,466)
MOR-005 QW-QW, gematchte Population (N = 52)	52 101,781 (13,426) 98,900 (82,700; 141,400)	47 105,988 (13,360) 102,050 (86,750; 145,200)	47 3,199 (3,427) 3,250 (-7,500; 11,000)	47 3,210 (3,509) 3,186 (-7,895; 10,891)
MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 39)	39 102,187 (8,143) 101,000 (83,000; 128,200)	13 105,808 (7,501) 104,700 (97,000; 123,500)	13 1,892 (2,786) 2,000 (-1,800; 7,500)	13 1,792 (2,540) 2,009 (-1,629; 6,466)
MOR-005 QW-QW, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 41)	41 100,432 (12,280) 98,700 (82,700; 141,400)	37 105,861 (11,944) 102,050 (86,750; 145,200)	37 4,318 (2,702) 4,300 (-0,300; 11,000)	37 4,345 (2,781) 4,352 (-0,297; 10,891)
Körpergewicht (kg)				
Woche 72 / Jahr 1^a				
MOR-001, gematchte Population (N = 52)	43 22,356 (6,318) 20,900 (12,500; 40,900)	42 23,948 (6,312) 23,300 (14,600; 38,900)	42 1,650 (2,122) 1,100 (-2,900; 8,200)	42 8,236 (9,489) 5,718 (-9,699; 36,607)
MOR-005 QW-QW, gematchte Population (N = 52)	52 22,977 (10,903) 18,250 (12,000; 68,500)	51 24,455 (10,909) 20,000 (13,600; 72,000)	51 1,537 (2,160) 1,800 (-8,400; 7,300)	51 8,404 (8,199) 9,322 (-22,951; 22,256)
MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 39)	39 22,295 (6,598) 20,300 (12,500; 40,900)	39 23,941 (6,550) 22,400 (14,600; 38,900)	39 1,646 (2,125) 1,100 (-2,900; 8,200)	39 8,212 (9,423) 5,761 (-9,699; 36,607)
MOR-005 QW-QW, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 41)	41 20,410 (8,571) 16,500 (12,000; 51,400)	41 22,115 (8,259) 19,000 (13,600; 51,800)	41 1,705 (2,258) 1,900 (-8,400; 7,300)	41 9,927 (8,242) 11,416 (-22,951; 22,256)

MOR-005 vs. MOR-001	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 120 / Jahr 2^b				
MOR-001, gematchte Population (N = 52)	43 22,356 (6,318) 20,900 (12,500; 40,900)	16 26,288 (7,840) 24,150 (14,000; 41,000)	16 2,281 (3,586) 1,700 (-4,500; 10,300)	16 10,103 (15,568) 8,053 (-24,324; 45,982)
MOR-005 QW-QW, gematchte Population (N = 52)	52 22,977 (10,903) 18,250 (12,000; 68,500)	49 25,843 (11,520) 21,500 (14,200; 71,500)	49 2,929 (2,572) 2,900 (-2,500; 11,400)	49 15,104 (11,383) 14,839 (-6,557; 36,364)
MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 39)	39 22,295 (6,598) 20,300 (12,500; 40,900)	16 26,288 (7,840) 24,150 (14,000; 41,000)	16 2,281 (3,586) 1,700 (-4,500; 10,300)	16 10,103 (15,568) 8,053 (-24,324; 45,982)
MOR-005 QW-QW, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 41)	41 20,410 (8,571) 16,500 (12,000; 51,400)	40 23,650 (9,138) 21,150 (14,200; 58,300)	40 3,255 (2,521) 3,050 (-2,500; 11,400)	40 17,695 (10,703) 17,435 (-6,557; 36,364)
Stehhöhe normalisiert (z-Score)				
Woche 72 / Jahr 1^a				
MOR-001, gematchte Population (N = 52)	52 -6,466 (2,531) -6,395 (-11,74; -1,07)	49 -6,924 (2,466) -6,430 (-11,50; -1,47)	49 -0,367 (0,622) -0,210 (-2,23; 0,89)	n.a.
MOR-005 QW-QW, gematchte Population (N = 52)	52 -6,366 (2,493) -6,480 (-11,01; -6,480)	48 -6,480 (2,399) -6,130 (-11,98; -2,30)	48 -0,286 (0,643) -0,285 (-2,02; 1,18)	n.a.
MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 39)	39 -5,564 (1,925) -6,040 (-9,51; -1,07)	36 -6,130 (2,085) -6,230 (-10,51; -1,47)	36 -0,517 (0,659) -0,440 (-2,23; 0,89)	n.a.
MOR-005 QW-QW, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 41)	41 -5,710 (2,066) -5,630 (-10,86; -2,14)	38 -5,849 (1,852) -5,910 (-10,42; -2,30)	38 -0,323 (0,682) -0,365 (-2,02; 1,18)	n.a.

MOR-005 vs. MOR-001	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 120 / Jahr 2^b				
MOR-001, gematchte Population (N = 52)	52 -6,466 (2,531) -6,395 (-11,74; -1,07)	15 -7,231 (2,495) -6,950 (-11,30; -1,79)	15 -0,971 (0,894) -0,720 (-2,59; 0,16)	n.a.
MOR-005 QW-QW, gematchte Population (N = 52)	52 -6,366 (2,493) -6,480 (-11,01; -6,480)	47 -6,770 (2,357) -6,450 (-11,89; -2,52)	47 -0,547 (0,903) -0,400 (-2,42; 1,14)	n.a.
MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 39)	39 -5,564 (1,925) -6,040 (-9,51; -1,07)	13 -6,738 (2,271) -6,510 (-9,45; -1,79)	13 -1,123 (0,863) -0,910 (-2,59; 0,16)	n.a.
MOR-005 QW-QW, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 41)	41 -5,710 (2,066) -5,630 (-10,86; -2,14)	37 -6,194 (1,881) -6,320 (-10,33; -2,52)	37 -0,648 (0,977) -0,820 (-2,42; 1,14)	n.a.
Körpergewicht normalisiert (z-Score)^c				
Woche 72 / Jahr 1^a				
MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 39)	39 -2,240 (1,411) -2,240 (-4,59; 1,63)	39 -2,463 (1,512) -2,420 (-5,37; 1,84)	39 -0,223 (0,480) -0,280 (-1,48; 0,91)	n.a.
MOR-005 QW-QW, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 41)	41 -2,666 (1,380) -2,740 (-5,84; 0,04)	41 -2,972 (1,266) -3,030 (-6,02; 0,06)	41 -0,306 (0,472) -0,180 (-2,07; 0,35)	n.a.
Woche 120 / Jahr 2^b				
MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 39)	39 -2,240 (1,411) -2,240 (-4,59; 1,63)	16 -2,756 (2,046) -2,895 (-5,54; 1,72)	16 -0,732 (0,848) -0,680 (-3,22; 0,66)	n.a.
MOR-005 QW-QW, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 41)	41 -2,666 (1,380) -2,740 (-5,84; 0,04)	40 -3,092 (1,276) -2,925 (-6,01; 0,03)	40 -0,442 (0,582) -0,380 (-1,61; 0,74)	n.a.

MOR-005 vs. MOR-001	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Jüngere Patienten sind definiert als männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre. ^a Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; ^b Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster ^c Ein z-Score der Körpergröße ist nur für junge Patienten sinnvoll, da das Gewicht Erwachsener stark variabel ist. Abkürzungen: Min = Minimum; Max = Maximum; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]				

Primäre Analyse: Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anthropometrie von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten; indirekter Vergleich)

MOR-005 vs. MOR-001	n^a	Baseline LSM [95 % KI]	Woche 72 / Jahr 1^b LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline Elosulfase alfa vs. BSC LSM [95 % KI]^c	p-Wert^d Elosulfase alfa vs. BSC	SMD [95 % KI]
Veränderung der normalisierten Stehhöhe (z-Score)							
MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 39)	36	-5,6 [-6,2; -5,0]	-6,1 [-6,3; -5,9]	-0,5 [-0,7; -0,3]			
MOR-005 QW-QW, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 41)	38	-5,7 [-6,3; -5,1]	-5,9 [-6,1; -5,7]	-0,3 [-0,5; -0,1]	0,2 [-0,1; 0,5]	0,2199	0,2957 [-0,1579; 0,7493]
Veränderung des normalisierten Körpergewichts (z-Score)							
MOR-001, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 39)	39	-2,3 [-2,7; -1,8]	-2,7 [-2,8; -2,5]	-0,2 [-0,3; -0,1]			
MOR-005 QW-QW, gematchte Population, jüngere Patienten (N = 41)	41	-2,7 [-3,1; -2,2]	-2,8 [-2,9; -2,6]	-0,3 [-0,5; -0,2]	-0,1 [-0,3; 0,1]	0,2259	-0,2236 [-0,6592; 0,2119]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MOR-005 vs. MOR-001	n ^a	Baseline LSM [95 % KI]	Woche 72 / Jahr 1 ^b LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline Elosulfase alfa vs. BSC LSM [95 % KI] ^c	p-Wert ^d Elosulfase alfa vs. BSC	SMD [95 % KI]
^a Jüngere Patienten sind definiert als männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre. ^b Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster. ^c ANCOVA der Änderung von Baseline unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlung, Altersklassen, 6MWT-Kategorie und des jeweiligen Ausgangswerts als kontinuierliche Variable. ^d p-Wert mittels t-Test vs. BSC im ANCOVA-Modell. Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; BSC = Best-Supportive-Care; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 2 [171]							

Die deskriptive Statistik des indirekten Vergleichs MOR-005 vs. MOR-001 zum Endpunkt anthropometrische Messungen wird in Tabelle 4-110 präsentiert. Zum Zeitpunkt Baseline lagen für alle Patienten der gematchten Population Messungen der Stehhöhe vor. Die mittlere (SD) Stehhöhe / der mittlere (SD) z-Score der Stehhöhe betrug zu Baseline in der QW-QW Gruppe 101,781 (13,426) cm / -6,366 (2,493) und in der MOR-001 Gruppe 102,600 (10,381) cm / -6,466 (2,531). Die mittlere (SD) Stehhöhe änderte sich von Baseline bis Woche 72 um 2,181 (2,850) cm in der QW-QW Gruppe, entsprechend 2,228 (2,988) %. Die Patienten in der MOR-001 Gruppe zeigten im Mittel eine Veränderung um 0,971 (2,175) cm bis Jahr 1, entsprechend 0,943 (2,120) %. Der mittlere (SD) z-Score der Stehhöhe veränderte sich um -0,286 (0,643) in der QW-QW Gruppe bis Woche 72 und um -0,367 (0,622) in der MOR-001 Gruppe zu Jahr 1. Bei jüngeren Patienten veränderte sich die mittlere (SD) Stehhöhe / der mittlere (SD) z-Score der Stehhöhe zu Woche 72 bzw. Jahr 1 um 2,959 (2,257) cm / -0,323 (0,682) in der QW-QW Gruppe und um 1,250 (2,428) cm / -0,517 (0,659) in der MOR-001 Gruppe (siehe Tabelle 4-110). Bis Woche 120 / Jahr 2 zeigt sich eine Veränderung der mittleren (SD) Stehhöhe / des mittleren (SD) z-Scores der Stehhöhe um 3,199 (3,427) cm / -0,547 (0,903) in der QW-QW Gruppe und um 1,660 (2,651) cm / -0,971 (0,894) in der MOR-001 Gruppe. Bei jüngeren Patienten veränderte sich die mittlere (SD) Stehhöhe / der mittlere (SD) z-Score der Stehhöhe zu Woche 120 bzw. Jahr 2 um 4,318 (2,702) cm / -0,648 (0,977) in der QW-QW Gruppe und um 1,892 (2,786) cm / -1,123 (0,863) in der MOR-001 Gruppe (siehe Tabelle 4-110).

Zum Zeitpunkt Baseline lagen für alle Patienten der QW-QW Gruppe Messungen des Körpergewichts vor, jedoch nur für 43 der 52 Patienten in der MOR-001 Gruppe. Das mittlere (SD) Körpergewicht betrug zu Baseline in der QW-QW Gruppe bzw. MOR-001 Gruppe 22,977 (10,903) kg bzw. 22,356 (6,318) kg und 20,410 (8,571) kg bzw. 22,295 (6,598) bei den jüngeren Patienten der jeweiligen Gruppen. Das mittlere (SD) Körpergewicht änderte sich von Baseline bis Woche 72 um 1,537 (2,160) kg in der QW-QW Gruppe und um 1,705 (2,258) kg bei jüngeren Patienten, entsprechend 8,404 (8,199) % und 9,927 (8,242) %. Die Patienten in der MOR-001 Gruppe zeigten im Mittel (SD) eine Veränderung um 1,650 (2,122) kg bis Jahr 1 und um 1,646 (2,125) kg bei jüngeren Patienten, entsprechend 8,236 (9,489) % und 8,212 (9,423) %. Der z-Score wurde nur für die jüngeren Patienten der Behandlungsgruppen bestimmt, da das Gewicht Erwachsener stark variabel ist. Die jüngeren Patienten hatten zu Baseline einen mittleren (SD) z-Score des Körpergewichts von -2,666 (1,380) in der QW-QW Gruppe und von -2,240 (1,411) in der MOR-001 Gruppe. Der z-Score änderte sich bis Woche 72 / Jahr 1 um -0,306 (0,472) in der QW-QW Gruppe und um -0,223 (0,480) in der MOR-001 Gruppe (siehe Tabelle 4-110). Bis Woche 120 zeigt sich eine Veränderung des mittleren (SD) Körpergewichts um 2,929 (2,572) kg in der QW-QW Gruppe und um 3,255 (2,521) kg bei jüngeren Patienten der QW-QW Gruppe. In der MOR-001 Gruppe veränderte sich das mittlere (SD) Körpergewicht um 2,281 (3,586) kg und um 2,281 (3,586) kg bei jüngeren Patienten. Der mittlere (SD) z-Score des Körpergewichts änderte sich zu Woche 120 / Jahr 2 um -0,442 (0,582) bei den jüngeren Patienten der QW-QW Gruppe und um -0,732 (0,848) bei den jüngeren Patienten der MOR-001 Gruppe (siehe Tabelle 4-110).

Die Änderung der anthropometrischen Messungen zu Woche 72 / Jahr 1 gegenüber Baseline unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC wurde unter Verwendung eines

ANCOVA-Modells analysiert (siehe Tabelle 4-111). Dabei wurde ein numerischer Vorteil im mittleren z-Score der Stehhöhe unter der Behandlung mit Elosulfase alfa beobachtet, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (LSM 0,2; 95 % KI [-0,1; 0,5]; $p = 0,2199$). Bezüglich des mittleren z-Scores des Körpergewichts wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet (LSM -0,1; 95 % KI [-0,3; 0,1]; $p = 0,2259$). Die SMD beträgt 0,2957 (95 % KI [-0,1579; 0,7493]) für die Änderung der Stehhöhe, bzw. -0,2236 (95 % KI [-0,6592; 0,2119]) für die Änderung des Körpergewichts. Zu Woche 120 / Jahr 2 wurde aufgrund der geringen Patientenzahl ($n < 16$) mit Daten zu Jahr 2 der MOR-001 Gruppe keine ANCOVA-Analyse durchgeführt (siehe Tabelle Tabelle 4-110).

Insgesamt wurde kein signifikanter Unterschied in der Änderung der anthropometrischen Messungen zwischen der Behandlung mit Elosulfase alfa und BSC beobachtet (siehe Tabelle 4-110, Tabelle 4-111).

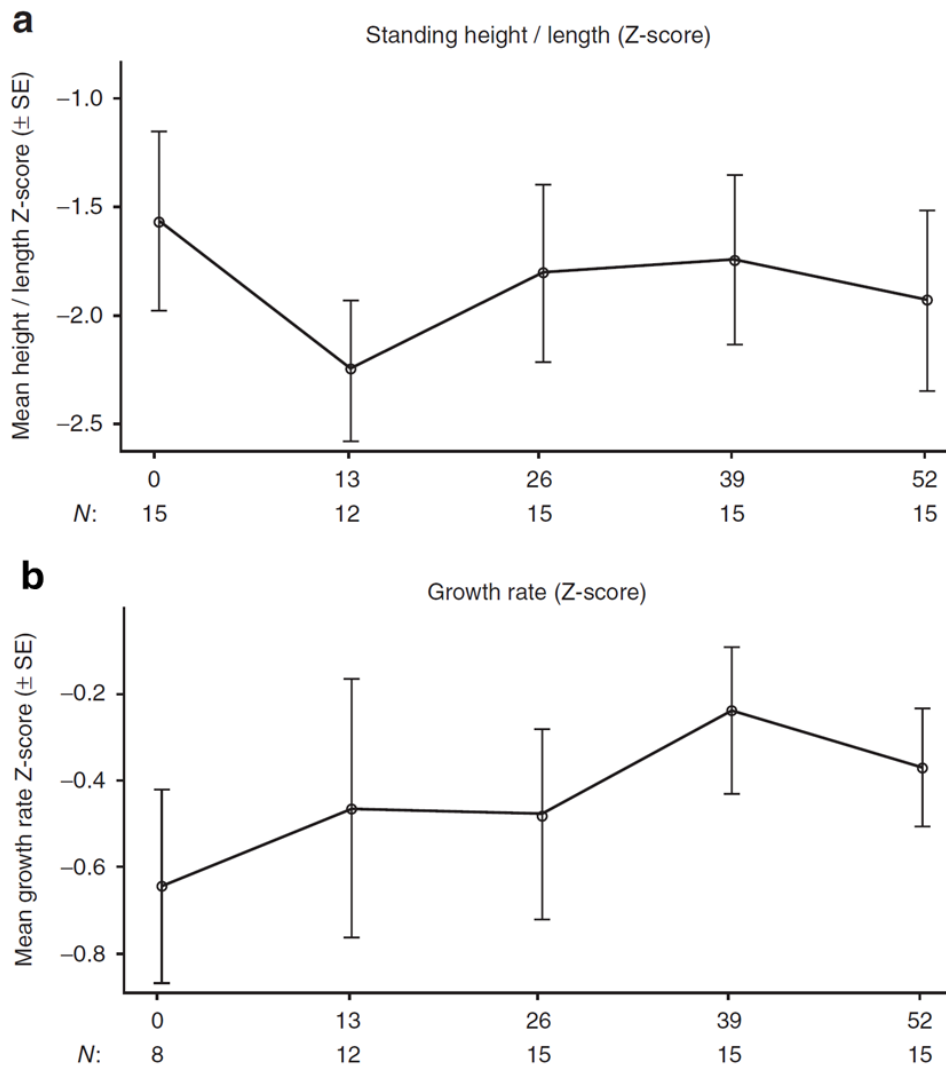
MOR-007 vs. MOR-001**Deskriptive Statistik**

Abbildung 4-16: Mittlere normalisierte Stehhöhe/Körperlänge (a) (z-Score) und mittlere Wachstumsrate pro Jahr (b) (z-Score) bis Woche 52 (ITT-Population MOR-007)

^a Bei Patienten im Alter von < 2 Jahren (N = 3) wurde die Körperlänge, statt der Stehhöhe gemessen.

^b Die Berechnung zu Baseline basiert auf Beobachtungen bis zu 2 Jahren vor dem Studieneintritt.

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; SE = Standard Error

Quelle: Jones *et al.* 2015 [32]

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Stehhöhe normalisiert (z-Score) (Änderung von Baseline bis Woche 52, deskriptive Statistik) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 vs. MOR-001 Patienten 2 – 5 Jahre)

MOR-007 vs. MOR-001	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD)	Woche 52^a Anzahl n Mittelwert (SD)
MOR-001, Patienten 2 – 5 Jahre (N = 25)	24 -2,2 (1,3)	25 -3,0 (1,2)
MOR-007, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 -2,0 (1,5)	12 -2,2 (1,7)

^a Für die Patienten der Studie MOR-001 wurde der z-Score aufgrund von Varianzen in des 1-Jahres-Follow-up auf den Zeitpunkt 365 Tage post-Baseline interpoliert.

Abkürzungen: SD = Standardabweichung

Quelle: Jones *et al.* 2015 [32]

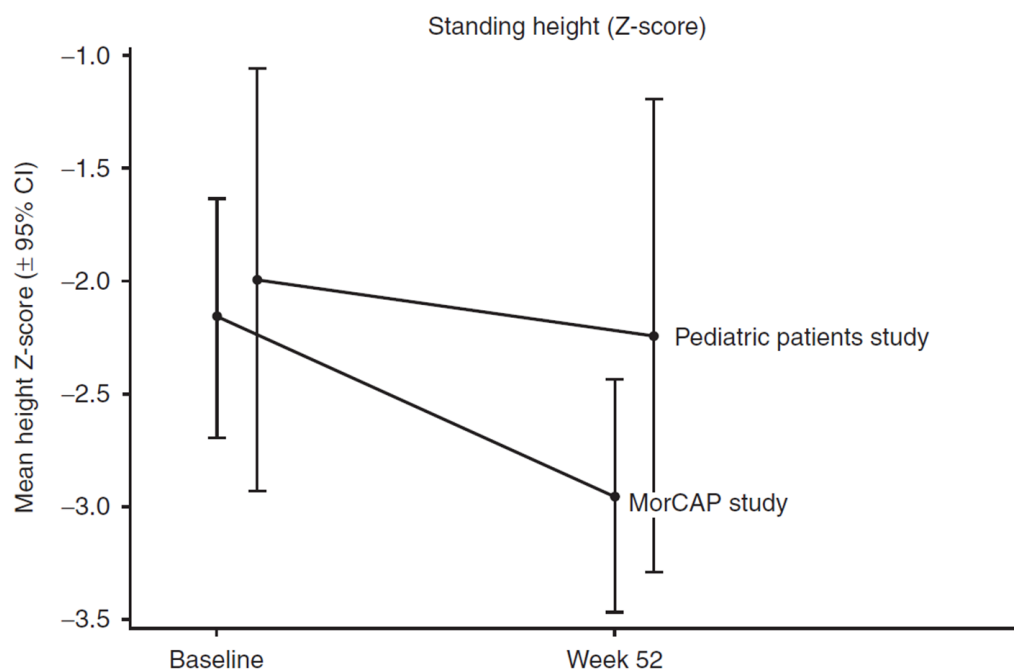


Abbildung 4-17: Normalisierte Stehhöhe (z-Score) zu Baseline und zu Woche 52 bei behandelten Patienten der MOR-007 Studie im Alter von ≥ 2 Jahren im Vergleich zu unbehandelten Patienten der MOR-001 Studie im Alter von 2 – 5 Jahren.

Einer der 25 Patienten aus der Studie MOR-001 wurde in Woche 52 nicht untersucht und aus dieser Analyse ausgeschlossen. Insgesamt gingen n = 24 Patienten aus Studie MOR-001 und n = 12 Patienten aus Studie MOR-007 („Pediatric patients study“) in die Analyse ein.

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; MorCAP = MOR-001, Morquio A Programm zur klinischen Bewertung (Morquio A Clinical Assessment Program)

Quelle: Jones *et al.* 2015 [32]

Abbildung 4-16 aus der Publikation von Jones *et al.* (2015) zeigt, dass die für MPS IVA typische Wachstumsverminderung auch schon bei jüngeren Patienten beobachtet werden kann [32]. Zu Baseline haben die Patienten der MOR-007 Studie einen mittleren z-Score der Stehhöhe/Körperlänge (SD) von -1,6 (1,6) im Vergleich zur Normalbevölkerung. Nach einem Jahr Behandlung wurde der mittlere z-Score (SD) nur leicht auf -1,9 (1,6) vermindert. Zusätzlich wurden die z-Scores der Wachstumsrate numerisch verbessert, was auf eine annähernd normale Wachstumsrate unter der Behandlung hindeutet (siehe Abbildung 4-16) [32].

Zusätzlich verglichen Jones *et al.* (2015) die Stehhöhe von Patienten ≥ 2 Jahren unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW mit den unbehandelten Patienten der MOR-001 Studie zwischen 2 und 5 Jahren [32]. Zu Baseline war der mittlere z-Score (SD) der Stehhöhe der Patienten der MOR-007 (-2,0 [1,5]) und die Patienten der MOR-001 Studie (-2,2 [1,3]) vergleichbar [32]. Zu Woche 52 hat sich der mittlere z-Score (SD) der Patienten der MOR-007 Studie nur leicht verschlechtert auf -2,2 (1,7), während sich die Patienten der MOR-001 Studie deutlich auf einen mittleren z-Score (SD) von -3,0 (1,2) verschlechtern (siehe Tabelle 4-112) [32]. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der Patienten unter 5 Jahren unter Behandlung mit Elosulfase alfa stabil gehalten wird, während die Patienten ohne Behandlung im Verlauf weiter von der Normalbevölkerung abweichen (siehe Abbildung 4-17) [32].

4.3.2.3.1.4.2 Deskriptive Langzeitdaten**MOR-005****Stehhöhe**

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Stehhöhe in Zentimetern (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population, jüngere Patienten)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 24 (MOR-005 Woche 0)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 102,6 (17,03) 99,0 (86,3; 165,0)	28 103,0 (17,01) 99,1 (86,0; 165,0)	27 0,7 (1,51) 0,4 (-2,2; 4,5)	27 0,7 (1,56) 0,5 (-2,2; 4,5)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 101,3 (13,06) 98,8 (82,7; 141,4)	57 102,7 (12,96) 99,9 (84,8; 141,6)	56 1,2 (1,51) 1,3 (-3,3; 4,1)	56 1,2 (1,52) 1,3 (-3,1; 4,4)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 100,9 (13,94) 97,8 (86,3; 133,0)	19 101,3 (13,54) 98,0 (86,5; 133,0)	18 0,9 (1,49) 0,8 (-2,2; 3,7)	18 0,9 (1,55) 0,7 (-2,2; 4,0)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 100,1 (12,10) 97,3 (82,7; 141,4)	44 101,8 (11,94) 99,7 (84,8; 141,6)	43 1,6 (1,35) 1,7 (-1,3; 4,1)	43 1,6 (1,37) 1,6 (-1,2; 4,4)
Woche 48 (MOR-005 Woche 24)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 102,6 (17,03) 99,0 (86,3; 165,0)	25 104,0 (17,50) 99,9 (85,5; 165,0)	24 1,3 (2,11) 1,6 (-3,1; 5,5)	24 1,4 (2,21) 1,6 (-3,0; 6,3)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 101,3 (13,06) 98,8 (82,7; 141,4)	52 104,3 (12,89) 101,1 (85,5; 142,1)	51 2,2 (1,97) 2,4 (-2,5; 6,9)	51 2,3 (2,08) 2,4 (-2,4; 7,6)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 100,9 (13,94) 97,8 (86,3; 133,0)	16 102,8 (13,84) 100,5 (87,0; 133,9)	15 2,3 (1,68) 2,0 (-1,2; 5,5)	15 2,4 (1,80) 2,1 (-0,9; 6,3)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 100,1 (12,10) 97,3 (82,7; 141,4)	43 103,1 (11,64) 100,8 (85,5; 142,1)	42 2,6 (1,88) 2,6 (-1,7; 6,9)	42 2,7 (2,00) 2,6 (-1,9; 7,6)
Woche 72 (MOR-005 Woche 48)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 102,6 (17,03) 99,0 (86,3; 165,0)	28 104,2 (16,73) 100,4 (85,8; 165,0)	27 2,4 (2,29) 2,5 (-2,0; 7,5)	27 2,4 (2,40) 2,3 (-1,9; 7,7)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 101,3 (13,06) 98,8 (82,7; 141,4)	51 104,4 (12,95) 101,1 (85,1; 142,7)	50 2,2 (2,80) 2,0 (-8,3; 7,4)	50 2,2 (2,94) 2,0 (-8,7; 8,6)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 100,9 (13,94) 97,8 (86,3; 133,0)	18 103,3 (13,57) 99,6 (89,0; 135,5)	17 3,5 (1,91) 3,0 (0,4; 7,5)	17 3,6 (2,06) 3,0 (0,4; 7,7)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 100,1 (12,10) 97,3 (82,7; 141,4)	41 103,9 (11,41) 101,1 (85,1; 142,7)	40 2,9 (2,23) 2,7 (-0,5; 7,4)	40 3,0 (2,36) 2,9 (-0,5; 8,6)
Woche 96 (MOR-005 Woche 72)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 102,6 (17,03) 99,0 (86,3; 165,0)	26 104,8 (17,49) 99,2 (88,1; 165,1)	25 3,0 (2,39) 3,1 (-0,8; 7,6)	25 3,0 (2,46) 3,2 (-0,9; 7,4)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 101,3 (13,06) 98,8 (82,7; 141,4)	48 104,9 (13,12) 101,2 (86,5; 141,4)	47 2,9 (2,82) 2,8 (-7,3; 10,0)	47 3,0 (2,96) 2,6 (-7,6; 9,9)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 100,9 (13,94) 97,8 (86,3; 133,0)	17 104,0 (14,33) 96,3 (91,3; 137,6)	16 4,4 (1,61) 4,0 (2,3; 7,6)	16 4,4 (1,73) 3,7 (2,5; 7,4)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 100,1 (12,10) 97,3 (82,7; 141,4)	39 104,3 (11,49) 101,3 (86,5; 141,4)	38 3,6 (2,34) 3,6 (-1,0; 10,0)	38 3,7 (2,47) 3,6 (-1,0; 9,9)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 120 (MOR-005 Woche 96)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 102,6 (17,03) 99,0 (86,3; 165,0)	25 105,0 (17,94) 99,3 (85,4; 165,1)	24 3,2 (2,79) 4,0 (-2,3; 7,4)	24 3,2 (2,92) 4,2 (-2,2; 8,4)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 101,3 (13,06) 98,8 (82,7; 141,4)	50 105,6 (13,09) 102,0 (86,8; 145,2)	49 3,2 (3,37) 3,3 (-7,5; 11,0)	49 3,2 (3,45) 3,2 (-7,9; 10,9)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 100,9 (13,94) 97,8 (86,3; 133,0)	17 104,2 (14,36) 96,5 (88,8; 138,5)	16 4,8 (1,52) 4,5 (1,8; 7,4)	16 4,9 (1,74) 4,4 (2,0; 8,4)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 100,1 (12,10) 97,3 (82,7; 141,4)	40 105,4 (11,67) 102,0 (86,8; 145,2)	39 4,3 (2,65) 4,3 (-0,3; 11,0)	39 4,3 (2,73) 4,4 (-0,3; 10,9)
Woche 144 (MOR-005 Woche 120)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 102,6 (17,03) 99,0 (86,3; 165,0)	15 110,8 (20,49) 104,1 (90,8; 164,1)	15 4,1 (3,30) 5,4 (-1,4; 9,0)	15 4,0 (3,27) 4,5 (-1,4; 9,2)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 101,3 (13,06) 98,8 (82,7; 141,4)	28 104,2 (13,32) 100,4 (86,5; 141,0)	28 3,7 (3,69) 3,5 (-3,7; 11,8)	28 3,8 (3,99) 3,6 (-3,5; 14,2)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 100,9 (13,94) 97,8 (86,3; 133,0)	10 110,0 (16,36) 105,5 (93,0; 139,0)	10 5,6 (1,81) 5,8 (2,9; 9,0)	10 5,4 (1,95) 4,8 (3,1; 9,2)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 100,1 (12,10) 97,3 (82,7; 141,4)	22 103,3 (11,69) 99,4 (86,5; 134,2)	22 4,7 (3,36) 5,2 (-1,5; 11,8)	22 4,9 (3,73) 5,1 (-1,5; 14,2)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 168 (MOR-005 Woche 144)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 102,6 (17,03) 99,0 (86,3; 165,0)	11 110,0 (21,74) 103,6 (90,8; 164,3)	11 3,7 (4,82) 3,9 (-2,7; 12,0)	11 3,8 (4,93) 3,9 (-2,6; 12,2)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 101,3 (13,06) 98,8 (82,7; 141,4)	17 105,4 (15,31) 98,1 (86,8; 141,1)	17 3,7 (4,03) 2,6 (-1,0; 12,8)	17 4,0 (4,48) 2,5 (-1,0; 15,5)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 100,9 (13,94) 97,8 (86,3; 133,0)	5 108,8 (17,03) 104,2 (94,3; 137,4)	5 7,3 (3,03) 6,4 (3,9; 12,0)	5 7,4 (3,41) 6,5 (3,9; 12,2)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 100,1 (12,10) 97,3 (82,7; 141,4)	13 100,4 (9,48) 97,8 (86,8; 121,4)	13 4,7 (4,13) 4,2 (-1,0; 12,8)	13 5,0 (4,61) 4,3 (-1,0; 15,5)
Woche 192 (MOR-005 Woche 168)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 102,6 (17,03) 99,0 (86,3; 165,0)	4 101,7 (5,40) 102,2 (94,8; 107,6)	4 4,5 (5,12) 5,9 (-2,3; 8,6)	4 4,9 (5,49) 6,0 (-2,2; 9,8)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 101,3 (13,06) 98,8 (82,7; 141,4)	5 99,5 (3,54) 100,0 (94,2; 103,1)	5 3,7 (4,88) 4,3 (-2,9; 10,1)	5 4,0 (5,25) 4,3 (-2,8; 11,2)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 100,9 (13,94) 97,8 (86,3; 133,0)	2 99,2 (6,33) 99,2 (94,8; 103,7)	2 5,9 (3,57) 5,9 (3,4; 8,5)	2 6,6 (4,53) 6,6 (3,4; 9,8)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 100,1 (12,10) 97,3 (82,7; 141,4)	4 98,8 (3,72) 99,0 (94,2; 103,1)	4 5,3 (3,70) 5,0 (1,2; 10,1)	4 5,8 (4,17) 5,2 (1,3; 11,2)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 216 (MOR-005 Woche 192)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 102,6 (17,03) 99,0 (86,3; 165,0)	3 100,8 (6,93) 100,0 (94,3; 108,1)	3 4,7 (6,66) 8,0 (-3,0; 9,1)	3 5,1 (6,98) 9,1 (-2,9; 9,2)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 101,3 (13,06) 98,8 (82,7; 141,4)	4 88,5 (22,06) 98,3 (55,5; 101,9)	4 -5,0 (21,79) 4,5 (-37,5; 8,5)	4 -5,3 (23,48) 4,8 (-40,3; 9,5)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 100,9 (13,94) 97,8 (86,3; 133,0)	1 94,3 (n.a.) 94,3 (94,3; 94,3)	1 8,0 (n.a.) 8,0 (8,0; 8,0)	1 9,2 (n.a.) 9,2 (9,2; 9,2)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 100,1 (12,10) 97,3 (82,7; 141,4)	4 88,5 (22,06) 98,3 (55,5; 101,9)	4 -5,0 (21,79) 4,5 (-37,5; 8,5)	4 -5,3 (23,48) 4,8 (-40,3; 9,5)
Woche 240 (MOR-005 Woche 216)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 102,6 (17,03) 99,0 (86,3; 165,0)	1 95,4 (n.a.) 95,4 (95,4; 95,4)	1 9,1 (n.a.) 9,1 (9,1; 9,1)	1 10,5 (n.a.) 10,5 (10,5; 10,5)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 101,3 (13,06) 98,8 (82,7; 141,4)	3 100,3 (1,24) 99,6 (99,5; 101,7)	3 6,6 (3,45) 7,3 (2,9; 9,7)	3 7,2 (3,97) 7,9 (2,9; 10,8)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 100,9 (13,94) 97,8 (86,3; 133,0)	1 95,4 (n.a.) 95,4 (95,4; 95,4)	1 9,1 (n.a.) 9,1 (9,1; 9,1)	1 10,5 (n.a.) 10,5 (10,5; 10,5)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 100,1 (12,10) 97,3 (82,7; 141,4)	3 100,3 (1,24) 99,6 (99,5; 101,7)	3 6,6 (3,45) 7,3 (2,9; 9,7)	3 7,2 (3,97) 7,9 (2,9; 10,8)
Jüngere Patienten sind definiert als männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre. Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; Min = Minimum; Max = Maximum; n.a. = nicht verfügbar; PBO = Placebo; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.2.5.19, 14.2.5.20 [45]				

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Stehhöhe normalisiert (z-Score) (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population, jüngere Patienten)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 24 (MOR-005 Woche 0)			
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 -6,4 (2,84) -5,7 (-11,4; -1,7)	28 -6,4 (2,61) -6,0 (-11,6; -1,7)	27 -0,1 (0,36) -0,1 (-0,9; 0,7)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 -6,4 (2,55) -6,5 (-11,0; -2,1)	57 -6,4 (2,53) -6,5 (-11,2; -2,1)	56 0,0 (0,27) -0,1 (-0,6; 0,8)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 -4,9 (1,49) -5,1 (-7,2; -2,2)	19 -5,3 (1,45) -5,6 (-7,5; -2,4)	18 -0,3 (0,36) -0,3 (-0,9; 0,4)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 -5,6 (2,07) -5,6 (-10,9; -2,1)	44 -5,7 (2,04) -5,7 (-10,7; -2,1)	43 0,0 (0,29) -0,1 (-0,6; 0,8)
Woche 48 (MOR-005 Woche 24)			
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 -6,4 (2,84) -5,7 (-11,4; -1,7)	25 -6,6 (2,73) -6,3 (-11,7; -1,7)	24 -0,2 (0,46) -0,2 (-1,4; 0,5)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 -6,4 (2,55) -6,5 (-11,0; -2,1)	52 -6,2 (2,34) -5,9 (-10,9; -2,1)	51 -0,1 (0,46) -0,1 (-1,4; 0,8)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 -4,9 (1,49) -5,1 (-7,2; -2,2)	16 -5,3 (1,46) -5,5 (-7,7; -2,6)	15 -0,3 (0,52) -0,3 (-1,4; 0,4)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 -5,6 (2,07) -5,6 (-10,9; -2,1)	43 -5,8 (1,99) -5,7 (-10,8; -2,1)	42 -0,2 (0,48) -0,2 (-1,4; 0,8)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 72 (MOR-005 Woche 48)			
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 -6,4 (2,84) -5,7 (-11,4; -1,7)	28 -6,7 (2,62) -6,5 (-11,6; -1,7)	27 -0,3 (0,52) -0,2 (-1,5; 0,5)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 -6,4 (2,55) -6,5 (-11,0; -2,1)	51 -6,5 (2,37) -6,1 (-12,0; -2,3)	50 -0,3 (0,67) -0,3 (-2,0; 1,2)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 -4,9 (1,49) -5,1 (-7,2; -2,2)	18 -5,5 (1,50) -6,0 (-7,7; -2,5)	17 -0,5 (0,53) -0,5 (-1,5; 0,5)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 -5,6 (2,07) -5,6 (-10,9; -2,1)	41 -5,9 (1,85) -5,8 (-10,4; -2,3)	40 -0,4 (0,71) -0,4 (-2,0; 1,2)
Woche 96 (MOR-005 Woche 72)			
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 -6,4 (2,84) -5,7 (-11,4; -1,7)	26 -6,8 (2,56) -6,4 (-11,3; -1,6)	25 -0,4 (0,69) -0,4 (-1,8; 0,7)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 -6,4 (2,55) -6,5 (-11,0; -2,1)	48 -6,6 (2,32) -6,2 (-11,9; -2,3)	47 -0,5 (0,79) -0,4 (-2,2; 1,3)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 -4,9 (1,49) -5,1 (-7,2; -2,2)	17 -5,6 (1,40) -6,2 (-7,8; -3,1)	16 -0,7 (0,71) -0,7 (-1,8; 0,7)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 -5,6 (2,07) -5,6 (-10,9; -2,1)	39 -6,1 (1,90) -6,0 (-10,5; -2,3)	38 -0,6 (0,82) -0,7 (-2,2; 1,3)
Woche 120 (MOR-005 Woche 96)			
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 -6,4 (2,84) -5,7 (-11,4; -1,7)	25 -6,8 (2,49) -6,5 (-11,7; -1,6)	24 -0,6 (0,82) -0,4 (-2,6; 0,9)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 -6,4 (2,55) -6,5 (-11,0; -2,1)	50 -6,8 (2,32) -6,5 (-11,9; -2,5)	49 -0,6 (0,94) -0,5 (-2,4; 1,1)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 -4,9 (1,49) -5,1 (-7,2; -2,2)	17 -5,9 (1,34) -6,2 (-7,5; -3,3)	16 -0,9 (0,82) -0,8 (-2,6; 0,9)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 -5,6 (2,07) -5,6 (-10,9; -2,1)	40 -6,2 (1,88) -6,2 (-10,3; -2,5)	39 -0,7 (1,01) -0,8 (-2,4; 1,1)
Woche 144 (MOR-005 Woche 120)			
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 -6,4 (2,84) -5,7 (-11,4; -1,7)	15 -6,4 (2,57) -6,3 (-10,9; -1,8)	15 -0,6 (0,99) -0,7 (-2,1; 1,3)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 -6,4 (2,55) -6,5 (-11,0; -2,1)	28 -7,1 (2,26) -6,8 (-11,0; -2,6)	28 -0,5 (1,19) -0,3 (-2,8; 1,4)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 -4,9 (1,49) -5,1 (-7,2; -2,2)	10 -5,6 (1,31) -6,0 (-7,2; -3,5)	10 -1,0 (0,89) -1,0 (-2,1; 1,0)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 -5,6 (2,07) -5,6 (-10,9; -2,1)	22 -6,7 (1,93) -6,5 (-10,4; -2,6)	22 -0,7 (1,30) -0,6 (-2,8; 1,4)
Woche 168 (MOR-005 Woche 144)			
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 -6,4 (2,84) -5,7 (-11,4; -1,7)	11 -7,1 (2,93) -7,0 (-10,9; -1,8)	11 -0,5 (0,99) -0,3 (-2,2; 1,5)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 -6,4 (2,55) -6,5 (-11,0; -2,1)	17 -7,5 (1,98) -7,8 (-10,5; -3,4)	17 -0,6 (1,36) 0,0 (-2,5; 1,8)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 -4,9 (1,49) -5,1 (-7,2; -2,2)	5 -5,5 (1,50) -6,1 (-7,0; -3,3)	5 -1,4 (0,51) -1,1 (-2,2; -1,0)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 -5,6 (2,07) -5,6 (-10,9; -2,1)	13 -7,7 (1,53) -7,8 (-10,5; -4,4)	13 -0,8 (1,51) -0,4 (-2,5; 1,8)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 192 (MOR-005 Woche 168)			
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 -6,4 (2,84) -5,7 (-11,4; -1,7)	4 -8,1 (1,56) -7,8 (-10,2; -6,8)	4 -0,4 (1,40) -0,7 (-1,7; 1,5)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 -6,4 (2,55) -6,5 (-11,0; -2,1)	5 -8,7 (1,79) -9,3 (-10,5; -6,3)	5 -1,0 (1,48) -0,4 (-2,8; 0,4)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 -4,9 (1,49) -5,1 (-7,2; -2,2)	2 -6,9 (0,23) -6,9 (-7,1; -6,8)	2 -1,5 (0,37) -1,5 (-1,7; -1,2)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 -5,6 (2,07) -5,6 (-10,9; -2,1)	4 -8,4 (1,88) -8,3 (-10,5; -6,3)	4 -1,2 (1,65) -1,2 (-2,8; 0,4)
Woche 216 (MOR-005 Woche 192)			
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 -6,4 (2,84) -5,7 (-11,4; -1,7)	3 -8,7 (1,50) -8,4 (-10,3; -7,4)	3 -0,3 (1,76) -0,4 (-2,0; 1,5)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 -6,4 (2,55) -6,5 (-11,0; -2,1)	4 -9,9 (4,25) -8,6 (-16,1; -6,5)	4 -2,8 (2,00) -2,8 (-5,2; -0,3)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 -4,9 (1,49) -5,1 (-7,2; -2,2)	1 -7,4 (n.a.) -7,4 (-7,4; -7,4)	1 -2,0 (n.a.) -2,0 (-2,0; -2,0)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 -5,6 (2,07) -5,6 (-10,9; -2,1)	4 -9,9 (4,25) -8,6 (-16,1; -6,5)	4 -2,8 (2,00) -2,8 (-5,2; -0,3)
Woche 240 (MOR-005 Woche 216)			
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 -6,4 (2,84) -5,7 (-11,4; -1,7)	1 -7,2 (n.a.) -7,2 (-7,2; -7,2)	1 -1,8 (n.a.) -1,8 (-1,8; -1,8)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	56 -6,4 (2,55) -6,5 (-11,0; -2,1)	3 -7,8 (1,58) -7,5 (-9,5; -6,3)	3 -1,8 (1,53) -2,6 (-2,8; -0,1)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 -4,9 (1,49) -5,1 (-7,2; -2,2)	1 -7,2 (n.a.) -7,2 (-7,2; -7,2)	1 -1,8 (n.a.) -1,8 (-1,8; -1,8)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	43 -5,6 (2,07) -5,6 (-10,9; -2,1)	3 -7,8 (1,58) -7,5 (-9,5; -6,3)	3 -1,8 (1,53) -2,6 (-2,8; -0,1)
Jüngere Patienten sind definiert als männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre. Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; Min = Minimum; Max = Maximum; n.a. = nicht verfügbar; PBO = Placebo; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.2.5.9, 14.2.5.11 [45]			

Körpergewicht

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Körpergewicht in Kilogramm (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population, jüngere Patienten)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 24 (MOR-005 Woche 0)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 23,1 (9,29) 22,5 (12,6; 56,0)	29 24,2 (10,59) 22,3 (12,5; 62,4)	28 1,4 (1,88) 0,9 (-0,6; 7,1)	28 5,4 (6,09) 4,2 (-2,6; 20,2)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	58 22,9 (10,46) 19,1 (12,0; 68,5)	58 23,5 (10,10) 20,0 (12,6; 70,0)	58 0,7 (1,73) 0,8 (-8,4; 3,5)	58 4,0 (5,37) 4,2 (-16,7; 16,1)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 20,1 (7,42) 18,5 (12,6; 41,5)	19 21,3 (8,79) 19,3 (12,5; 48,6)	18 1,5 (1,86) 1,0 (-0,3; 7,1)	18 6,2 (6,72) 4,7 (-2,3; 20,2)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 20,3 (8,38) 16,7 (12,0; 51,4)	44 21,0 (7,76) 17,5 (12,6; 43,0)	44 0,7 (1,96) 0,9 (-8,4; 3,5)	44 4,7 (5,88) 5,5 (-16,7; 16,1)
Woche 48 (MOR-005 Woche 24)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 23,1 (9,29) 22,5 (12,6; 56,0)	27 25,4 (11,51) 22,5 (13,5; 65,1)	26 2,4 (2,68) 1,9 (-0,8; 10,7)	26 9,7 (7,59) 10,4 (-3,6; 25,8)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	58 22,9 (10,46) 19,1 (12,0; 68,5)	54 24,0 (10,44) 19,7 (13,2; 69,9)	54 1,3 (2,17) 1,5 (-9,1; 6,5)	54 7,4 (7,47) 7,6 (-24,9; 21,9)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 20,1 (7,42) 18,5 (12,6; 41,5)	17 22,5 (9,95) 19,0 (13,5; 52,2)	16 2,7 (2,55) 2,3 (0,1; 10,7)	16 12,1 (6,71) 11,7 (0,7; 25,8)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 20,3 (8,38) 16,7 (12,0; 51,4)	44 21,7 (7,84) 18,9 (13,2; 45,2)	44 1,4 (2,38) 1,5 (-9,1; 6,5)	44 8,4 (7,87) 10,1 (-24,9; 21,9)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 72 (MOR-005 Woche 48)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 23,1 (9,29) 22,5 (12,6; 56,0)	28 25,8 (11,05) 23,8 (13,7; 64,2)	27 3,0 (2,48) 2,6 (0,0; 10,1)	27 12,8 (8,14) 13,8 (0,0; 29,3)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	58 22,9 (10,46) 19,1 (12,0; 68,5)	55 24,3 (10,66) 20,0 (13,6; 72,0)	55 1,6 (2,09) 1,8 (-8,4; 7,3)	55 8,4 (7,92) 9,6 (-23,0; 22,3)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 20,1 (7,42) 18,5 (12,6; 41,5)	18 23,0 (9,44) 20,7 (13,7; 51,6)	17 3,3 (2,50) 2,7 (0,7; 10,1)	17 15,7 (7,83) 16,1 (4,7; 29,3)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 20,3 (8,38) 16,7 (12,0; 51,4)	44 22,0 (8,11) 18,9 (13,6; 51,8)	44 1,7 (2,19) 1,9 (-8,4; 7,3)	44 9,8 (7,99) 11,2 (-23,0; 22,3)
Woche 96 (MOR-005 Woche 72)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 23,1 (9,29) 22,5 (12,6; 56,0)	26 26,3 (10,95) 23,4 (13,6; 60,9)	25 3,5 (2,92) 3,5 (-1,5; 11,2)	25 15,8 (11,85) 12,7 (-6,0; 40,2)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	58 22,9 (10,46) 19,1 (12,0; 68,5)	52 25,2 (11,01) 20,9 (13,6; 71,0)	52 2,1 (2,07) 2,2 (-3,4; 9,1)	52 11,0 (9,10) 10,8 (-9,3; 27,9)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 20,1 (7,42) 18,5 (12,6; 41,5)	17 24,0 (9,88) 22,4 (13,6; 52,7)	16 4,3 (2,98) 4,0 (0,5; 11,2)	16 20,4 (10,81) 23,7 (3,8; 40,2)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 20,3 (8,38) 16,7 (12,0; 51,4)	41 22,9 (8,78) 20,0 (13,6; 55,3)	41 2,4 (2,12) 2,5 (-3,4; 9,1)	41 13,3 (8,76) 13,9 (-9,3; 27,9)
Woche 120 (MOR-005 Woche 96)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 23,1 (9,29) 22,5 (12,6; 56,0)	27 27,0 (10,58) 24,3 (14,5; 59,1)	26 4,4 (3,15) 3,9 (-0,7; 12,9)	26 20,5 (13,88) 18,9 (-2,8; 47,1)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	58 22,9 (10,46) 19,1 (12,0; 68,5)	53 25,6 (11,22) 21,5 (14,2; 71,5)	53 2,8 (2,49) 2,8 (-2,5; 11,4)	53 14,7 (11,07) 13,8 (-6,6; 36,4)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 20,1 (7,42) 18,5 (12,6; 41,5)	18 24,9 (9,81) 23,3 (14,5; 54,4)	17 5,3 (3,24) 5,0 (1,4; 12,9)	17 26,4 (12,50) 27,7 (9,3; 47,1)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 20,3 (8,38) 16,7 (12,0; 51,4)	43 23,4 (8,95) 21,1 (14,2; 58,3)	43 3,2 (2,45) 3,0 (-2,5; 11,4)	43 17,3 (10,44) 17,1 (-6,6; 36,4)
Woche 144 (MOR-005 Woche 120)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 23,1 (9,29) 22,5 (12,6; 56,0)	16 29,6 (12,23) 26,4 (14,3; 60,5)	16 5,5 (3,40) 4,8 (-0,6; 13,4)	16 25,5 (16,81) 22,8 (-2,7; 55,0)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	58 22,9 (10,46) 19,1 (12,0; 68,5)	31 25,7 (11,83) 21,9 (14,4; 72,6)	31 3,4 (2,89) 3,0 (-1,0; 14,6)	31 17,6 (12,67) 17,6 (-2,6; 44,5)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 20,1 (7,42) 18,5 (12,6; 41,5)	11 27,9 (10,87) 23,3 (14,3; 54,9)	11 6,6 (3,30) 6,5 (1,2; 13,4)	11 32,2 (15,15) 32,3 (9,2; 55,0)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 20,3 (8,38) 16,7 (12,0; 51,4)	24 23,0 (8,23) 21,1 (14,4; 47,4)	24 4,0 (2,91) 3,7 (-1,0; 14,6)	24 21,7 (11,27) 21,0 (-2,6; 44,5)
Woche 168 (MOR-005 Woche 144)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 23,1 (9,29) 22,5 (12,6; 56,0)	12 28,4 (11,09) 26,8 (15,8; 59,8)	12 4,0 (2,91) 3,6 (0,1; 9,5)	12 20,8 (19,96) 14,6 (0,5; 62,9)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	58 22,9 (10,46) 19,1 (12,0; 68,5)	17 30,1 (14,93) 22,6 (16,4; 73,6)	17 4,2 (2,55) 4,3 (-0,1; 9,9)	17 19,9 (13,83) 17,6 (-0,5; 49,0)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 20,1 (7,42) 18,5 (12,6; 41,5)	6 24,7 (6,94) 23,3 (15,8; 36,9)	6 5,5 (2,92) 4,3 (2,7; 9,5)	6 32,5 (21,51) 23,6 (10,8; 62,9)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 20,3 (8,38) 16,7 (12,0; 51,4)	13 24,9 (7,46) 22,3 (16,4; 43,7)	13 4,2 (1,84) 4,3 (1,4; 7,1)	13 23,5 (12,86) 23,9 (4,0; 49,0)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 192 (MOR-005 Woche 168)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 23,1 (9,29) 22,5 (12,6; 56,0)	4 23,8 (6,35) 25,0 (15,2; 30,1)	4 3,9 (2,40) 3,3 (2,0; 7,1)	4 19,6 (9,72) 19,6 (8,2; 30,9)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	58 22,9 (10,46) 19,1 (12,0; 68,5)	5 24,0 (3,02) 23,0 (20,8; 27,3)	5 4,7 (2,24) 3,8 (2,0; 7,4)	5 25,7 (13,18) 22,4 (8,0; 40,2)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 20,1 (7,42) 18,5 (12,6; 41,5)	2 19,3 (5,80) 19,3 (15,2; 23,4)	2 3,3 (1,63) 3,3 (2,1; 4,4)	2 19,6 (5,04) 19,6 (16,0; 23,2)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 20,3 (8,38) 16,7 (12,0; 51,4)	4 23,2 (2,88) 22,4 (20,8; 27,3)	4 5,4 (1,91) 5,2 (3,7; 7,4)	4 30,1 (10,07) 29,8 (20,6; 40,2)
Woche 216 (MOR-005 Woche 192)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 23,1 (9,29) 22,5 (12,6; 56,0)	3 24,4 (7,69) 26,1 (16,0; 31,1)	3 4,2 (3,44) 2,9 (1,6; 8,1)	3 21,3 (14,36) 22,1 (6,5; 35,2)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	58 22,9 (10,46) 19,1 (12,0; 68,5)	4 24,3 (2,38) 23,5 (22,4; 27,6)	4 6,4 (1,62) 6,6 (4,7; 7,9)	4 36,2 (9,50) 35,2 (26,1; 48,2)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 20,1 (7,42) 18,5 (12,6; 41,5)	1 16,0 (n.a.) 16,0 (16,0; 16,0)	1 2,9 (n.a.) 2,9 (2,9; 2,9)	1 22,1 (n.a.) 22,1 (22,1; 22,1)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 20,3 (8,38) 16,7 (12,0; 51,4)	4 24,3 (2,38) 23,5 (22,4; 27,6)	4 6,4 (1,62) 6,6 (4,7; 7,9)	4 36,2 (9,50) 35,2 (26,1; 48,2)
Woche 240 (MOR-005 Woche 216)				
MOR-005 PBO-QW, ITT (N = 29)	28 23,1 (9,29) 22,5 (12,6; 56,0)	1 16,2 (n.a.) 16,2 (16,2; 16,2)	1 3,1 (n.a.) 3,1 (3,1; 3,1)	1 23,7 (n.a.) 23,7 (23,7; 23,7)
MOR-005 QW-QW, ITT (N = 58)	58 22,9 (10,46) 19,1 (12,0; 68,5)	3 25,7 (2,01) 25,5 (23,8; 27,8)	3 7,9 (1,15) 7,9 (6,8; 9,1)	3 45,1 (9,03) 40,0 (39,7; 55,5)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
MOR-005 PBO-QW, jüngere Patienten (N = 19)	18 20,1 (7,42) 18,5 (12,6; 41,5)	1 16,2 (n.a.) 16,2 (16,2; 16,2)	1 3,1 (n.a.) 3,1 (3,1; 3,1)	1 23,7 (n.a.) 23,7 (23,7; 23,7)
MOR-005 QW-QW, jüngere Patienten (N = 44)	44 20,3 (8,38) 16,7 (12,0; 51,4)	3 25,7 (2,01) 25,5 (23,8; 27,8)	3 7,9 (1,15) 7,9 (6,8; 9,1)	3 45,1 (9,03) 40,0 (39,7; 55,5)
Jüngere Patienten sind definiert als männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre. Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; Min = Minimum; Max = Maximum; n.a. = nicht verfügbar; PBO = Placebo; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.2.5.17, 14.2.5.18 [45]				

Da in der natürlichen Kontrolle anhand der MOR-001 Studie nur Daten bis Jahr 2 vorliegen können keine vergleichenden Analysen über einen längeren Zeitraum präsentiert werden. Aus diesem Grund wird in den Tabelle 4-113, Tabelle 4-114 und Tabelle 4-115 die Veränderung der Stehhöhe und des Gewichts, sowie der normalisierten z-Scores der Stehhöhe deskriptiv bis Woche 240 dargestellt.

Die mittlere (SD) Stehhöhe in den Behandlungsgruppen PBO-QW / QW-QW veränderte sich im Vergleich zu Baseline bis Woche 144 um 4,0 (3,27) % / 3,8 (3,99) % in der Gesamtpopulation und um 5,4 (1,95) % / 4,9 (3,73) % bei jüngeren Patienten. Diese Verbesserung wird bis zu Woche 240 größer, allerdings liegen nur noch Daten einzelner Patienten vor (siehe Tabelle 4-113). Die Veränderung der z-Scores der Stehhöhe nach Woche 120 wird bis Woche 144 konstant gehalten, was auf eine Stabilisierung des Wachstums der Patienten hinweist. Die mittleren (SD) z-Scores der Stehhöhe in den Behandlungsgruppen PBO-QW / QW-QW veränderte sich im Vergleich zu Baseline bis Woche 144 um -0,6 (0,99) / -0,5 (1,19) in der Gesamtpopulation und um -1,0 (0,89) / -0,7 (1,30) bei jüngeren Patienten. Zu späteren Zeitpunkten ist eine leichte Verschlechterung zu beobachten, wobei nur Daten einzelner Patienten vorliegen (siehe Tabelle 4-114).

Das mittlere (SD) Körpergewicht in den Behandlungsgruppen PBO-QW / QW-QW veränderte sich im Vergleich zu Baseline bis Woche 144 um 5,5 (3,40) kg bzw. 25,5 (16,81) % / 3,4 (2,89) kg bzw. 17,6 (12,67) % in der Gesamtpopulation und um 6,6 (3,30) kg bzw. 32,2 (15,15) % / 4,0 (2,91) bzw. 21,7 (11,27) bei jüngeren Patienten. Diese beobachtete Veränderung bis zu Woche 240 liegt in einem ähnlichen Größenbereich und deutet auf eine Stabilisierung des Gewichts hin, allerdings liegen nur noch Daten weniger Patienten vor (Tabelle 4-115). Es wurden keine z-Scores für das Körpergewicht der Patienten nach Woche 120 berechnet.

MOR-007**Stehhöhe**

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Stehhöhe in Zentimetern (Änderung von Baseline bis Woche 208, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 ITT-Population, Patienten ≥ 2 Jahre)

MOR-007	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 13				
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	13 88,9 (8,95) 90,0 (72,3; 109,2)	15 89,4 (9,24) 89,1 (77,0; 113,1)	13 1,9 (1,56) 1,7 (-0,8; 4,8)	13 2,2 (1,87) 1,9 (-0,9; 6,6)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 90,3 (7,75) 90,5 (80,2; 109,2)	12 92,0 (8,48) 90,9 (82,3; 113,1)	12 1,7 (1,37) 1,5 (-0,8; 3,9)	12 1,9 (1,39) 1,7 (-0,9; 3,8)
Woche 26				
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	13 88,9 (8,95) 90,0 (72,3; 109,2)	15 90,8 (8,84) 88,9 (78,0; 111,9)	13 3,0 (1,90) 2,8 (-0,5; 5,8)	13 3,4 (2,33) 2,8 (-0,5; 8,0)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 90,3 (7,75) 90,5 (80,2; 109,2)	12 93,0 (8,27) 92,8 (83,0; 111,9)	12 2,8 (1,79) 2,6 (-0,5; 5,7)	12 3,1 (1,98) 2,7 (-0,5; 6,1)
Woche 39				
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	13 88,9 (8,95) 90,0 (72,3; 109,2)	15 92,7 (8,48) 90,8 (81,3; 114,2)	13 4,9 (2,00) 4,9 (2,8; 9,0)	13 5,7 (2,72) 4,6 (3,0; 12,5)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 90,3 (7,75) 90,5 (80,2; 109,2)	12 94,9 (8,06) 94,1 (86,5; 114,2)	12 4,6 (1,65) 4,5 (2,8; 8,4)	12 5,1 (1,88) 4,4 (3,0; 9,0)

MOR-007	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 52				
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	13 88,9 (8,95) 90,0 (72,3; 109,2)	15 93,6 (8,80) 90,3 (84,0; 116,1)	13 5,8 (2,87) 4,8 (2,5; 11,8)	13 6,7 (3,76) 4,9 (2,8; 16,3)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 90,3 (7,75) 90,5 (80,2; 109,2)	12 95,6 (8,74) 94,4 (86,7; 116,1)	12 5,3 (2,35) 4,5 (2,5; 10,3)	12 5,9 (2,53) 4,8 (2,8; 11,0)
Woche 78				
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	13 88,9 (8,95) 90,0 (72,3; 109,2)	12 93,6 (5,57) 91,2 (88,8; 104,6)	10 8,3 (3,22) 7,5 (5,0; 16,8)	10 9,8 (4,91) 8,4 (5,7; 23,2)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 90,3 (7,75) 90,5 (80,2; 109,2)	9 95,1 (5,73) 92,8 (88,8; 104,6)	9 7,3 (1,27) 7,4 (5,0; 9,3)	9 8,3 (1,52) 8,1 (5,7; 10,8)
Woche 104				
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	13 88,9 (8,95) 90,0 (72,3; 109,2)	12 93,7 (5,11) 91,8 (89,4; 106,4)	10 8,6 (3,83) 7,2 (5,4; 18,2)	10 10,3 (5,71) 8,2 (6,1; 25,2)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 90,3 (7,75) 90,5 (80,2; 109,2)	9 95,1 (5,29) 93,2 (89,4; 106,4)	9 7,6 (1,94) 6,8 (5,4; 11,3)	9 8,7 (2,46) 8,1 (6,1; 14,0)
Woche 130				
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	13 88,9 (8,95) 90,0 (72,3; 109,2)	6 94,9 (2,60) 94,2 (92,9; 100,2)	5 9,2 (1,66) 9,5 (6,4; 10,7)	5 10,7 (2,16) 11,3 (7,3; 12,8)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 90,3 (7,75) 90,5 (80,2; 109,2)	5 95,1 (2,87) 94,2 (92,9; 100,2)	5 9,2 (1,66) 9,5 (6,4; 10,7)	5 10,7 (2,16) 11,3 (7,3; 12,8)

MOR-007	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Prozentuale Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 156				
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	13 88,9 (8,95) 90,0 (72,3; 109,2)	3 95,8 (1,04) 96,3 (94,6; 96,4)	2 10,5 (2,76) 10,5 (8,5; 12,4)	2 12,2 (3,59) 12,2 (9,7; 14,8)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 90,3 (7,75) 90,5 (80,2; 109,2)	2 96,4 (0,07) 96,4 (96,3; 96,4)	2 10,5 (2,76) 10,5 (8,5; 12,4)	2 12,2 (3,59) 12,2 (9,7; 14,8)
Woche 182				
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	13 88,9 (8,95) 90,0 (72,3; 109,2)	3 97,2 (1,03) 97,3 (96,2; 98,2)	2 11,9 (2,05) 11,9 (10,4; 13,3)	2 13,8 (2,82) 13,8 (11,8; 15,8)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 90,3 (7,75) 90,5 (80,2; 109,2)	2 97,8 (0,64) 97,8 (97,3; 98,2)	2 11,9 (2,05) 11,9 (10,4; 13,3)	2 13,8 (2,82) 13,8 (11,8; 15,8)
Woche 208				
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	13 88,9 (8,95) 90,0 (72,3; 109,2)	2 97,9 (1,59) 97,9 (96,8; 99,0)	1 11,2 (n.a.) 11,2 (11,2; 11,2)	1 12,8 (n.a.) 12,8 (12,8; 12,8)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 90,3 (7,75) 90,5 (80,2; 109,2)	1 99,0 (n.a.) 99,0 (99,0; 99,0)	1 11,2 (n.a.) 11,2 (11,2; 11,2)	1 12,8 (n.a.) 12,8 (12,8; 12,8)
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; Min = Minimum; Max = Maximum; n.a. = nicht verfügbar; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung				
Quelle: MOR-007 CSR Tabelle 14.2.2.1, 14.2.2.1.1 [46]				

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Stehhöhe normalisiert (z-Score) (Änderung von Baseline bis Woche 208, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 ITT-Population)

MOR-007	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 13			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 -1,6 (1,61) -1,9 (-4,2; 1,0)	15 -1,6 (1,74) -1,9 (-4,2; 1,6)	15 0,0 (0,33) -0,1 (-0,6; 0,6)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 -2,0 (1,48) -2,1 (-4,2; 0,8)	12 -2,0 (1,59) -2,2 (-4,2; 1,1)	12 0,0 (0,30) -0,1 (-0,6; 0,5)
Woche 26			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 -1,6 (1,61) -1,9 (-4,2; 1,0)	15 -1,8 (1,59) -1,9 (-4,1; 1,2)	15 -0,2 (0,48) -0,2 (-1,3; 0,6)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 -2,0 (1,48) -2,1 (-4,2; 0,8)	12 -2,1 (1,57) -2,3 (-4,1; 1,2)	12 -0,2 (0,50) -0,1 (-1,3; 0,6)
Woche 39			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 -1,6 (1,61) -1,9 (-4,2; 1,0)	15 -1,7 (1,52) -2,0 (-3,7; 1,4)	15 -0,2 (0,43) -0,2 (-0,9; 0,6)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 -2,0 (1,48) -2,1 (-4,2; 0,8)	12 -2,1 (1,52) -2,2 (-3,7; 1,4)	12 -0,1 (0,40) -0,1 (-0,7; 0,6)
Woche 52			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 -1,6 (1,61) -1,9 (-4,2; 1,0)	15 -1,9 (1,62) -2,1 (-4,1; 1,4)	15 -0,4 (0,53) -0,4 (-1,1; 0,6)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 -2,0 (1,48) -2,1 (-4,2; 0,8)	12 -2,2 (1,66) -2,6 (-4,1; 1,4)	12 -0,3 (0,52) -0,3 (-1,1; 0,6)

MOR-007	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 78			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 -1,6 (1,61) -1,9 (-4,2; 1,0)	12 -2,4 (1,16) -2,5 (-4,2; -0,1)	12 -0,6 (0,46) -0,5 (-1,2; 0,2)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 -2,0 (1,48) -2,1 (-4,2; 0,8)	9 -2,9 (0,78) -2,6 (-4,2; -1,9)	9 -0,4 (0,41) -0,4 (-1,2; 0,2)
Woche 104			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 -1,6 (1,61) -1,9 (-4,2; 1,0)	12 -3,1 (1,13) -3,0 (-4,8; -0,8)	12 -1,2 (0,61) -1,2 (-2,1; 0,0)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 -2,0 (1,48) -2,1 (-4,2; 0,8)	9 -3,5 (0,83) -3,7 (-4,8; -2,5)	9 -1,0 (0,52) -0,9 (-1,7; 0,0)
Woche 130			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 -1,6 (1,61) -1,9 (-4,2; 1,0)	6 -3,3 (0,90) -3,4 (-4,3; -1,8)	6 -1,2 (0,62) -1,2 (-2,0; -0,2)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 -2,0 (1,48) -2,1 (-4,2; 0,8)	5 -3,6 (0,61) -3,5 (-4,3; -2,7)	5 -1,1 (0,65) -1,2 (-2,0; -0,2)
Woche 156			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 -1,6 (1,61) -1,9 (-4,2; 1,0)	3 -3,4 (0,98) -3,5 (-4,3; -2,4)	3 -1,9 (0,36) -2,1 (-2,2; -1,5)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 -2,0 (1,48) -2,1 (-4,2; 0,8)	2 -3,9 (0,60) -3,9 (-4,3; -3,5)	2 -1,8 (0,36) -1,8 (-2,1; -1,5)

MOR-007	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 182			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 -1,6 (1,61) -1,9 (-4,2; 1,0)	3 -3,6 (0,97) -3,7 (-4,5; -2,6)	3 -2,2 (0,36) -2,2 (-2,5; -1,8)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 -2,0 (1,48) -2,1 (-4,2; 0,8)	2 -4,1 (0,63) -4,1 (-4,5; -3,7)	2 -2,0 (0,34) -2,0 (-2,2; -1,8)
Woche 208			
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, ITT (N = 15)	15 -1,6 (1,61) -1,9 (-4,2; 1,0)	2 -3,4 (0,71) -3,4 (-3,9; -2,9)	2 -2,6 (0,19) -2,6 (-2,7; -2,5)
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW, Patienten ≥ 2 Jahre (N = 12)	12 -2,0 (1,48) -2,1 (-4,2; 0,8)	1 -3,9 (n.a.) -3,9 (-3,9; -3,9)	1 -2,5 (n.a.) -2,5 (-2,5; -2,5)
Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; Min = Minimum; Max = Maximum; n.a. = nicht verfügbar; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung			
Quelle: MOR-007 CSR Tabelle 14.2.2.2, 14.2.2.2.1 [46]			

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen mit Messwerten zu späteren Zeitpunkten in der MOR-001 Studie wurden für den Zeitraum nach 52 Wochen keine weiteren Vergleiche der MOR-007 Studie mit der MOR-001 Studie durchgeführt. Die langfristige Veränderung der Stehhöhe (Körperlänge bei Patienten < 2 Jahren) wird deskriptiv in Tabelle 4-116 und Tabelle 4-117 dargestellt.

Die mittlere (SD) Stehhöhe lag zu Baseline bei 88,9 (8,95) cm in der Gesamtpopulation und bei 90,3 (7,75) cm bei Patienten ≥ 2 Jahren (siehe Tabelle 4-116). Bis Woche 78 änderte sich die mittlere (SD) Stehhöhe um 8,3 (3,22) cm auf 93,6 (5,57) cm in der Gesamtpopulation (mittlere [SD] prozentuale Änderung 9,8 [4,91] %) und um 7,3 (1,27) cm auf 95,1 (5,73) cm bei Patienten ≥ 2 Jahren (mittlere [SD] prozentuale Änderung 8,3 [1,52] %). Zu Woche 130 hatten die Patienten der Gesamtpopulation eine mittlere (SD) Stehhöhe von 94,9 (2,60) cm, dies entspricht einer mittleren (SD) prozentualen Änderung zu Baseline um 10,7 (2,16) cm. Die Patienten ≥ 2 Jahren hatten zu Woche 130 eine mittlere (SD) Stehhöhe von 95,1 (2,87) cm, dies entspricht einer mittleren (SD) prozentualen Änderung zu Baseline um 10,7 (2,16) cm. Die Angaben zu späteren Zeitpunkten werden in Tabelle 4-116 dargestellt, beruhen allerdings nur auf einzelnen Patienten.

Der mittlere (SD) z-Score der Stehhöhe lag zu Baseline bei -1,6 (1,61) in der Gesamtpopulation (N = 15) und bei -2,0 (1,48) bei Patienten ≥ 2 Jahren (N = 12) (siehe Tabelle 4-117). Bis Woche 78 änderte sich der mittlere (SD) z-Score der Stehhöhe um -0,6 (0,46) auf -2,4 (1,16) in der Gesamtpopulation (n = 12) und um -0,4 (0,41) auf -2,9 (0,78) bei Patienten ≥ 2 Jahren (n = 9). Zu Woche 130 hatten die Patienten der Gesamtpopulation (n = 6) einen mittleren (SD) z-Score der Stehhöhe von -3,3 (0,90), dies entspricht einer mittleren (SD) Änderung zu Baseline von -1,2 (0,62). Die Patienten ≥ 2 Jahren (n = 5) hatten zu Woche 130 einen mittleren (SD) z-Score der Stehhöhe von -3,6 (0,61), dies entspricht einer mittleren (SD) prozentualen Änderung zu Baseline von -1,1 (0,65) (siehe Tabelle 4-117).

Es ist zu beachten, dass die beobachtete Veränderung der Stehhöhe auf wenigen Patienten ohne Vergleich zu Patienten ohne Therapie mit Elosulfase alfa beruht. Eines der auffälligsten Merkmale von Patienten mit MPS IVA ist der Kleinwuchs, von dem die Patienten stark betroffen sind. Die Wachstumsverzögerung der Patienten beginnt etwa in einem Alter von 12 Monaten und weicht im zeitlichen Verlauf immer weiter von der Normalbevölkerung ab [97]. Eine Verminderung des z-Scores mit zunehmendem Alter ist demnach zu erwarten. Die vergleichenden Ergebnisse deuten allerdings darauf hin, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der Patienten unter 5 Jahren unter Behandlung mit Elosulfase alfa stabil gehalten wird, während die Patienten ohne Behandlung im Verlauf weiter von der Normalbevölkerung abweichen (siehe Abbildung 4-17).

4.3.2.3.3.1.4.3 Diskussion der anthropometrischen Messungen

Analog zu den Beobachtungen in der RCT MOR-004 wurden im indirekten Vergleich zu Woche 72 / Jahr 1 numerische Vorteile der normalisierten, anthropometrischen Körpermaße (z-Scores) für die Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC festgestellt, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Der z-Score der Stehhöhe reduzierte sich in der MOR-001 Kontrollkohorte zu Jahr 1 um einen weiteren Wert von -0,5 im Vergleich zu Baseline, während er sich unter Behandlung mit Elosulfase alfa mit einem Wert von -0,3 im Vergleich zu Baseline langsamer reduzierte. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der MPS IVA-Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC verlangsamt wird.

Zusätzlich verglichen Jones *et al.* (2015) verglichen die Stehhöhe von Patienten zwischen ≥ 2 Jahren und < 5 Jahren unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW aus der Studie MOR-007 mit den unbehandelten Patienten der MOR-001 Studie [32]. Zu Baseline war der mittlere z-Score (SD) der Stehhöhe der Patienten der MOR-007 (-2,0 [1,5]) und die Patienten der MOR-001 Studie (-2,2 [1,3]) vergleichbar. Zu Woche 52 hat sich der mittlere z-Score (SD) der Patienten der MOR-007 Studie nur leicht verschlechtert auf -2,2 (1,7), während sich die Patienten der MOR-001 Studie deutlich auf einen mittleren z-Score (SD) von -3,0 (1,2) verschlechtern. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der Patienten unter 5 Jahren unter Behandlung mit Elosulfase alfa stabil gehalten wird, während die Patienten mit BSC im Verlauf weiter von der Normalbevölkerung

abweichen [32]. Zusätzlich wurden die z-Scores der Wachstumsrate numerisch verbessert, was auf eine annähernd normale Wachstumsrate unter der Behandlung mit Elosulfase alfa hindeutet [32].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in 4.3.2.3.2.1 behandelt und ist grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.2.3.3.1.5 Morbidität: MPS HAQ – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Operationalisierung von MPS HAQ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-005	Erhebung Der MPS HAQ ist ein Instrument mit 52 Fragen zur Bewertung der funktionellen Fähigkeiten und Leistungen bei Kindern und Erwachsenen mit MPS [30]. Der MPS HAQ bildet die folgenden Domänen ab: • Eigenständigkeit ○ Essen/Trinken (7 Items #1-7) ○ Anziehen (9 Items #8-16) ○ Baden (3 Items #17-19) ○ Körperpflege (2 Items #20-21) ○ Zähneputzen (2 Items #22-23) ○ Toilettengang (4 Items #24-27) • Mobilität ○ Mobilität (5 Items #28-32 zu Geschicklichkeit / Beweglichkeit / Grobmotorik + 2 Items zur Rollstuhlnutzung #33-33a + 3 Items zur Gehhilfennutzung #34-34b) ○ Gehen (3 Items #35-37) ○ Treppensteigen (2 Items #38-39) • Betreuungsbedarf (13 Items #40-52 zum Ausmaß der erforderlichen Hilfe durch die Pflegeperson bei der Durchführung der Aktivitäten) Mit Ausnahme der Items zur Rollstuhl- und Gehhilfennutzung werden alle Items der Domänen Eigenständigkeit und Mobilität auf einer Skala von 0 („überhaupt nicht schwierig“) bis 10 („extrem schwierig“) bewertet wird [30, 45]. Zusätzlich können die Patienten ankreuzen, dass sie gar nicht in der Lage sind, die Tätigkeit auszuführen, und dies wird mit einem Score von 11 bewertet. Die Items zur Rollstuhlnutzung fragen zuerst deren generelle Verwendung ab (Item 33: „nein“, „ja, ein Rollstuhl, der geschoben werden muss“, „ja, ein elektrischer Rollstuhl“, „ja, beides, ein Rollstuhl, der geschoben werden muss, und ein elektrischer Rollstuhl“) und anschließend die Häufigkeit der Nutzung ab (Item 33a: „weniger als die Hälfte der Zeit, die der Patient in Bewegung ist“, „etwa die Hälfte der Zeit, die der Patient in Bewegung ist“, „mehr als die Hälfte der Zeit, die der Patient in Bewegung ist“, „immer“) [30]. Die Items zur Nutzung von Gehhilfen fragen zuerst deren generelle Verwendung ab (Item 34: „ja“, „nein“) und anschließend deren Art (Item 34a: „Orthesen, Knöchel-Fuß-Orthesen, Schienen“, „Krücken“, „Gehstock“, „Rollator“), sowie deren Häufigkeit (Item 34b: analog zur Rollstuhlverwendung) ab [30]. Die Items zum Betreuungsbedarf werden bewertet mit „unabhängig“, „minimale Unterstützung benötigt“, „moderate Unterstützung benötigt“, „komplette Unterstützung benötigt“ [30]. Die Antwortmöglichkeiten der Items zum Betreuungsbedarf werden anschließend in einen Score von 1 – 4 umgewandelt. Die Scores der Domänen Eigenständigkeit und Mobilität ergeben sich aus dem Mittelwert der beantworteten Items (Spanne 0 – 11 Punkte) [45]. Die Items zur Rollstuhl- und zur Gehhilfennutzung werden bei der Berechnung des Mobilität-Gesamtscores nicht berücksichtigt [49]. Der Score des Betreuungsbedarfs ergibt sich aus der Summe der Items (Spanne 1 – 54 Punkte) [49]. Bei allen Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität. Wenn möglich sollten die Patienten den Fragebogen selbst ausfüllen [30]. Bei Patienten unter

Studie	Operationalisierung
	14 Jahren wurde der Fragebogen von einem Elternteil oder einem Erziehungsberechtigten ausgefüllt; um die Variabilität zu minimieren, sollten diejenigen, die den Fragebogen zu Studienbeginn ausfüllten, auch die nachfolgenden Fragebögen ausfüllen [30]. Zertifizierte Übersetzungen der Fragebögen in andere Sprachen als Englisch wurden gegebenenfalls für die verschiedenen Regionen zur Verfügung gestellt [30]. Der MPS HAQ sollte immer als erster Test innerhalb der Visite ausgefüllt werden. Einzelne Fragen konnten übersprungen werden; es sollten jedoch alle Anstrengungen unternommen werden den Fragebogen vollständig auszufüllen [30]. Erhebungszeitraum • Baseline: Letzte Visite vor erstmaliger Administration der Studienmedikation; entsprechend Woche 0 der Studie MOR-004 • Phase 1: alle 24 Wochen • Phase 2: alle 24 Wochen • Studienabschluss / Vorheriger Studienabschluss Statistische Analysen Nach SAP <u>Gesamtscores</u> Die Gesamtscores der einzelnen Domänen wurden wie folgt berechnet [45]: $\text{Eigenständigkeit} = \frac{\text{Summe der Scores der ersten 27 Items}}{27 - \text{Nummer fehlender Scores in den ersten 27 Items}}$ $\text{Mobilität} = \frac{\text{Summe der Scores der Items 28, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 37, 38, 39}}{10 - \text{Nummer fehlender Scores in diesen 10 Items}}$ <i>Betreuungsbedarf = Summe der Scores der Items 40 bis 52</i> Die Veränderung der Gesamtscores in den Domänen Eigenständigkeit, Mobilität, Betreuungsbedarf von Baseline bis Woche 240 wurden deskriptiv dargestellt [45]. Indirekter Vergleich Alle statistischen Analysen des indirekten Vergleichs des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 und den Patienten der Studie MOR-001 basieren auf der gematchten Population [120, 171]. Verglichen wird der Zeitpunkt Woche 72 der Studie MOR-005 mit dem Zeitpunkt Jahr 1 der Studie MOR-001 und der Zeitpunkt Woche 120 der Studie MOR-005 mit dem Zeitpunkt Jahr 2 der Studie MOR-001. Es handelt sich bei allen Auswertungen des indirekten Vergleichs um post hoc Analysen. <u>Veränderung zu Baseline der Gesamtscores:</u> Es werden deskriptive Daten Werte der Gesamtscores zu Baseline, zu Woche 72 / Jahr 1 und zu Woche 120 / Jahr 2, sowie der absoluten und prozentualen Veränderung zu Baseline zum jeweiligen Analysezeitpunkt dargestellt [120]. Die ANCOVA-Auswertung des Endpunkts basiert auf der Veränderung der Gesamtscores im Vergleich zu Baseline und wird analog zu der ANCOVA-Auswertung der Studie MOR-004 (siehe Tabelle 4-38) durchgeführt [171]. Dabei wurde der Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariate berücksichtigt, während die Behandlungsgruppe, die Altersgruppen-Stratifizierung (5 – 11, 12 – 18, ≥19 Jahre), Stratifizierung des 6MWT zu Baseline (≤ 200 Meter und > 200 Meter) als Faktoren in das Modell aufgenommen wurden [171]. Für die Analyse wurde keine Imputation angewendet. Der LSM inkl. 95 % KI wird dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird die ANCOVA-Auswertung unter Ausschluss derjenigen Patienten, die orthopädische Operationen hatten, wiederholt: Patienten wurden von der Analyse zu Woche 72 / Jahr 1 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 72 / Jahr 1 eine orthopädische Operation hatten [120, 171]. Patienten wurden

von der Analyse zu Woche 120 / Jahr 2 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 120 / Jahr 2 eine orthopädische Operation hatten.

Responderanalysen der Gesamtscores:

Zusätzlich wurden post hoc Responderanalysen durchgeführt:

1. Patienten mit Verbesserung: Responder = Patienten mit Abnahme der Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite
2. Patienten mit Verschlechterung: Responder = Patienten mit Zunahme der Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Teilnehmer mit jeder Art von Ansprechen wurde nach Behandlungsarm zusammengefasst [120, 171]. Das RR inkl. 95 % KI wird stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie angegeben [171]. Der p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline wird angegeben [171]. Die Berechnungen des RR und p-Wertes werden nur für den Zeitpunkt Woche 72 / Jahr 1 dargestellt, da für den Zeitpunkt Woche 120 / Jahr 2 unzureichende Daten der Studie MOR-001 vorliegen [120, 171].

Patienten mit fehlenden Daten werden als Non-Responder gewertet [120, 171].

Benutzung von Gehhilfen und Rollstühlen

Basierend auf der deskriptiven Auswertung der Items #33 und #34 wurden post hoc Responderanalysen durchgeführt [120]. Für die Benutzung von Rollstühlen und Gehhilfen wird jeweils eine separate Responderanalyse durchgeführt.

1. Benutzung eines Rollstuhls/ einer Gehhilfe ohne Kategorisierung
 - c. Patienten mit Verbesserung: Responder = Patienten, die bei Studienbeginn einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benötigten und in Woche 24 keinen Rollstuhl/keine Gehhilfe mehr benötigen.
 - d. Patienten mit Verschlechterung: Responder = Patienten, die bei Studienbeginn keinen Rollstuhl/keine Gehhilfe benötigten und in Woche 24 einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benötigen.

Es wird nur die Risikopopulation analysiert. Patienten, die bei Studienbeginn einen Rollstuhl oder eine Gehhilfe benutzen, können sich nicht verschlechtern, und Patienten, die bei Studienbeginn keinen Rollstuhl oder keine Gehhilfe benutzen, können sich nicht verbessern.

2. Benutzung eines Rollstuhls/ einer Gehhilfe mit Kategorisierung

Auf der Grundlage der deskriptiven Analysen der Items #33a und #34a wird für die Nutzung von Rollstühlen und Gehhilfen eine weitere Responderanalyse mit Kategorisierung durchgeführt [120]. Für diese Analyse werden in Anlehnung an Hendriksz *et al.* 2014 [67] die drei Kategorien „immer“, „manchmal“ und „nie“ zur Nutzung eines Rollstuhls / einer Gehhilfe verwendet. 'Immer' entspricht der Antwortoption 'immer' bei Item #33a / 34a. Die möglichen Antwortoptionen 1-3 zu #33a und #34a („weniger als die Hälfte der Zeit“, „etwa die Hälfte der Zeit“, „mehr als die Hälfte der Zeit“) werden als 'manchmal' zusammengefasst. Die Antwort auf Frage #33 oder #34 „Nein“ wird als „nie“ gewertet.

- c. Patienten mit Verbesserung: Responder = Patienten, die zu Beginn der Studie „immer“ oder „manchmal“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen und sich bis Woche 24 auf „manchmal“ oder „nie“ verbessern („immer“ kann sich auf „manchmal“ oder „nie“ verbessern und „manchmal“ kann sich nur auf „nie“ verbessern).
- d. Patienten mit Verschlechterung: Responder = Patienten, die bei Studienbeginn „nie“ oder „manchmal“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen und in Woche 24 „manchmal“ oder „immer“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen („nie“ kann sich zu „manchmal“ oder „immer“ verschlechtern und „manchmal“ kann sich nur zu „immer“ verschlechtern).

Es wird nur die Risikopopulation analysiert. Patienten, die zu Studienbeginn „immer“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen, können sich nicht verschlechtern, und Patienten, die zu Beginn der Untersuchung „nie“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen, können sich nicht verbessern.

Studie	Operationalisierung
	Die Anzahl und der Prozentsatz der Teilnehmer mit jeder Art von Ansprechen wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst [120]. Das unstratifizierte RR mit 95 %-KI und der p-Wert (Fisher's Exact Test) werden ebenfalls angegeben [120]. Es wurde keine zusätzliche Imputation durchgeführt (Observed cases) [120].
MOR-001	Erhebung Der MPS HAQ wurde unter den weiteren Endpunkten der klinischen Bewertung erhoben. Der MPS HAQ beinhaltet 10 Domänen und 52 Fragen. Die einzelnen Domänen sind: Essen/Trinken, Anziehen, Baden, Körperpflege, Zähneputzen, Toilettengang, Mobilität, Gehen, Treppensteigen und Hilfe durch die Pflegeperson. Es wurden Domänen-Scores für die Eigenständigkeit, die Mobilität und den Betreuungsbedarf berechnet [47]. Erhebungszeitraum • Zu jeder Studienvisite Statistische Analysen Nach SAP <u>Gesamtscores</u> Die Berechnung der Gesamtscores erfolgte analog zu Studie MOR-005. Indirekter Vergleich Siehe Operationalisierung MOR-005.
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; MPS HAQ = MPS Health Assessment Questionnaire; QW = jede Woche; RR = relatives Risiko; SAP = statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-005 vs. MOR-001	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial eines indirekten Vergleiches wird per se als hoch eingeschätzt. Durch eine Adjustierung des indirekten Vergleiches für systematisch identifizierte Confounder wird jedoch eine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen erreicht, sodass eine Ableitung des Zusatznutzens möglich ist.

Alle Patienten, die einem Matching-Partner zugeteilt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Somit ist das ITT-Prinzip erfüllt. Die Analysen orientierten sich an dem a priori definierten SAP der Studie MOR-004 [48]. Fehlende Werte wurden als Non-Responder gewertet. Die Robustheit der Primäranalyse wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [27]. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder das Vorhandensein von sonstigen Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgenden Analysen werden nachfolgend dargestellt:

- Indirekter Vergleich (MOR-005 QW-QW vs. MOR-001, gematchte Population)
 - Deskriptive Daten
 - ANCOVA der Veränderung zu Baseline
 - Responderanalysen der prozentualen Veränderung zu Baseline
- Langzeitdaten (MOR-005 QW-QW und PBO-QW-Behandlungsarm, ITT-Population)
 - Deskriptive Daten

4.3.2.3.3.1.5.1 Indirekter Vergleich

Gesamtscores

Deskriptive Daten

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ Domänen-Scores in Punkten (Änderung von Baseline bis Jahr 2, deskriptive Statistik) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen)

MOR-005 vs. MOR-001	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Domäne Eigenständigkeit^a			
Woche 72 / Jahr 1^b			
MOR-001 (N = 52)	51 3,697 (2,581) 3,740 (0,00; 10,07)	51 3,294 (2,226) 3,040 (0,00; 7,04)	51 -0,404 (1,755) -0,080 (-6,86; 2,93)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 3,475 (2,515) 2,905 (0,07; 9,30)	51 3,161 (2,727) 2,740 (0,00; 9,81)	51 -0,361 (1,504) -0,410 (-3,78; 3,74)
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1 (N = 43)	43 3,510 (2,526) 3,740 (0,00; 10,07)	43 3,362 (2,293) 3,040 (0,00; 7,04)	43 -0,148 (1,498) 0,000 (-3,97; 2,93)
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 (N = 47)	47 3,299 (2,406) 2,810 (0,07; 7,67)	46 2,840 (2,477) 2,275 (0,00; 9,81)	46 -0,507 (1,407) -0,480 (-3,78; 3,74)
Woche 120 / Jahr 2^c			
MOR-001 (N = 52)	51 3,697 (2,581) 3,740 (0,00; 10,07)	12 4,064 (2,105) 4,575 (0,11; 6,85)	12 -0,050 (1,599) -0,460 (-2,30; 2,96)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 3,475 (2,515) 2,905 (0,07; 9,30)	49 2,963 (2,837) 2,440 (0,00; 10,63)	49 -0,540 (1,579) -0,370 (-3,89; 3,52)

MOR-005 vs. MOR-001	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1 (N = 42)	42 3,503 (2,556) 3,445 (0,00; 10,07)	7 4,380 (2,557) 5,520 (0,11; 6,85)	7 -0,029 (1,926) -0,890 (-2,30; 2,96)
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 (N = 43)	43 3,098 (2,381) 2,440 (0,07; 7,67)	42 2,545 (2,399) 1,590 (0,00; 8,78)	42 -0,601 (1,534) -0,485 (-3,89; 3,52)
Domäne Mobilität^a			
Woche 72 / Jahr 1^b			
MOR-001 (N = 52)	51 5,005 (2,911) 5,30 (0,0; 10,6)	51 4,231 (2,772) 3,90 (0,0; 11,0)	51 -0,774 (2,402) -0,40 (-7,4; 3,5)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 4,390 (2,688) 4,15 (0,0; 10,0)	51 3,866 (2,795) 3,60 (0,0; 11,0)	51 -0,557 (1,748) -0,40 (-5,2; 5,9)
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1 (N = 43)	43 4,906 (2,915) 4,80 (0,0; 10,6)	43 4,247 (2,747) 3,90 (0,0; 11,0)	43 -0,660 (2,133) -0,40 (-5,4; 3,5)
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 (N = 47)	47 4,176 (2,653) 3,50 (0,0; 10,0)	46 3,508 (2,483) 3,45 (0,0; 11,0)	46 -0,700 (1,546) -0,45 (-5,2; 2,1)
Woche 120 / Jahr 2^c			
MOR-001 (N = 52)	51 5,005 (2,911) 5,30 (0,0; 10,6)	12 5,158 (3,144) 5,20 (0,5; 9,8)	12 0,267 (3,978) 0,25 (-6,9; 7,5)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 4,390 (2,688) 4,15 (0,0; 10,0)	49 3,947 (2,745) 4,10 (0,0; 11,0)	49 -0,426 (1,742) -0,30 (-3,9; 3,2)
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1 (N = 42)	42 4,956 (2,931) 4,85 (0,0; 10,6)	7 5,171 (3,354) 4,80 (0,5; 9,8)	7 0,186 (4,101) 0,50 (-6,9; 4,5)
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 (N = 43)	43 3,978 (2,686) 3,10 (0,0; 10,0)	42 3,616 (2,578) 3,85 (0,0; 11,0)	42 -0,392 (1,777) -0,30 (-3,9; 3,2)

MOR-005 vs. MOR-001	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Domäne Betreuungsbedarf^d			
Woche 72 / Jahr 1^b			
MOR-001 (N = 52)	51 29,078 (8,609) 29,0 (12; 45)	51 28,745 (8,156) 28,0 (13; 48)	51 -0,333 (5,283) 0,0 (-17; 14)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 26,635 (10,714) 23,0 (13; 49)	51 25,118 (9,701) 24,0 (13; 52)	51 -1,765 (8,133) 0,0 (-23; 20)
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1 (N = 43)	43 28,721 (8,827) 28,0 (12; 45)	43 28,279 (8,330) 28,0 (13; 48)	43 -0,442 (5,474) 0,0 (-17; 14)
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 (N = 47)	47 25,723 (10,465) 21,0 (13; 49)	46 23,783 (8,527) 24,0 (13; 52)	46 -2,196 (8,052) 0,0 (-23; 20)
Woche 120 / Jahr 2^c			
MOR-001 (N = 52)	51 29,078 (8,609) 29,0 (12; 45)	12 29,000 (8,356) 28,5 (15; 40)	12 0,333 (8,648) 0,0 (-16; 17)
MOR-005 QW-QW (N = 52)	52 26,635 (10,714) 23,0 (13; 49)	50 25,220 (9,588) 25,5 (13; 52)	50 -1,600 (7,856) -0,5 (-20; 20)
MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 2 (N = 42)	42 28,786 (8,924) 28,5 (12; 45)	7 28,286 (9,639) 29,0 (15; 40)	7 -1,571 (9,181) 0,0 (-16; 13)
MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120 (N = 43)	43 24,744 (9,801) 21,0 (13; 49)	42 23,524 (8,341) 22,5 (13; 48)	42 -1,476 (8,276) -0,5 (-20; 20)
Patienten ohne orthopädische Operationen: Patienten wurden von der Analyse zu Woche 72 / Jahr 1 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 72 / Jahr 1 eine orthopädische Operation hatten. Patienten wurden von der Analyse zu Woche 120 / Jahr 2 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 120 / Jahr 2 eine orthopädische Operation hatten. Bei allen Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität. ^a Skalenspannweite: 0 – 11 Punkte			

MOR-005 vs. MOR-001	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
^b Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1. Jahres Nachbeobachtungsfenster; ^c Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2. Jahres Nachbeobachtungsfenster ^d Skalenspannweite: 1 – 52 Punkte Abkürzungen: Min = Minimum; Max = Maximum; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quellen: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]			

Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-121: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität MPS HAQ Domänen-Scores in Punkten von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen)

MOR-005 vs. MOR-001	Anzahl Patienten n	Baseline LSM [95 % KI]	Woche 72 / Jahr 1 ^a LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline Elosulfase alfa vs. BSC LSM [95 % KI] ^b	p-Wert ^c Elosulfase alfa vs. BSC
MPS HAQ Domäne Eigenständigkeit ^d						
Gematchte Population						
MOR-001 (N = 52)	51	3,7 [3,0; 4,4]	3,2 [2,8; 3,6]	-0,4 [-0,8; 0,0]	0,0 [-0,6; 0,6]	0,9312
MOR-005 QW-QW (N = 52)	51	3,5 [2,8; 4,1]	3,2 [2,8; 3,7]	-0,4 [-0,8; 0,1]		
Gematchte Population, Patienten ohne Operationen						
MOR-001 (N = 43)	43	3,5 [2,8; 4,2]	3,3 [2,8; 3,7]	-0,2 [-0,6; 0,2]	-0,3 [-0,9; 0,3]	0,2770
MOR-005 QW-QW (N = 47)	46	3,3 [2,6; 4,0]	2,9 [2,5; 3,3]	-0,5 [-0,9; -0,1]		
MPS HAQ Domäne Mobilität ^d						
Gematchte Population						
MOR-001 (N = 52)	51	5,0 [4,2; 5,7]	4,0 [3,5; 4,6]	-0,7 [-1,2; -0,2]	0,1 [-0,7; 0,8]	0,8530
MOR-005 QW-QW (N = 52)	51	4,4 [3,7; 5,2]	4,1 [3,5; 4,6]	-0,6 [-1,2; -0,1]		
Gematchte Population, Patienten ohne Operationen						
MOR-001 (N = 43)	43	4,8 [4,0; 5,6]	3,9 [3,4; 4,4]	-0,6 [-1,1; -0,1]	-0,1 [-0,8; 0,6]	0,7082
MOR-005 QW-QW (N = 47)	46	4,3 [3,5; 5,1]	3,8 [3,3; 4,3]	-0,7 [-1,2; -0,3]		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MOR-005 vs. MOR-001	Anzahl Patienten n	Baseline LSM [95 % KI]	Woche 72 / Jahr 1 ^a LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline Elosulfase alfa vs. BSC LSM [95 % KI] ^b	p-Wert ^c Elosulfase alfa vs. BSC
MPS HAQ Domäne Betreuungsbedarf^e						
Gematchte Population						
MOR-001 (N = 52)	51	29,1 [26,6; 31,6]	28,1 [26,4; 29,8]	0,1 [-1,6; 1,8]	-2,3 [-4,7; 0,1]	0,0585
MOR-005 QW-QW (N = 52)	51	26,6 [24,1; 29,1]	25,8 [24,1; 27,5]	-2,2 [-3,9; -0,5]		
Gematchte Population, Patienten ohne Operationen						
MOR-001 (N = 43)	43	28,6 [25,8; 31,4]	27,4 [25,6; 29,2]	0,1 [-1,7; 1,9]	-2,8 [-5,3; -0,3]	0,0270
MOR-005 QW-QW (N = 47)	46	25,8 [23,1; 28,5]	24,6 [22,9; 26,3]	-2,7 [-4,4; -1,0]		
Patienten ohne orthopädische Operationen: Patienten wurden von der Analyse zu Woche 72 / Jahr 1 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 72 / Jahr 1 eine orthopädische Operation hatten. Bei allen Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität. ^a Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster. ^b ANCOVA der Änderung von Baseline unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlung, Altersklassen, 6MWT-Kategorie und des jeweiligen Ausgangswerts als kontinuierliche Variable. ^c p-Wert mittels t-Test vs. BSC im ANCOVA-Modell. ^d Skalenspannweite: 0 – 11 Punkte ^e Skalenspannweite: 1 – 52 Punkte Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; BSC = Best-Supportive-Care; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 2 [171]						

Die deskriptive Statistik des indirekten Vergleichs zum Endpunkt MPS HAQ wird in Tabelle 4-120 präsentiert. Zum Zeitpunkt Baseline lagen für alle Patienten der gematchten Population Ergebnisse des einzelnen Domänen Eigenständigkeit, Mobilität und Betreuungsbedarf des MPS HAQ vor. Der mittlere (SD) Gesamtscore der Domäne Eigenständigkeit lag in der QW-QW Gruppe zu Baseline bei 3,475 (2,515) Punkten und in der MOR-001 Gruppe bei 3,697 (2,581) Punkten. Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 / Jahr 1 hatten in der QW-QW Gruppe einen mittleren (SD) Gesamtscore von 3,299 (2,406) Punkten und in der MOR-001 Gruppe von 3,510 (2,526). Der Score hat sich im Mittel (SD) bis Woche 72 / Jahr 1 um -0,361 (1,504) Punkte in der QW-QW Gruppe und um -0,404 (1,755) Punkte in der MOR-001 Gruppe leicht verbessert. Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 / Jahr 1 haben sich in der QW-QW Gruppe um -0,507 (1,407) Punkte stärker verbessert und in der MOR-001 Gruppe etwas weniger um -0,148 (1,498) Punkte. Zu Woche 120 / Jahr 2 hat sich der Score im Mittel (SD) um -0,540 (1,579) Punkte in der QW-QW Gruppe verbessert und um -0,050 (1,599) Punkte in der MOR-001 Gruppe leicht verbessert. Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120 / Jahr 2 haben sich in der QW-QW Gruppe um -0,601 (1,534) Punkte stärker verbessert und in der MOR-001 Gruppe etwas weniger um -0,029 (1,926) Punkte. %. Hier ist zu beachten, dass sich diese Beobachtung auf eine Anzahl von 12 Patienten (7 ohne Operationen) in der MOR-001 Gruppe beschränkt, während in der QW-QW Gruppe zu Woche 120 Daten von 49 Patienten (42 ohne Operationen) vorliegen (siehe Tabelle 4-120).

Die Änderung Gesamtscores der einzelnen Domänen zu Woche 72 / Jahr 1 gegenüber Baseline unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert (siehe Tabelle 4-116). Dabei wurde in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied in der Domäne Eigenständigkeit (LSM 0,0; 95 % KI [-0,6; 0,6]; $p = 0,9312$), Mobilität (LSM 0,1; 95 % KI [-0,7; 0,8]; $p = 0,8530$) oder Betreuungsbedarf (LSM -2,3; 95 % KI [-4,7; 0,1]; $p = 0,0585$) beobachtet. Größere Unterschiede wurden bei der Analyse der Patienten ohne orthopädische Operationen beobachtet. In den Domänen Eigenständigkeit und Mobilität sind diese Unterschiede nicht signifikant ($p = 0,2770$; $p = 0,7082$). In der Domäne Betreuungsbedarf liegt nach der Analyse der Patienten ohne orthopädische Operation allerdings ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Elosulfase alfa vor. Hier wurde im Vergleich eine absolute Änderung von LSM -2,8 Punkten (95 % KI [-5,3; -0,3], $p = 0,0270$) beobachtet (siehe Tabelle 4-116).

Zu Woche 120 / Jahr zwei wurde aufgrund der geringen Patientenzahl ($n = 12$) mit Daten zu Jahr 2 der MOR-001 Gruppe keine ANCOVA-Analyse durchgeführt (siehe Tabelle 4-120). Dennoch ist ein numerischer Vorteil in der Behandlung von Elosulfase alfa gegenüber BSC zu beobachten,

Primäre Analyse: Responderanalysen

Tabelle 4-122: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität MPS HAQ, Gesamtscores von Baseline bis Woche 120 / Jahr 2 (Responderanalyse Verbesserung/Verschlechterung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen)

MOR-005 vs. MOR-001		N	Responder n (%) Non-Responder n (%) Fehlender Wert n (%)	(inverses) relatives Risiko ^a [95 % KI]	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. BSC
Woche 72 / Jahr 1^c					
Patienten mit Verbesserung der Gesamtscores der einzelnen Domänen des MPS HAQ um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline					
Domäne Eigenständigkeit	MOR-001, gematchte Population	52	9 (17,31%) 42 (80,77%) 1 (1,92%)	RR: 0,9660 [0,8043; 1,1602]	0,6988
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	8 (15,38%) 43 (82,69%) 1 (1,92%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1	43	6 (13,95%) 37 (86,05%) 0	RR: 1,0307 [0,8438; 1,2590] iRR: 0,9702 [0,7943; 1,1851]	0,7501
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72	47	8 (17,02%) 38 (80,85%) 1 (2,13%)		

MOR-005 vs. MOR-001		N	Responder n (%) Non-Responder n (%) Fehlender Wert n (%)	(inverses) relatives Risiko ^a [95 % KI]	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. BSC
Domäne Mobilität	MOR-001, gematchte Population	52	15 (28,85%) 36 (69,23%) 1 (1,92%)	RR: 0,8805 [0,7001; 1,1074]	0,2666
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	10 (19,23%) 41 (78,85%) 1 (1,92%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1	43	11 (25,58%) 32 (74,42%) 0	RR: 0,9231 [0,7217; 1,1808]	0,5070
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72	47	9 (19,15%) 37 (78,72%) 1 (2,13%)		
Domäne Betreuungs- bedarf	MOR-001, gematchte Population	52	4 (7,69%) 47 (90,38%) 1 (1,92%)	RR: 1,1267 [0,9595; 1,3229] iRR: 0,8875 [0,7559; 1,0422]	0,1210
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	9 (17,31%) 42 (80,77%) 1 (1,92%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1	43	3 (6,98%) 40 (93,02%) 0	RR: 1,1720 [0,9646; 1,4240] iRR: 0,8532 [0,7022; 1,0367]	0,0720
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72	47	9 (19,15%) 37 (78,72%) 1 (2,13%)		

MOR-005 vs. MOR-001		N	Responder n (%) Non-Responder n (%) Fehlender Wert n (%)	(inverses) relatives Risiko ^a [95 % KI]	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. BSC
Patienten mit Verschlechterung der Gesamtscores der einzelnen Domänen des MPS HAQ um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline					
Domäne Eigenständigkeit	MOR-001, gematchte Population	52	3 (5,77%) 48 (92,31%) 1 (1,92%)	RR: 1,0265 [0,9217; 1,1431] iRR: 0,9742 [0,8748; 1,085]	0,6319
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	4 (7,69%) 47 (90,38%) 1 (1,92%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1	43	3 (6,98%) 40 (93,02%) 0	RR: 0,9780 [0,8832; 1,0830]	0,6803
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72	47	2 (4,26%) 44 (93,62%) 1 (2,13%)		
Domäne Mobilität	MOR-001, gematchte Population	52	6 (11,54%) 45 (86,54%) 1 (1,92%)	RR: 0,9182 [0,8139; 1,0359]	0,1396
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	2 (3,85%) 49 (94,23%) 1 (1,92%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1	43	4 (9,30%) 39 (90,70%) 0	RR: 0,9297 [0,8375; 1,0320]	0,1631
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72	47	1 (2,13%) 45 (95,74%) 1 (2,13%)		

MOR-005 vs. MOR-001		N	Responder n (%) Non-Responder n (%) Fehlender Wert n (%)	(inverses) relatives Risiko ^a [95 % KI]	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. BSC
Domäne Betreuungs- bedarf	MOR-001, gematchte Population	52	2 (3.85%) 49 (94.23%) 1 (1.92%)	RR: 1,0450 [0,9447; 1,1559] iRR: 0,9569 [0,8651; 1,0585]	0,3768
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	4 (7.69%) 47 (90.38%) 1 (1.92%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 1	43	2 (4.65%) 41 (95.35%) 0	RR: 1,0189 [0,9162; 1,1331] iRR: 0,9815 [0,8825; 1,0915]	0,7267
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72	47	3 (6.38%) 43 (91.49%) 1 (2.13%)		
Woche 120 / Jahr 2 ^d					
Patienten mit Verbesserung der Gesamtscores der einzelnen Domänen des MPS HAQ um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline					
Domäne Eigenständig- keit	MOR-001, gematchte Population	52	1 (1,92%) 11 (21,15%) 40 (76,92%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	12 (23,08%) 37 (71,15%) 3 (5,77%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 2	42	1 (2,38%) 6 (14,29%) 35 (83,33%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120	43	10 (23,26%) 32 (74,42%) 1 (2,33%)		

MOR-005 vs. MOR-001		N	Responder n (%) Non-Responder n (%) Fehlender Wert n (%)	(inverses) relatives Risiko ^a [95 % KI]	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. BSC
Domäne Mobilität	MOR-001, gematchte Population	52	3 (5,77%) 9 (17,31%) 40 (76,92%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	13 (25,00%) 36 (69,23%) 3 (5,77%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 2	42	2 (4,76%) 5 (11,90%) 35 (83,33%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120	43	10 (23,26%) 32 (74,42%) 1 (2,33%)		
Domäne Betreuungs- bedarf	MOR-001, gematchte Population	52	2 (3,85%) 10 (19,23%) 40 (76,92%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	9 (17,31%) 41 (78,85%) 2 (3,85%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 2	42	2 (4,76%) 5 (11,9%) 35 (83,33%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120	43	8 (18,6%) 34 (79,07%) 1 (2,33%)		

MOR-005 vs. MOR-001		N	Responder n (%) Non-Responder n (%) Fehlender Wert n (%)	(inverses) relatives Risiko ^a [95 % KI]	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. BSC
Patienten mit Verschlechterung der Gesamtscores der einzelnen Domänen des MPS HAQ um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline					
Domäne Eigenständigkeit	MOR-001, gematchte Population	52	3 (5,77%) 9 (17,31%) 40 (76,92%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	4 (7,69%) 45 (86,54%) 3 (5,77%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 2	42	2 (4,76%) 5 (11,9%) 35 (83,33%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120	43	3 (6,98%) 39 (90,7%) 1 (2,33%)		
Domäne Mobilität	MOR-001, gematchte Population	52	4 (7,69%) 8 (15,38%) 40 (76,92%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	7 (13,46%) 42 (80,77%) 3 (5,77%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 2	42	3 (7,14%) 4 (9,52%) 35 (83,33%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120	43	7 (16,28%) 35 (81,40%) 1 (2,33%)		

MOR-005 vs. MOR-001		N	Responder n (%) Non-Responder n (%) Fehlender Wert n (%)	(inverses) relatives Risiko ^a [95 % KI]	p-Wert ^b Elosulfase alfa vs. BSC
Domäne Betreuungs- bedarf	MOR-001, gematchte Population	52	2 (3,85%) 10 (19,23%) 40 (76,92%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, gematchte Population	52	5 (9,62%) 45 (86,54%) 2 (3,85%)		
	MOR-001, Patienten ohne orthopädische Operation zu Jahr 2	42	1 (2,38%) 6 (14,29%) 35 (83,33%)	n.b. ^e	n.b. ^e
	MOR-005 QW-QW, Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 120	43	5 (11,63%) 37 (86,05%) 1 (2,33%)		

Patienten ohne orthopädische Operationen: Patienten wurden von der Analyse zu Woche 72 / Jahr 1 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 72 / Jahr 1 eine orthopädische Operation hatten. Patienten wurden von der Analyse zu Woche 120 / Jahr 2 ausgeschlossen, wenn sie zwischen ≤ 3 Monate vor Baseline und der jeweiligen Visite zu Woche 120 / Jahr 2 eine orthopädische Operation hatten.

^a Das inverse relative Risiko wird zusätzlich dargestellt, wenn das relative Risiko > 1 ist.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline

^c Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster;

^d Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster

^e Aufgrund der geringen Anzahl verfügbarer Daten zu Jahr 2 aus der MOR-001 Studie wurden keine statistischen Analysen durchgeführt

Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche

Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]

Anhand der Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der Gesamtscores der einzelnen Domänen des MPS HAQ von $\geq 15\%$ zeigen sich zu Woche 72 / Jahr 1 keine signifikanten Unterschiede in der Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC (siehe Tabelle 4-122).

In der Domäne Eigenständigkeit zeigten 8 Patienten (15,38 %) der QW-QW Gruppe und 9 Patienten (17,31 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von $\geq 15\%$ (RR: 0,9660; 95 % KI [0,8043; 1,1602], $p = 0,6988$) zu Woche 72 / Jahr 1. 4 Patienten (7,69 %) in der QW-QW Gruppe und 3 Patienten (5,77 %) in der MOR-001 Gruppe zeigten eine klinisch relevante Verschlechterung von $\geq 15\%$ (iRR: 0,9742; 95 % KI [0,8748; 1,085], $p = 0,6319$) zu Woche 72 / Jahr 1. Die Änderung des Scores der Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 / Jahr 1 waren vergleichbar (siehe Tabelle 4-122). Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt. Dennoch ist zu beobachten, dass sich zu Woche 120 / Jahr 2 numerisch mehr Patienten in der QW-QW Gruppe (12 Responder [24,5 %]) als in der MOR-001 Gruppe (1 Responder [8,3 %]) um $\geq 15\%$ im Gesamtscore der Domäne Eigenständigkeit verbesserten (siehe Tabelle 4-122).

In der Domäne Mobilität zeigten 10 Patienten (19,23 %) der QW-QW Gruppe und 15 Patienten (28,85 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von $\geq 15\%$ (RR: 0,8805; 95 % KI [0,7001; 1,1074]; $p = 0,2666$) zu Woche 72 / Jahr 1. Numerisch zeigten weniger Patienten der QW-QW Gruppe (2; 3,85 %) eine klinisch relevante Verschlechterung von $\geq 15\%$ als in der MOR-001 (6; 11,54 %), dieser Vorteil ist jedoch nicht signifikant (RR: 0,9182; 95 % KI [0,8139; 1,0359]; $p = 0,1396$). Die Änderung des Scores der Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 / Jahr 1 waren vergleichbar. Während sich nur 1 Patient (2,13 %) in der QW-QW Gruppe um $\geq 15\%$ verschlechtert, sind es 4 Patienten (9,30 %) in der MOR-001 Gruppe (RR: 0,9297; 95 % KI [0,8375; 1,0320]; 0,1631) (siehe Tabelle 4-122). Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt (siehe Tabelle 4-122).

In der Domäne Betreuungsbedarf zeigten 9 Patienten (17,31 %) der QW-QW Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von $\geq 15\%$ zu Woche 72 / Jahr 1, während dies nur 4 Patienten (7,69 %) in der MOR-001 Gruppe erreichten (iRR: 0,8875; 95 % KI [0,7559; 1,0422], $p = 0,1210$). Zu Woche 72 / Jahr 1 zeigten 4 Patienten (7,69 %) in der QW-QW Gruppe und 2 Patienten (3,85 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verschlechterung von $\geq 15\%$ (iRR: 0,9569; 95 % KI [0,8651; 1,0585]; $p = 0,3768$). Die Änderung des Scores der Patienten ohne orthopädische Operation zu Woche 72 / Jahr 1 waren vergleichbar (siehe Tabelle 4-122). Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt (siehe Tabelle 4-122).

Zusammengefasst zeigen sich einzelne numerische Vorteile für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber BSC. Es konnten jedoch keine signifikanten Vorteile zu Woche 72 / Jahr 1 beobachtet werden (siehe Tabelle 4-122).

Benutzung von Gehhilfen und Rollstühlen**Deskriptive Daten**

Tabelle 4-123: Ergebnisse des Endpunktes Morbidität: MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen zu Beginn der Studie bis Jahr 2) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population, Patienten ohne orthopädische Operationen)

Benutzung Rollstuhl oder Gehhilfen	MOR-005 QW-QW (N = 52) n (%)	MOR-001 (N = 52) n (%)
Woche 72 / Jahr 1^a		
Rollstuhl		
Baseline: Nein ^b	25 (48,08%)	27 (51,92%)
Woche 72 / Jahr 1: Nein ^c	21 (84%)	22 (81,48%)
Woche 72 / Jahr 1: Ja ^c	4 (16%)	5 (18,52%)
Woche 72 / Jahr 1: Fehlend ^c	0	0
Baseline: Ja ^b	27 (51,92%)	24 (46,15%)
Woche 72 / Jahr 1: Nein ^c	3 (11,11%)	2 (8,33%)
Woche 72 / Jahr 1: Ja ^c	23 (85,19%)	22 (91,67%)
Woche 72 / Jahr 1: Fehlend ^c	1 (3,7%)	0
Gehhilfe		
Baseline: Nein ^b	36 (69,23%)	36 (69,23%)
Woche 72 / Jahr 1: Nein ^c	35 (97,22%)	31 (86,11%)
Woche 72 / Jahr 1: Ja ^c	1 (2,78%)	5 (13,89%)
Woche 72 / Jahr 1: Fehlend ^c	0	0
Baseline: Ja ^b	16 (30,77%)	15 (28,85%)
Woche 72 / Jahr 1: Nein ^c	10 (62,5%)	12 (80%)
Woche 72 / Jahr 1: Ja ^c	5 (31,25%)	3 (20%)
Woche 72 / Jahr 1: Fehlend ^c	1 (6,25%)	0
Woche 120 / Jahr 2^d		
Rollstuhl		
Baseline: Nein ^b	25 (48,08%)	27 (51,92%)
Woche 120 / Jahr 2: Nein ^c	19 (76%)	5 (18,52%)
Woche 120 / Jahr 2: Ja ^c	6 (24%)	1 (3,7%)
Woche 120 / Jahr 2: Fehlend ^c	0	21 (77,78%)
Baseline: Ja ^b	27 (51,92%)	24 (46,15%)
Woche 120 / Jahr 2: Nein ^c	3 (11,11%)	0
Woche 120 / Jahr 2: Ja ^c	22 (81,48%)	6 (25%)
Woche 120 / Jahr 2: Fehlend ^c	2 (7,41%)	18 (75%)

Benutzung Rollstuhl oder Gehhilfen	MOR-005 QW-QW (N = 52) n (%)	MOR-001 (N = 52) n (%)
Gehhilfe		
Baseline: Nein ^b	36 (69,23%)	36 (69,23%)
Woche 120 / Jahr 2: Nein ^c	34 (94,44%)	5 (13,89%)
Woche 120 / Jahr 2: Ja ^c	1 (2,78%)	5 (13,89%)
Woche 120 / Jahr 2: Fehlend ^c	1 (2,78%)	26 (72,22%)
Baseline: Ja ^b	16 (30,77%)	15 (28,85%)
Woche 120 / Jahr 2: Nein ^c	5 (31,25%)	1 (6,67%)
Woche 120 / Jahr 2: Ja ^c	9 (56,25%)	1 (6,67%)
Woche 120 / Jahr 2: Fehlend ^c	2 (12,5%)	13 (86,67%)
^a Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; ^b Zur Berechnung der Prozentzahl dient die Gesamtanzahl der ITT-Population (N = 52 in beiden Behandlungsgruppen) als Nenner. ^c Zur Berechnung der Prozentzahl dient die Anzahl der Patienten der jeweiligen Baseline Kategorie (Zeile Baseline: Ja bzw. Nein) als Nenner. ^c Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster Abkürzungen: QW = jede Woche Quellen: MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]		

Die Fragen zur Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen wurden bei der Berechnung des Gesamtscores der Domäne Mobilität nicht berücksichtigt und separat ausgewertet (post hoc) (siehe Tabelle 4-123). Insgesamt 25 (48,08 %), bzw. 27 (51,92 %) der Patienten oder deren Betreuer in der QW-QW Gruppe und der MOR-001 gaben zu Beginn der Studie an, keinen Rollstuhl zu benutzen. Von diesen benötigten 4 (16 %) bzw. 5 (18,52 %) Patienten zu Woche 72 / Jahr 1 einen Rollstuhl. Unter den Patienten, die zu Beginn der Studie einen Rollstuhl benötigen, waren zu Woche 72 / Jahr 1 3 (11,11 %) Patienten der QW-QW Gruppe bzw. 2 (8,33%) Patienten der MOR-001 Gruppe nicht mehr auf einen Rollstuhl angewiesen. In beiden Gruppen gaben jeweils 36 (69,23 %) Patienten oder deren Betreuer zu Beginn der Studie an, keine Gehhilfe zu benutzen. Von diesen benötigte 1 (2,78 %) Patient in der QW-QW Gruppe und 5 (18,52 %) Patienten in der MOR-001 Gruppe zu Woche 72 / Jahr 1 eine Gehhilfe. Unter den Patienten, die zu Beginn der Studie eine Gehhilfe benötigten, waren zu Woche 72 / Jahr 1 10 (62,5 %) Patienten der QW-QW Gruppe bzw. 12 (80 %) Patienten der MOR-001 Gruppe nicht mehr auf eine Gehhilfe angewiesen. Die Anzahl fehlender Daten zu Jahr 2 in der MOR-001 Gruppe liegt bei > 75 %. In der QW-QW Gruppe bzw. MOR-001 Gruppe benötigten 6 (24 %) Patienten bzw. 1 (3,7 %) Patient zu Woche 120 / Jahr 2 einen Rollstuhl, welche zu Baseline keinen benötigten, während 3 (11,11 %) Patienten bzw. 0 Patienten, die zu Studienbeginn einen Rollstuhl benötigten, keinen mehr zu Woche 120 / Jahr 2 benutzten. In der QW-QW Gruppe bzw. MOR-001 Gruppe benötigten 1 (2,78 %) Patient bzw. 5 (13,89 %) Patienten zu Woche 120 / Jahr 2 einen Gehhilfe, welche zu Baseline keinen benötigten, während 5 (31,25 %) Patienten bzw. 1 (6,67%) Patient, die zu Studienbeginn eine Gehhilfe benötigten keine mehr zu Woche 120 benutzten (siehe Tabelle 4-123).

Responderanalysen

Tabelle 4-124: Ergebnisse des Endpunktes Morbidität: MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen zu Beginn der Studie und bis Woche 72 / Jahr 1;
Responderanalyse: Verbesserung/ Verschlechterung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 vs. MOR-001, gematchte Population)

MOR-005 vs. MOR-001		n ^a	Responder (%) ^b zu Woche 72 / Jahr 1 ^c	Relatives Risiko ^d [95 % KI]	p-Wert ^e Elosulfase alfa vs. BSC
Patienten mit Verbesserung					
Patienten, die bei Studienbeginn einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benötigten und in Woche 72 / Jahr 1 keinen Rollstuhl/keine Gehhilfe mehr benötigen					
Rollstuhl	MOR-001 (N = 24)	24	2 (8,33%)	RR: 1,385 [0,253; 7,587]	1,00
	MOR-005 QW-QW (N = 27)	26	3 (11,11%)	iRR: 0,7222 [0,132; 3,957]	
Gehhilfe	MOR-001 (N = 15)	15	3 (20%)	RR: 1,667 [0,483; 5,757]	0,682
	MOR-005 QW-QW (N = 16)	15	5 (31,25%)	iRR: 0,6 [0,174; 2,073]	
Patienten, die zu Beginn der Studie „immer“ oder „manchmal“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen und sich bis Woche 72 / Jahr 1 auf „manchmal“ oder „nie“ verbessern ^f					
Rollstuhl	MOR-001 (N = 23) ^g	23	3 (13,04%)	RR: 1,474 [0,395; 5,502]	0,706
	MOR-005 QW-QW (N = 27)	26	5 (18,52%)	iRR: 0,678 [0,182; 2,531]	
Gehhilfe	MOR-001 (N = 15)	15	4 (26,67%)	RR: 1,5 [0,528; 4,258]	0,700
	MOR-005 QW-QW (N = 16)	15	6 (37,5%)	iRR: 0,667 [0,235; 1,892]	
Patienten mit Verschlechterung					
Patienten, die bei Studienbeginn keinen Rollstuhl/keine Gehhilfe benötigten und in Woche 72 / Jahr 1 einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benötigen,					
Rollstuhl	MOR-001 (N = 27)	27	5 (18,52%)	RR: 0,864 [0,261; 2,860]	1,00
	MOR-005 QW-QW (N = 25)	25	4 (16%)		

MOR-005 vs. MOR-001		n ^a	Responder (%) ^b zu Woche 72 / Jahr 1 ^c	Relatives Risiko ^d [95 % KI]	p-Wert ^e Elosulfase alfa vs. BSC
Gehhilfe	MOR-001 (N = 36)	36	5 (13,89%)	RR: 0,2 [0,025; 1,628]	0,199
	MOR-005 QW-QW (N = 36)	36	1 (2,78%)		
Patienten, die bei Studienbeginn „nie“ oder „manchmal“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen und in Woche 72 / Jahr 1 „manchmal“ oder „immer“ einen Rollstuhl/eine Gehhilfe benutzen ^h					
Rollstuhl	MOR-001 (N = 46)	46	9 (19,57%)	RR: 0,652 [0,252; 1,687]	0,411
	MOR-005 QW-QW (N = 48)	47	6 (12,5%)		
Gehhilfe	MOR-001 (N = 47)	47	7 (14,89%)	RR: 0,149 [0,019; 1,165]	0,059
	MOR-005 QW-QW (N = 46)	45	1 (2,17%)		

^a Personen unter Risiko (Population at Risk).

^b Die Prozentzahl bezieht sich auf die Gesamtanzahl der Patienten der jeweiligen Rollstuhl/Gehhilfen-Kategorie zu Baseline und nicht auf die Anzahl der auswertbaren Patienten n.

^c Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster.

^d Das inverse relative Risiko wird zusätzlich dargestellt, wenn das relative Risiko > 1 ist.

^e p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe und 6MWT-Kategorie zu Baseline

^f „immer“ kann sich auf „manchmal“ oder „nie“ verbessern und „manchmal“ kann sich nur auf „nie“ verbessern

^g Ein Patient, der zu Baseline angab, einen Rollstuhl zu verwenden, hatte keine Angabe zur Häufigkeit der Verwendung.

^h „nie“ kann sich zu „manchmal“ oder „immer“ verschlechtern und „manchmal“ kann sich nur zu „immer“ verschlechtern

Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche

Quelle: MOR-005 Zusatzanalysen [120]

Anhand der Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung in der Benutzung von Rollstühlen oder Gehhilfen zeigen sich zu Woche 72 / Jahr 1 keine signifikanten Unterschiede in der Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC (siehe Tabelle 4-124).

Ohne Kategorien bzw. mit der Anwendung von Kategorien verbessern sich 3 (11,11 %) bzw. 5 (18,52 %) Patienten der QW-QW Gruppe in der Rollstuhlnutzung bis Woche 72 / Jahr 1, während sich 2 (8,33 %) bzw. 3 (13,04 %) Patienten in der MOR-001 Gruppe verbesserten ($p = 1,00$ bzw. $p = 0,706$). In der Benutzung von Gehhilfen verbesserten sich 5 (31,25 %) bzw. 6 (37,5 %) Patienten in der QW-QW Gruppe zu Woche 72 / Jahr 1 und 3 (20 %) bzw. 4 (26,67 %) Patienten in der MOR-001 Gruppe ($p = 0,682$ bzw. $p = 0,700$). Dieser numerisch leichte Vorteil für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber BSC ist statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-124).

Ohne Kategorien bzw. mit der Anwendung von Kategorien verschlechtern sich 4 (16 %) bzw. 6 (12,5 %) Patienten der QW-QW Gruppe in der Rollstuhlnutzung bis Woche 72 / Jahr 1, während sich 5 (18,52 %) bzw. 9 (19,57 %) Patienten in der MOR-001 Gruppe verschlechterten ($p = 1,00$ bzw. $p = 0,411$). In der Benutzung von Gehhilfen verschlechterten sich jeweils 1 (2,78 %) bzw. 2 (2,17 %) Patient in der QW-QW Gruppe zu Woche 72 / Jahr 1 und 5 (13,89 %) bzw. 7 (14,89 %) Patienten in der MOR-001 Gruppe ($p = 0,199$ bzw. $p = 0,059$). Auch dieser numerisch leichte Vorteil für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber BSC ist statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-124).

Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten (> 75 %) zu Jahr 2 in der MOR-001 Gruppe wird die Benutzung von Rollstühlen und Gehhilfen zu Woche 120 / Jahr 2 nur deskriptiv in Tabelle 4-123 präsentiert.

4.3.2.3.3.1.5.2 Deskriptive Langzeitdaten

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ Domänen-Score
Eigenständigkeit in Punkten (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik
aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden
Arzneimittel (MOR-005, ITT-Population)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 24 (MOR-005 Woche 0)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 3,6 (2,23) 3,8 (0,0; 7,3)	29 3,1 (2,25) 2,8 (0,0; 8,2)	29 -0,4 (1,27) -0,1 (-4,7; 1,7)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 3,7 (2,69) 3,2 (0,1; 9,3)	57 3,4 (2,59) 2,5 (0,0; 10,0)	57 -0,3 (0,90) -0,1 (-3,1; 1,4)
Woche 48 (MOR-005 Woche 24)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 3,6 (2,23) 3,8 (0,0; 7,3)	28 3,2 (2,12) 2,8 (0,0; 7,2)	28 -0,3 (1,32) -0,2 (-3,1; 2,1)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 3,7 (2,69) 3,2 (0,1; 9,3)	54 3,3 (2,66) 2,7 (0,0; 8,5)	54 -0,4 (1,38) -0,4 (-4,4; 3,2)
Woche 72 (MOR-005 Woche 48)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 3,6 (2,23) 3,8 (0,0; 7,3)	27 3,3 (2,43) 3,4 (0,0; 8,6)	27 -0,1 (1,48) -0,4 (-3,5; 4,8)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 3,7 (2,69) 3,2 (0,1; 9,3)	55 3,3 (2,78) 3,2 (0,0; 9,8)	55 -0,5 (1,57) -0,5 (-4,0; 3,7)
Woche 96 (MOR-005 Woche 72)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 3,6 (2,23) 3,8 (0,0; 7,3)	25 3,3 (2,37) 3,5 (0,0; 8,0)	25 -0,3 (1,15) -0,3 (-2,9; 1,6)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 3,7 (2,69) 3,2 (0,1; 9,3)	51 3,2 (2,72) 2,6 (0,0; 10,3)	51 -0,6 (1,41) -0,7 (-3,5; 3,5)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 120 (MOR-005 Woche 96)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 3,6 (2,23) 3,8 (0,0; 7,3)	26 3,3 (2,60) 3,1 (0,0; 8,7)	26 -0,2 (1,85) -0,6 (-2,9; 4,8)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 3,7 (2,69) 3,2 (0,1; 9,3)	53 3,1 (2,86) 2,4 (0,0; 10,6)	53 -0,7 (1,61) -0,6 (-3,9; 3,5)
Woche 144 (MOR-005 Woche 120)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 3,6 (2,23) 3,8 (0,0; 7,3)	15 3,0 (2,05) 3,0 (0,0; 7,1)	15 -0,1 (1,47) -0,5 (-2,0; 3,5)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 3,7 (2,69) 3,2 (0,1; 9,3)	26 3,0 (3,01) 2,1 (0,0; 10,0)	26 -0,7 (1,57) -0,6 (-3,9; 3,6)
Woche 168 (MOR-005 Woche 144)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 3,6 (2,23) 3,8 (0,0; 7,3)	10 2,6 (2,26) 2,5 (0,0; 6,9)	10 -0,2 (1,52) -0,4 (-2,1; 3,4)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 3,7 (2,69) 3,2 (0,1; 9,3)	19 2,6 (3,05) 1,2 (0,2; 10,2)	19 -0,6 (1,52) -0,6 (-3,6; 2,6)
Woche 192 (MOR-005 Woche 168)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 3,6 (2,23) 3,8 (0,0; 7,3)	4 2,9 (1,99) 2,9 (0,4; 5,1)	4 -0,6 (0,97) -0,9 (-1,3; 0,9)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 3,7 (2,69) 3,2 (0,1; 9,3)	5 1,3 (1,30) 1,2 (0,1; 3,4)	5 -1,3 (1,30) -0,9 (-3,3; 0,0)
Woche 216 (MOR-005 Woche 192)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 3,6 (2,23) 3,8 (0,0; 7,3)	3 1,9 (1,22) 2,1 (0,6; 3,0)	3 -1,2 (0,39) -1,2 (-1,7; -0,9)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 3,7 (2,69) 3,2 (0,1; 9,3)	4 2,0 (1,81) 1,6 (0,4; 4,5)	4 -0,7 (1,10) -0,4 (-2,2; 0,3)
Woche 240 (MOR-005 Woche 216)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 3,6 (2,23) 3,8 (0,0; 7,3)	1 2,3 (n.a.) 2,3 (2,3; 2,3)	1 -0,7 (n.a.) -0,7 (-0,7; -0,7)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 3,7 (2,69) 3,2 (0,1; 9,3)	3 2,9 (2,35) 1,6 (1,4; 5,6)	3 -0,7 (0,44) -0,7 (-1,1; -0,3)
Bei allen Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität. Skalenspannweite: 0 – 11 Punkte Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; Min = Minimum; Max = Maximum; n.a. = nicht verfügbar; PBO = Placebo; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.2.7.1 [45]			

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ Domänen-Score Mobilität in Punkten (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 24 (MOR-005 Woche 0)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 4,4 (2,86) 4,1 (0,1; 9,8)	29 3,9 (2,61) 3,7 (0,0; 10,4)	29 -0,5 (1,64) -0,5 (-4,0; 2,4)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 4,6 (2,90) 4,5 (0,0; 10,8)	57 3,8 (2,62) 3,6 (0,0; 10,8)	57 -0,7 (1,59) -0,5 (-7,2; 2,6)
Woche 48 (MOR-005 Woche 24)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 4,4 (2,86) 4,1 (0,1; 9,8)	28 3,8 (2,38) 3,8 (0,2; 8,5)	28 -0,4 (1,96) -0,1 (-4,9; 5,5)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 4,6 (2,90) 4,5 (0,0; 10,8)	54 3,8 (2,67) 3,8 (0,0; 11,0)	54 -0,7 (1,71) -0,6 (-6,0; 4,4)
Woche 72 (MOR-005 Woche 48)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 4,4 (2,86) 4,1 (0,1; 9,8)	27 3,9 (2,69) 3,8 (0,1; 9,9)	27 -0,3 (1,81) -0,2 (-6,4; 2,6)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 4,6 (2,90) 4,5 (0,0; 10,8)	55 3,9 (2,86) 3,6 (0,0; 11,0)	55 -0,7 (1,86) -0,5 (-6,1; 5,9)
Woche 96 (MOR-005 Woche 72)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 4,4 (2,86) 4,1 (0,1; 9,8)	25 4,0 (2,68) 3,4 (0,1; 9,6)	25 -0,5 (2,18) 0,2 (-6,8; 1,9)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 4,6 (2,90) 4,5 (0,0; 10,8)	51 4,0 (2,80) 3,8 (0,1; 11,0)	51 -0,7 (1,52) -0,6 (-5,1; 2,8)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 120 (MOR-005 Woche 96)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 4,4 (2,86) 4,1 (0,1; 9,8)	26 4,2 (2,91) 4,5 (0,2; 11,0)	26 -0,2 (2,59) -0,1 (-6,5; 5,4)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 4,6 (2,90) 4,5 (0,0; 10,8)	53 4,0 (2,79) 4,0 (0,0; 11,0)	53 -0,6 (1,92) -0,3 (-7,2; 3,2)
Woche 144 (MOR-005 Woche 120)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 4,4 (2,86) 4,1 (0,1; 9,8)	15 3,8 (2,46) 3,1 (0,0; 8,4)	15 -0,1 (2,05) 0,3 (-5,4; 2,7)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 4,6 (2,90) 4,5 (0,0; 10,8)	26 3,7 (3,18) 3,1 (0,0; 11,0)	26 -0,9 (1,70) -0,9 (-5,3; 2,1)
Woche 168 (MOR-005 Woche 144)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 4,4 (2,86) 4,1 (0,1; 9,8)	10 3,6 (2,89) 2,7 (0,0; 9,2)	10 -0,6 (2,80) -0,2 (-6,8; 3,6)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 4,6 (2,90) 4,5 (0,0; 10,8)	19 3,9 (3,01) 3,6 (0,0; 10,8)	19 -0,8 (2,07) -1,2 (-4,3; 4,7)
Woche 192 (MOR-005 Woche 168)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 4,4 (2,86) 4,1 (0,1; 9,8)	4 3,6 (2,05) 3,0 (1,9; 6,6)	4 -0,4 (1,77) -1,0 (-1,9; 2,1)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 4,6 (2,90) 4,5 (0,0; 10,8)	5 2,6 (2,31) 2,5 (0,0; 6,2)	5 -1,6 (0,88) -1,4 (-2,6; -0,5)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 216 (MOR-005 Woche 192)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 4,4 (2,86) 4,1 (0,1; 9,8)	3 2,6 (0,44) 2,4 (2,3; 3,1)	3 -1,3 (1,20) -1,3 (-2,5; -0,1)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 4,6 (2,90) 4,5 (0,0; 10,8)	4 2,6 (2,38) 2,0 (0,8; 5,8)	4 -0,9 (1,32) -1,2 (-2,0; 0,7)
Woche 240 (MOR-005 Woche 216)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 4,4 (2,86) 4,1 (0,1; 9,8)	1 2,4 (n.a.) 2,4 (2,4; 2,4)	1 -0,1 (n.a.) -0,1 (-0,1; -0,1)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 4,6 (2,90) 4,5 (0,0; 10,8)	3 3,8 (1,68) 4,4 (1,9; 5,1)	3 -0,5 (0,47) -0,7 (-0,9; 0,0)
Bei allen Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität. Skalenspannweite: 0 – 11 Punkte Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; Min = Minimum; Max = Maximum; n.a. = nicht verfügbar; PBO = Placebo; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-005 CSR Tabelle Table 14.2.7.3 [45]			

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ Domäne-Score
Betreuungsbedarf in Punkten (Änderung von Baseline bis Woche 240, deskriptive Statistik
aufgrund arithmetischer Mittelwerte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden
Arzneimittel (MOR-005 ITT-Population)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 24 (MOR-005 Woche 0)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 27,8 (9,22) 26,0 (13,0; 48,0)	29 26,4 (9,36) 25,0 (13,0; 50,0)	29 -1,4 (6,25) -1,0 (-16,0; 15,0)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 27,5 (11,06) 24,5 (13,0; 49,0)	57 24,9 (8,62) 24,0 (13,0; 49,0)	57 -2,3 (7,02) -2,0 (-25,0; 14,0)
Woche 48 (MOR-005 Woche 24)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 27,8 (9,22) 26,0 (13,0; 48,0)	28 29,0 (8,51) 29,5 (13,0; 43,0)	28 1,7 (6,61) 0,5 (-11,0; 13,0)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 27,5 (11,06) 24,5 (13,0; 49,0)	54 26,0 (8,72) 26,0 (13,0; 46,0)	54 -1,7 (7,89) -1,0 (-23,0; 18,0)
Woche 72 (MOR-005 Woche 48)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 27,8 (9,22) 26,0 (13,0; 48,0)	27 27,8 (7,60) 28,0 (13,0; 38,0)	27 0,2 (5,54) 1,0 (-11,0; 10,0)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 27,5 (11,06) 24,5 (13,0; 49,0)	55 25,7 (9,97) 25,0 (13,0; 52,0)	55 -1,8 (8,29) 0,0 (-23,0; 20,0)
Woche 96 (MOR-005 Woche 72)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 27,8 (9,22) 26,0 (13,0; 48,0)	25 28,7 (9,31) 29,0 (13,0; 49,0)	25 0,4 (5,57) -1,0 (-11,0; 13,0)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 27,5 (11,06) 24,5 (13,0; 49,0)	51 26,7 (9,81) 26,0 (13,0; 52,0)	51 -1,1 (8,39) 0,0 (-25,0; 20,0)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 120 (MOR-005 Woche 96)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 27,8 (9,22) 26,0 (13,0; 48,0)	26 27,9 (9,45) 30,0 (13,0; 50,0)	26 -0,2 (7,21) -1,0 (-11,0; 18,0)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 27,5 (11,06) 24,5 (13,0; 49,0)	54 25,7 (9,63) 26,0 (13,0; 52,0)	54 -1,9 (7,99) -1,0 (-20,0; 20,0)
Woche 144 (MOR-005 Woche 120)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 27,8 (9,22) 26,0 (13,0; 48,0)	15 27,3 (7,54) 29,0 (13,0; 38,0)	15 2,2 (8,91) 0,0 (-11,0; 16,0)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 27,5 (11,06) 24,5 (13,0; 49,0)	30 26,9 (10,37) 26,5 (13,0; 50,0)	30 -0,4 (8,64) -0,5 (-27,0; 20,0)
Woche 168 (MOR-005 Woche 144)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 27,8 (9,22) 26,0 (13,0; 48,0)	10 24,4 (7,59) 24,5 (13,0; 36,0)	10 1,3 (7,59) 1,5 (-11,0; 16,0)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 27,5 (11,06) 24,5 (13,0; 49,0)	19 28,5 (10,74) 29,0 (13,0; 50,0)	19 1,6 (7,73) 0,0 (-11,0; 18,0)
Woche 192 (MOR-005 Woche 168)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 27,8 (9,22) 26,0 (13,0; 48,0)	4 28,0 (2,94) 28,0 (25,0; 31,0)	4 2,8 (6,65) 2,5 (-3,0; 9,0)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 27,5 (11,06) 24,5 (13,0; 49,0)	5 24,2 (7,19) 23,0 (18,0; 36,0)	5 -1,2 (3,42) 0,0 (-6,0; 3,0)

MOR-005	Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Analysezeitpunkt Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	Absolute Änderung von Baseline Anzahl n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Woche 216 (MOR-005 Woche 192)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 27,8 (9,22) 26,0 (13,0; 48,0)	3 27,0 (4,36) 25,0 (24,0; 32,0)	3 0,3 (4,73) 2,0 (-5,0; 4,0)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 27,5 (11,06) 24,5 (13,0; 49,0)	4 31,5 (5,57) 32,5 (24,0; 37,0)	4 4,3 (2,99) 4,0 (1,0; 8,0)
Woche 240 (MOR-005 Woche 216)			
MOR-005 PBO-QW (N = 29)	29 27,8 (9,22) 26,0 (13,0; 48,0)	1 33,0 (n.a.) 33,0 (33,0; 33,0)	1 5,0 (n.a.) 5,0 (5,0; 5,0)
MOR-005 QW-QW (N = 58)	58 27,5 (11,06) 24,5 (13,0; 49,0)	3 32,7 (4,04) 32,0 (29,0; 37,0)	3 2,7 (4,73) 1,0 (-1,0; 8,0)
Bei allen Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität. Skalenspannweite: 1 – 52 Punkte Abkürzungen: Intention-to-treat; Min = Minimum; Max = Maximum; n.a. = nicht verfügbar; PBO = Placebo; QW = jede Woche; SD = Standardabweichung Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.2.7.5 [45]			

Da in der natürlichen Kontrolle anhand der MOR-001 Studie nur Daten bis Jahr 2 vorliegen können keine vergleichenden Analysen über einen längeren Zeitraum präsentiert werden. Aus diesem Grund wird in den Tabelle 4-125, Tabelle 4-126 und Tabelle 4-127 die Veränderung der Gesamtscores der Domänen Eigenständigkeit, Mobilität und Betreuungsbedarf bis Woche 240 (Woche 216 der Studie MOR-005) deskriptiv dargestellt.

Die numerische Verbesserung in der Domäne Eigenständigkeit bis Woche 120, welche im indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.5.1) beobachtet wurde langfristig bis zu Woche 240 konstant gehalten (Tabelle 4-125). Der Score der PBO-QW Gruppe hat sich im Mittel (SD) bis Woche 120 um -0,2 (1,85) leicht verbessert, in der QW-QW Gruppe liegt die mittlere Veränderung (SD) bei -0,7 (1,61). Zu Woche 144 liegt die Veränderung des Scores der PBO-QW Gruppe im Mittel (SD) bei -0,1 (1,47) und in der QW-QW bei -0,7 (1,57). Hier ist zu beachten, dass zu diesem Zeitpunkt nur noch für etwa 50 % der Patienten Daten vorliegen und zu späteren Zeitpunkten nur noch einzelne Patienten beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-125). Bis zu Woche 240 wird diese Verbesserung dennoch konstant gehalten und teilweise weiter verbessert.

Die signifikant verminderte Verschlechterung der Gesamtscores der Domäne Mobilität, welche bis Woche 24 der MOR-004 Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5) beobachtet wurde, sowie die numerische Verbesserung des Scores bis Woche 120, welche im indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.5.1) gezeigt wurde wird langfristig bis zu Woche 240 konstant gehalten (Tabelle 4-126). Der Score der PBO-QW Gruppe hat sich im Mittel (SD) bis Woche 120 um -0,2 (2,59) leicht verbessert, in der QW-QW Gruppe liegt die mittlere Veränderung (SD) bei -0,6 (1,92). Zu Woche 144 liegt die Veränderung des Scores der PBO-QW Gruppe im Mittel (SD) bei -0,1 (2,05) und in der QW-QW Gruppe bei -0,9 (1,70). Hier ist zu beachten, dass zu diesem Zeitpunkt nur noch für etwa 50 % der Patienten Daten vorliegen und zu späteren Zeitpunkten nur noch einzelne Patienten beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-126). Bis zu Woche 240 wird diese Verbesserung dennoch konstant gehalten und teilweise weiter verbessert.

Die numerische Verbesserung in der Domäne Betreuungsbedarf bis Woche 120, welche im indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.5.1) gezeigt wurde wird langfristig bis zu Woche 240 konstant gehalten (Tabelle 4-127). Der Score der PBO-QW Gruppe hat sich im Mittel (SD) bis Woche 120 um -0,2 (7,21) leicht verbessert, in der QW-QW Gruppe liegt die mittlere Veränderung (SD) bei -1,9 (7,99). Zu Woche 144 liegt die Veränderung des Scores der PBO-QW Gruppe im Mittel (SD) bei 2,2 (8,91) und in der QW-QW Gruppe bei -0,4 (8,64). Hier ist zu beachten, dass zu diesem Zeitpunkt nur noch für etwa 50 % der Patienten Daten vorliegen und zu späteren Zeitpunkten nur noch einzelne Patienten beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-127). Bis zu Woche 240 wird diese Verbesserung dennoch konstant gehalten.

4.3.2.3.3.1.5.3 Diskussion des MPS HAQ

Anhand der Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der Gesamtscores der einzelnen Domänen des MPS HAQ von ≥ 15 % zeigen sich zu Woche 72 / Jahr 1 keine signifikanten Unterschiede in der Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC.

In der Domäne Eigenständigkeit zeigten 8 Patienten (15,38 %) der QW-QW Gruppe und 9 Patienten (17,31 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 15 % der Skalenspannweite (RR: 0,9660; 95 % KI [0,8043; 1,1602], $p = 0,6988$) zu Woche 72 / Jahr 1. Vier Patienten (7,69 %) in der QW-QW Gruppe und 3 Patienten (5,77 %) in der MOR-001 Gruppe zeigten eine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 15 % der Skalenspannweite (RR: 1,0265; 95 % KI [0,9217; 1,1431], $p = 0,6319$) zu Woche 72 / Jahr 1. Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt. Dennoch ist bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Messwerten zu beobachten, dass sich zu Woche 120 / Jahr 2 numerisch mehr Patienten in der QW-QW Gruppe (12 [24,5 %] Responder) als in der MOR-001 Gruppe (1 [8,3 %] Responder) um ≥ 15 % im Gesamtscore der Domäne Eigenständigkeit verbesserten.

In der Domäne Mobilität zeigten 10 Patienten (19,23 %) der QW-QW Gruppe und 15 Patienten (28,85 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 15 % (RR: 0,8805; 95 % KI [0,7001; 1,1074]; $p = 0,2666$) zu Woche 72 / Jahr 1. Numerisch zeigten weniger Patienten der QW-QW Gruppe (2; 3,85 %) eine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 15 % als in der Studie MOR-001 (6; 11,54 %), dieser Vorteil ist jedoch nicht signifikant (RR: 0,9182; 95 % KI [0,8139; 1,0359]; $p = 0,1396$). Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt.

In der Domäne Betreuungsbedarf zeigten 9 Patienten (17,31 %) der QW-QW Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 15 % zu Woche 72 / Jahr 1, während dies nur 4 Patienten (7,69 %) in der MOR-001 Gruppe erreichten (RR: 1,1267; 95 % KI [0,9595; 1,3229], $p = 0,1210$). Zu Woche 72 / Jahr 1 zeigten 4 Patienten (7,69 %) in der QW-QW Gruppe und 2 Patienten (3,85 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 15 % (RR: 1,0450; 95 % KI [0,9447; 1,1559]; $p = 0,3768$). Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt.

Neben den Domänen wird im MPS HAQ unabhängig von der Domäne Mobilität die Nutzung von Rollstühlen und Gehhilfen erfasst. Hier wurde die Veränderung der Patienten mit Risiko auf Verschlechterung oder Verbesserung als Responderanalyse analysiert. Aufgrund der geringen Patientenzahlen lassen sich keine signifikanten, klinisch relevanten Veränderungen beobachten.

Zusammengefasst zeigen sich numerische Vorteile für den Endpunkt MPS HAQ für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber BSC zu Woche 72 / Jahr 1, welche jedoch nicht statistisch signifikant sind. Hier ist zu hervorzuheben, dass sich MPS IVA negativ auf die Fähigkeit der Patienten zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten auswirkt. Es handelt sich bei MPS IVA um eine heterogene, progressive Erkrankung, weshalb 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 [4, 24]. Dies ist in den Langzeitdaten des adjustierten indirekten Vergleichs zu beobachten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in 4.3.2.3.2.1 behandelt und ist grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.2.3.3.1.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-128: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MOR-005	Erhebung Die Sicherheit während der Studie wurde durch Untersuchung der Häufigkeit, des Schweregrads und des Zusammenhangs mit dem Prüfpräparat der während der Studie gemeldeten behandlungsspezifischen UE untersucht [30, 45]. Darüber hinaus wurden IARs, Laborergebnisse, Vitalparameter, EKG, ECHO, körperliche Untersuchung, Begleitmedikation, und die Immunogenität bewertet [30, 45]. In Übereinstimmung mit der ICH wurde jedes ungünstige oder nicht beabsichtigte Ereignis (einschließlich abnormale Laborbefunde), jedes Symptom und jede Erkrankung in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Prüfpräparate als UE dokumentiert, unabhängig davon ob das Ereignis mit den Prüfpräparaten in Zusammenhang stand oder nicht [30]. Als UE war auch jede zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung oder Verletzung, die eine Exazerbation vorbestehender Erkrankungen darstellte, definiert [30]. Es wurden nur behandlungsspezifische („treatment-emergent“) UEs erfasst [45]. Ein behandlungsspezifisches UE war definiert als ein UE, welches nach Behandlungsbeginn neu aufgetreten ist oder dessen Schwere sich nach Behandlungsbeginn verschlimmerte [45]. Falls das Datum des Auftretens eines UEs nicht bekannt wurde, wurde das UE als behandlungsspezifisch eingestuft [45]. Die Prüfarzte schätzen zudem die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen den UE und dem Prüfpräparat ein (therapie-assoziierte UE, „drug-related“) [30]. Der Schweregrad jeder behandlungsspezifischen UE wurde vom Prüfarzt gemäß der CTCAE Version 4 bestimmt [30, 45]: 4 CTCAE-Grad 1: Mild - asymptomatische oder leichte Symptome; klinische oder nur diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht angezeigt 5 CTCAE-Grad 2: Moderat - minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention indiziert; Einschränkung altersgemäßer instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Einkaufen von Lebensmitteln oder Kleidung, Telefonieren, Umgang mit Geld) 6 CTCAE-Grad 3: Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich: Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung bei Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Baden, An- und Auskleiden, sich selbst ernähren, die Toilette benutzen, Medikamente einnehmen, nicht bettlägerig sein) 7 CTCAE-Grad 4: Lebensbedrohlich oder schwächend: Folgen; dringende Intervention angezeigt 8 CTCAE-Grad 5: Tod Ein SUE wurde als jedes UE definiert, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt [30]: • zum Tod führt, • lebensbedrohlich ist, d. h. das Ereignis setzt den Patienten unmittelbar dem Risiko aus, an dem Ereignis zu sterben. Diese Definition schloss keine Ereignisse ein, die zum Tod geführt haben könnten, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären. • eine Hospitalisierung erfordert oder eine bereits bestehende Hospitalisierung

verlängert.

- zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung oder Invalidität führt
- eine kongentiale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zieht,
- anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wird.
- UE der CTCAE-Grade 4 und 5 sind automatisch SUE

Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs sind identifizierte Risiken der Enzyersatztherapie und wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung dieser Studie sowohl in der allgemeinen Sicherheitsanalyse als auch gesondert behandlungsspezifische unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse untersucht [30]. IAR sind definiert als UEs, die während der Infusion oder innerhalb eines Tages nach der Infusion auftraten [30, 45].

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden identifiziert über die SMQ „Anaphylactic Reaction algorithmic SMQ“ und dem breiten „Angioedema SMQ“ [30, 45].

Die UE wurden durch den Sponsor auf Basis der in den CRFs eingegebenen UE entsprechend MedDRA (Version 15.0 in MOR-004, anschließend Version 16.1 in MOR-005) nach Organsystem und PT kodiert [45, 48].

Erhebungszeitraum

SUE wurden in Studie MOR-004 ab dem Zeitpunkt erfasst, an dem der Proband die Einverständniserklärung unterzeichnete [70], und in Studie MOR-005 ab dem Zeitpunkt der ersten Infusion in Studie MOR-005 [30]. Ein SUE wird ebenfalls als Teil der Studie MOR-005 gezählt, wenn es vor der ersten Infusion in Studie MOR-005, aber 30 Tage nach der letzten Infusion in Studie MOR-004 stattfand [30]. Nicht schwerwiegende UE wurden ab Beginn der ersten Infusion bis zum letzten Studienbesuch dokumentiert [30, 70]. Bei jeder Visite wurden die Probanden nach neuen oder anhaltenden unerwünschten Ereignissen seit dem vorherigen Besuch befragt [30, 70].

Bleibt ein nicht schwerwiegendes UE nach Abschluss der Studie ungelöst, nahmen der Prüfer und der medizinische Monitor eine gemeinsame klinische Beurteilung vor, ob eine weitere Beobachtung des UE gerechtfertigt ist [30, 70]. Für Patienten, die nach der MOR-004 Studie an der MOR-005 Studie teilnahmen, wurden die laufenden UE während der MOR-005 verfolgt.

Statistische Analysen

Alle UE wurden als „treatment-emergent“ UE betrachtet [30]. Alle Sicherheitsendpunkte, die den Anteil der Patienten darstellen, bei denen irgendeine Art von UE auftritt, wurden als binäre Endpunkte behandelt [45]. Für die Analyse der UE wurde kein statistisches Modell (keine Stratifizierung, keine logistische Regression) verwendet. Die folgenden Statistiken werden post hoc bereitgestellt, um den Kriterien der Nutzenbewertung zu entsprechen:

- RR mit einem zweiseitigen 95%-KI
- Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt

Eine Zusammenfassung (Häufigkeit und Prozentsatz) der Gesamtraten wird für die folgenden Kategorien präsentiert:

- Gesamtrate der UE von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005
- Gesamtrate der UE nach Schweregrad von Baseline MOR-005 bis Ende MOR-005
 - Anmerkung: Aufgrund des unterschiedlichen Kodierungssystems des Schweregrades in Studie MOR-004 und MOR-005 ist eine gemeinsame Auswertung des Schweregrades aus beiden Studien nicht möglich.
- Gesamtrate der Therapie-assoziierten UE von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005
- Gesamtrate der Therapie-assoziierten UE nach Schweregrad von Baseline MOR-005 bis Ende MOR-005
 - Anmerkung: Aufgrund des unterschiedlichen Kodierungssystems des Schweregrades in Studie MOR-004 und MOR-005 ist eine gemeinsame Auswertung des Schweregrades aus beiden Studien nicht möglich.
- Gesamtrate der SUE von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005
- Gesamtrate der therapie-assoziierten SUE von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005

Studie	Operationalisierung
	• Gesamtrate der Abbrüche aufgrund von SUE von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005 • Gesamtrate der UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs) von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005 • Gesamtrate der IARs mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 von Baseline MOR-005 bis Ende MOR-005 Analysen nach SOC oder nach SOC and PT werden für die folgenden Kategorien präsentiert: • Gesamtrate der UE von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005 (mit Inzidenz ≥ 10 % in mind. einem Studienarm) • Gesamtrate der SUE von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005 (mit Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) • Gesamtrate der UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 von Baseline MOR-005 bis Ende MOR-005 (mit Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) ○ Anmerkung: Aufgrund des unterschiedlichen Kodierungssystems des Schweregrades in Studie MOR-004 und MOR-005 ist eine gemeinsame Auswertung des Schweregrades aus beiden Studien nicht möglich.
MOR-007	Erhebung Die Sicherheit während der Studie wurde durch Untersuchung der Häufigkeit, des Schweregrads und des Zusammenhangs mit dem Prüfpräparat der während der Studie gemeldeten behandlungsspezifische UE untersucht. Darüber hinaus wurden Begleitmedikationen, klinischen Laboruntersuchungen, Immunogenitätstests, Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule, EKGs, ECHOs, Messungen der Vitalparameter und körperlichen Untersuchungen durchgeführt [46]. UEs wurden gemäß MedDRA, Version 16.1, kodiert. Der Schweregrad wurde nach den CTCAE v. 4.0 eingestuft. Bei UEs, die mehr als einmal während der Studie auftraten, wurde der maximal auftretende Schweregrad verwendet, um die UEs zusammenzufassen [46, 104]. Es wurden nur behandlungsspezifische („treatment-emergent“) UEs erfasst. Ein behandlungsspezifisches UE war definiert als ein UE, welches nach Behandlungsbeginn neu aufgetreten ist, in seiner Häufigkeit zunahm oder dessen Schwere sich nach Behandlungsbeginn verschlimmerte. Falls das Datum des Auftretens eines UEs nicht bekannt war, wurde das UE als behandlungsspezifisch eingestuft [46]. Die Prüfarzte schätzen zudem die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen den UE und dem Prüfpräparat ein (therapie-assoziierte UE, „drug-related“) [46]. In die Bewertung der UE wurden auch IAR einbezogen, die im weiteren Sinne als jedes UE definiert wurde, welche nach Beginn der Infusion und innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftrat, unabhängig von der Einschätzung des Prüfarztes, ob das Ereignis mit der Verabreichung des Studienmedikaments zusammenhing oder nicht [46]. Als Überempfindlichkeitsreaktion wurde jedes UE definiert, die mit einem in der SMQ (MedDRA Version 16.1) für „anaphylaktische Reaktionen“ und „Angioödem“ enthaltenen PT kodiert wurde. Potenzielle Überempfindlichkeits-UEs wurden durch Verwendung der breiten algorithmischen SMQ für „anaphylaktische Reaktionen“ und der breiten SMQ für „Angioödem“ identifiziert [46]. Erhebungszeitraum Nicht schwerwiegende UEs wurden vom Beginn der Infusion in Woche 0 bis zum letzten Studienbesuch erfasst [93]. SUEs im Zusammenhang mit allen vom Prüfplan vorgeschriebenen Maßnahmen wurden ab dem Zeitpunkt der Einwilligung bereits vor Beginn der Studienbehandlung erfasst. Ab Beginn der Studienbehandlung wurden alle SUE gemeldet, und zwar bis 4 Wochen nach der letzten

Studie	Operationalisierung
	Dosis oder zum Zeitpunkt des verfrühten Studienabbruchs [93]. Statistische Analysen Eine Zusammenfassung (Häufigkeit und Prozentsatz) der Gesamtraten wird für die folgenden Kategorien präsentiert [104]: • Gesamtrate der UE • Gesamtrate der UE nach Schweregrad • Gesamtrate der Therapie-assoziierten UE • Gesamtrate der Therapie-assoziierten UE nach Schweregrad • Gesamtrate der SUE • Gesamtrate der therapie-assoziierten SUE • Gesamtrate des Absetzens des Studienmedikament/ der Abbrüche der Studie/ der Todesfälle aufgrund von UE • Gesamtrate der Patienten mit Infusionsunterbrechungen oder -abbrüchen, die eine medizinische Intervention erforderten • Gesamtrate der UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs) • Gesamtrate der IARs mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 Analysen nach SOC oder nach SOC and PT werden für die folgenden Kategorien präsentiert: • Gesamtrate der UE • Gesamtrate der UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 • Gesamtrate der SUE
	Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECHO = Echokardiografie; EKG = Elektrokardiogramm; IAR = infusionsbedingte Reaktionen; ICH = International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardised MedDRA Queries; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE = unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit:
Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MOR-004/005				Nicht zutreffend.		
MOR-007				Nicht zutreffend.		

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Studie MOR-005 handelt es sich um eine randomisiert kontrollierte Extensionstudie der RCT MOR-004, die Elosulfase alfa in verschiedenen Dosierungen untersucht. Da alle Patienten, die in Studie MOR-004 Placebo erhielten, in Studie MOR-005 auf eine Behandlung mit Elosulfase alfa umgestellt wurden ist ein Vergleich der Sicherheit mit einer Kontrollgruppe nicht möglich.

Bei Studie MOR-007 handelt es sich um eine einarmige Interventionsstudie zu Elosulfase alfa in der Dosierung 2,0 mg/kg/QW.

In Studie MOR-001 wurden keine unerwünschten Ereignisse erhoben. Daher kann kein indirekter Vergleich mit den Studien MOR-005 und MOR-007 durchgeführt werden.

Da für die Sicherheit keine vergleichenden Analysen dargestellt werden, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die folgenden Analysen werden nachfolgend dargestellt:

- MOR-005 (alle Behandlungsarme, Sicherheitspopulation), MOR-007 (Sicherheitspopulation)
 - Gesamtraten der UE
 - UE nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in einem Behandlungsarm
 - Schwere UE nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in einem Behandlungsarm
 - Schwerwiegende UE nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in einem Behandlungsarm
 - Gesamtrate der IARs
 - Überempfindlichkeitsreaktionen

4.3.2.3.3.1.6.1 Gesamtraten UE**MOR-005**

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten der UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)

MOR-004/005 Gesamtrate der UE	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW-QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Jegliche UEs ^a	29 (100,0%)	29 (100,0%)	59 (100,0%)	56 (100,0%)	173 (100,0%)
In MOR-005	29 (100,0%)	29 (100,0%)	59 (100,0%)	56 (100,0%)	173 (100,0%)
CTCAE-Grad 1 ^b	3 (10,3%)	6 (20,7%)	13 (22,0%)	7 (12,5%)	29 (16,8%)
CTCAE-Grad 2 ^b	18 (62,1%)	13 (44,8%)	30 (50,8%)	28 (50,0%)	89 (51,4%)
CTCAE-Grad 3 ^b	7 (24,1%)	10 (34,5%)	13 (22,0%)	17 (30,4%)	47 (27,2%)
CTCAE-Grad 4 ^b	1 (3,4%)	0	2 (3,4%)	4 (7,1%)	7 (4,0%)
CTCAE-Grad 5 ^b	0	0	1 (1,7%)	0	1 (0,6%)
Jegliche therapie-assoziierte gesamte UEs ^{a,c}	28 (96,6%)	21 (72,4%)	49 (83,1%)	51 (91,1%)	149 (86,1%)
In MOR-005	24 (82,8%)	20 (69,0%)	40 (67,8%)	45 (80,4%)	129 (74,6%)
CTCAE-Grad 3 ^b	1 (3,4%)	0	1 (1,7%)	2 (3,6%)	4 (2,3%)
CTCAE-Grad 4 ^b	1 (3,4%)	0	0	0	1 (0,6%)
Jegliche SUEs ^a	17 (58,6%)	15 (51,7%)	26 (44,1%)	31 (55,4%)	89 (51,4%)
Jegliche therapie-assoziierte SUEs ^{a,c}	2 (6,9%)	0	1 (1,7%)	2 (3,6%)	5 (2,9%)
In MOR-005	2 (6,9%)	0	0	0	2 (1,2%)
Jegliches UE, welches zum Studienabbruch führt ^a	0	0	2 (3,4%)	2 (3,6%)	4 (2,3%)
Jegliches UE, welches zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führt ^a	0	0	3 (5,1%)	2 (3,6%)	5 (2,9%)
Tod ^a	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Jegliche IARs ^a	29 (100,0%)	27 (93,1%)	58 (98,3%)	56 (100,0%)	170 (98,3%)
In MOR-005	29 (100,0%)	26 (89,7%)	58 (98,3%)	56 (100,0%)	169 (97,7%)
CTCAE-Grad 3 ^b	4 (13,8%)	3 (10,3%)	6 (10,2%)	6 (10,7%)	19 (11,0%)
CTCAE-Grad 4 ^b	1 (3,4%)	0	0	2 (3,6%)	3 (1,7%)

MOR-004/005 Gesamtrate der UE	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW-QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Jegliche Überempfindlichkeitsreaktionen ^d	17 (58,6%)	11 (37,9%)	32 (54,2%)	29 (51,8%)	89 (51,4%)
Gesamte anaphylaktische Reaktionen SMQ ^d	5 (17,2%)	2 (6,9%)	7 (11,9%)	6 (10,7%)	20 (11,6%)
Angioödem SMQ ^d	17 (58,6%)	11 (37,9%)	30 (50,8%)	27 (48,2%)	85 (49,1%)
^a Es werden alle Patienten mit mind. 1 Event von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005 berichtet. ^b Der Schweregrad wurde in Studie MOR-004 und MOR-005 unterschiedlich erhoben. Der CTCAE-Schweregrad ist daher nur von Baseline MOR-005 bis Ende MOR-005 dargestellt. ^c „drug related“ ^d Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) unter Einsatz der Algorithmen „Anaphylaktische Reaktionen“ und „Angioödem“ identifiziert. Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO = Placebo; QOW = alle zwei Wochen; QW = jede Woche; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt. QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt. QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt. Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt. Quellen: MOR-005 CSR Tabelle 14.3.1.2.4, 14.3.1.3.4, 14.3.1.4.4, 14.3.1.5.4, 14.3.1.6.4, 14.3.1.8.1, 14.3.1.8.2, 14.3.1.13.8.1, 14.3.1.13.8.2 [45]					

Bei allen Patienten (100 %) trat ein UE und bei 51,4 % der Patienten trat ein SUE auf (Tabelle 4-130). Die meisten UEs entsprachen CTCAE-Grad 1 oder 2. In der Gesamtpopulation berichteten die Hälfte (51,4 %) aller Patienten über ein UE 2. Grades und 16,8 % über ein UE 1. Grades. UEs 3. Grades wurden von 27,2 % der Patienten gemeldet. Neun Patienten (5,2 %) berichteten über schwerwiegende UEs 4. Grades, einschließlich Asthma, Gelenkinstabilität, Myelopathie, Pneumonie, anaphylaktische Reaktionen, Herz-Kreislauf-Stillstand, Paraplegie, Rückenmarksischämie und Status asthmaticus. Nur bei einer anaphylaktischen Reaktion 4. Grades wurde ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat gesehen. Bei einem Patienten trat ein Todesfall und somit ein UE 5. Grades (PT: Lungenerkrankung) auf, bei dem jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes kein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat bestand und der auf eine Grunderkrankung zurückzuführen war [45].

Therapie-assoziierte UEs (nach Einschätzung des Prüfarztes) wurden von 86,1 % der Patienten gemeldet und 5 Patienten (2,9 %) berichteten über SUEs, die mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang standen (Tabelle 4-130) [45].

Bei 5 (2,9 %) Patienten trat ein UE auf, das zum permanenten Absetzen des Prüfpräparates führte und bei bzw. 4 (2,3 %) Patienten ein UE, das zum Studienabbruch führte (Tabelle 4-130). Keines dieser UE stand mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang [45].

Als UEs von besonderem Interesse galten IARs und Überempfindlichkeitsreaktionen. Insgesamt hatten 97,7 % der Patienten eine IAR in Studie MOR-005 (Tabelle 4-130), wovon 72,3 % mit dem Prüfpräparat in Verbindung standen [45]. Der Großteil der IARs waren von CTCAE-Grad 1 (26,6 %) oder 2 (58,4 %) [45]. Bei 51,4 % der Gesamtpopulation trat eine Überempfindlichkeitsreaktion auf (Tabelle 4-130), es bestand jedoch nur bei 28,3 % der Patienten in Zusammenhang mit der Prüfmedikation [45].

MOR-007

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten der UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)

MOR-007 Gesamtrate der UE	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 15)
Jegliche UEs	15 (100,0%)
CTCAE-Grad 1	2 (13,3%)
CTCAE-Grad 2	7 (46,7%)
CTCAE-Grad 3	6 (40,0%)
CTCAE-Grad 4	0
CTCAE-Grad 5	0
Jegliche therapie-assoziierte gesamte UEs ^a	13 (86,7%)
CTCAE-Grad 1	9 (60,0%)
CTCAE-Grad 2	4 (26,7%)
CTCAE-Grad 3	0
Jegliche SUEs	8 (53,3%)
Jegliche therapie-assoziierte SUEs ^a	1 (6,7%)
Jegliches UE, welches zum Studienabbruch führt	0 (0,0%)
Jegliches UE, welches zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führt	0 (0,0%)
Tod	0 (0,0%)
Jegliche IARs	15 (100,0%)
CTCAE-Grad 3	2 (13,3%)
Jegliche Überempfindlichkeitsreaktionen ^b	7 (46,7%)
Gesamte anaphylaktische Reaktionen SMQ ^b	0
Angioödem SMQ ^b	7 (46,7%)
^a „drug related“ ^b Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) unter Einsatz der Algorithmen „Anaphylaktische Reaktionen“ und „Angioödem“ identifiziert. Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; QW = jede Woche; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt. Quellen: MOR-007 CSR Tabelle 14.3.1.1.1, 14.3.1.1.2, 14.3.1.6.8 [46]	

Bei allen 15 Patienten (100 %) trat ein UE und bei 8 Patienten (53,3 %) trat ein SUE auf (siehe Tabelle 4-131). Die meisten UEs entsprachen CTCAE-Grad 2 (46,7 %) oder 3 (40,0 %). Zudem

berichteten 2 Patienten (13,3 %) UE 1. Grades. Schwere UE des Grades 4 und 5 wurden nicht berichtet. Therapie-assoziierte UEs (nach Einschätzung des Prüfarztes) wurden von 13 Patienten gemeldet (86,7 %), wovon 60,0 % einem UE nach CTCAE-Grad 1 entsprachen. Von den 8 Patienten mit SUE wurde das SUE nur bei 1 Patienten als therapie-assoziiert bewertet (siehe Tabelle 4-131).

Als UEs von besonderem Interesse galten IARs und Überempfindlichkeitsreaktionen. Insgesamt hatten alle 15 Patienten (100 %) eine IAR. Der Großteil der IARs waren von CTCAE-Grad 1 (40,0 %) oder 2 (46,7 %) [46]. Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 7 Patienten (46,7 %) auf, dabei handelte es sich der SMQ „Angioödem“, die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ traten nicht auf (siehe Tabelle 4-131).

4.3.2.3.1.6.2 UE nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in einem Behandlungsarm**MOR-005**

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz UEs nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)

MOR-004/005^a Jegliche UE SOC PT	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW- QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Jegliche UE	29 (100,0%)	29 (100,0%)	59 (100,0%)	56 (100,0%)	173 (100,0%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (96,6%)	28 (96,6%)	57 (96,6%)	54 (96,4%)	167 (96,5%)
Nasopharyngitis	13 (44,8%)	13 (44,8%)	29 (49,2%)	28 (50,0%)	83 (48,0%)
Gastroenteritis	6 (20,7%)	9 (31,0%)	24 (40,7%)	17 (30,4%)	56 (32,4%)
Infektionen der oberen Atemwege	13 (44,8%)	8 (27,6%)	24 (40,7%)	24 (42,9%)	69 (39,9%)
Influenza	3 (10,3%)	5 (17,2%)	11 (18,6%)	6 (10,7%)	25 (14,5%)
Otitis media	8 (27,6%)	5 (17,2%)	11 (18,6%)	11 (19,6%)	35 (20,2%)
Rhinitis	9 (31,0%)	6 (20,7%)	11 (18,6%)	9 (16,1%)	35 (20,2%)
Virale Infektionen	1 (3,4%)	3 (10,3%)	9 (15,3%)	5 (8,9%)	18 (10,4%)
Otitis externa	3 (10,3%)	1 (3,4%)	8 (13,6%)	6 (10,7%)	18 (10,4%)
Pharyngitis	9 (31,0%)	6 (20,7%)	8 (13,6%)	11 (19,6%)	34 (19,7%)
Bronchitis	5 (17,2%)	3 (10,3%)	7 (11,9%)	6 (10,7%)	21 (12,1%)
Hordeolum	1 (3,4%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	0	8 (4,6%)
Ohrenentzündung	7 (24,1%)	3 (10,3%)	5 (8,5%)	16 (28,6%)	31 (17,9%)
Otitis media, akut	1 (3,4%)	2 (6,9%)	5 (8,5%)	4 (7,1%)	12 (6,9%)
Tonsillitis	2 (6,9%)	2 (6,9%)	5 (8,5%)	6 (10,7%)	15 (8,7%)
Virale Infektionen der oberen Atemwege	6 (20,7%)	0	5 (8,5%)	5 (8,9%)	16 (9,2%)
Sinusitis	5 (17,2%)	1 (3,4%)	4 (6,8%)	4 (7,1%)	14 (8,1%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (96,6%)	28 (96,6%)	54 (91,5%)	51 (91,1%)	161 (93,1%)
Fieber	22 (75,9%)	19 (65,5%)	39 (66,1%)	39 (69,6%)	119 (68,8%)
Ermüdung (Fatigue)	10 (34,5%)	13 (44,8%)	16 (27,1%)	19 (33,9%)	58 (33,5%)
Extravasation an der Infusionsstelle	3 (10,3%)	1 (3,4%)	9 (15,3%)	4 (7,1%)	17 (9,8%)

MOR-004/005^a Jegliche UE SOC PT	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW- QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Schüttelfrost	4 (13,8%)	1 (3,4%)	8 (13,6%)	9 (16,1%)	22 (12,7%)
Schmerzen an der Katheterstelle	2 (6,9%)	0	6 (10,2%)	5 (8,9%)	13 (7,5%)
Schmerzen an der Infusionsstelle	2 (6,9%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	4 (7,1%)	13 (7,5%)
Unwohlsein	2 (6,9%)	3 (10,3%)	6 (10,2%)	3 (5,4%)	14 (8,1%)
Schmerzen	5 (17,2%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	5 (8,9%)	17 (9,8%)
Lokale Schwellungen	3 (10,3%)	0	5 (8,5%)	4 (7,1%)	12 (6,9%)
Extravasation	0	3 (10,3%)	3 (5,1%)	5 (8,9%)	11 (6,4%)
Unwohlsein im Brustkorb	3 (10,3%)	2 (6,9%)	2 (3,4%)	3 (5,4%)	10 (5,8%)
Influenza ähnliche Erkrankung	3 (10,3%)	1 (3,4%)	1 (1,7%)	3 (5,4%)	8 (4,6%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	29 (100,0%)	23 (79,3%)	53 (89,8%)	47 (83,9%)	152 (87,9%)
Arthralgie	20 (69,0%)	16 (55,2%)	40 (67,8%)	29 (51,8%)	105 (60,7%)
Schmerzen in den Extremitäten	16 (55,2%)	12 (41,4%)	27 (45,8%)	31 (55,4%)	86 (49,7%)
Rückenschmerzen	10 (34,5%)	4 (13,8%)	19 (32,2%)	18 (32,1%)	51 (29,5%)
Muskuloskelettale Schmerzen	7 (24,1%)	4 (13,8%)	10 (16,9%)	9 (16,1%)	30 (17,3%)
Nackenschmerzen	9 (31,0%)	3 (10,3%)	9 (15,3%)	10 (17,9%)	31 (17,9%)
Deformität des Knies	6 (20,7%)	9 (31,0%)	7 (11,9%)	11 (19,6%)	33 (19,1%)
Muskuloskelettale Thoraxschmerzen	1 (3,4%)	1 (3,4%)	5 (8,5%)	2 (3,6%)	9 (5,2%)
Osteopenie	2 (6,9%)	1 (3,4%)	4 (6,8%)	0	7 (4,0%)
Muskuloskelettale Steifigkeit	2 (6,9%)	1 (3,4%)	3 (5,1%)	1 (1,8%)	7 (4,0%)
Myalgie	7 (24,1%)	1 (3,4%)	3 (5,1%)	5 (8,9%)	16 (9,2%)
Muskelspasmen	2 (6,9%)	3 (10,3%)	1 (1,7%)	3 (5,4%)	9 (5,2%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (96,6%)	26 (89,8%)	53 (89,8%)	51 (91,1%)	158 (91,3%)
Erbrechen	20 (69,0%)	17 (58,6%)	39 (66,1%)	39 (69,6%)	115 (66,5%)
Übelkeit	15 (51,7%)	10 (34,5%)	26 (44,1%)	28 (50,0%)	79 (45,7%)
Diarrhö	11 (37,9%)	11 (37,9%)	25 (42,4%)	23 (41,1%)	70 (40,5%)
Abdominale Schmerzen	12 (41,4%)	6 (20,7%)	22 (37,3%)	24 (42,9%)	64 (37,0%)
Obere abdominale Schmerzen	8 (27,6%)	9 (31,0%)	9 (15,3%)	18 (32,1%)	44 (25,4%)
Zahnschmerzen	3 (10,3%)	3 (10,3%)	8 (13,6%)	4 (7,1%)	18 (10,4%)

MOR-004/005^a Jegliche UE SOC PT	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW- QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Obstipation	4 (13,8%)	4 (13,8%)	7 (11,9%)	8 (14,3%)	23 (13,3%)
Abdominale Beschwerden	3 (10,3%)	1 (3,4%)	5 (8,5%)	7 (12,5%)	16 (9,2%)
Karies	0	3 (10,3%)	4 (6,8%)	3 (5,4%)	10 (5,8%)
Dyspepsie	3 (10,3%)	6 (20,7%)	3 (5,1%)	2 (3,6%)	14 (8,1%)
Abominale Distension	3 (10,3%)	0	0	2 (3,6%)	5 (2,9%)
Mundgeruch	0	3 (10,3%)	0	0	3 (1,7%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26 (89,7%)	22 (75,9%)	54 (91,5%)	50 (89,3%)	152 (87,9%)
Husten	21 (72,4%)	14 (48,3%)	37 (62,7%)	28 (50,0%)	100 (57,8%)
Oropharyngealschmerz	13 (44,8%)	11 (37,9%)	23 (39,0%)	27 (48,2%)	74 (42,8%)
Nasale Kongestion	10 (34,5%)	4 (13,8%)	15 (25,4%)	16 (28,6%)	45 (26,0%)
Dyspnoe	6 (20,7%)	5 (17,2%)	12 (20,3%)	11 (19,6%)	34 (19,7%)
Allergische Rhinitis	3 (10,3%)	5 (17,2%)	9 (15,3%)	2 (3,6%)	19 (11,0%)
Rhinorrhoe	5 (17,2%)	5 (17,2%)	7 (11,9%)	14 (25,0%)	31 (17,9%)
Nasale Obstruktion	3 (10,3%)	3 (10,3%)	6 (10,2%)	3 (5,4%)	15 (8,7%)
„Wheezing“	5 (17,2%)	5 (17,2%)	6 (10,2%)	4 (7,1%)	20 (11,6%)
Epistaxis	3 (10,3%)	4 (13,8%)	5 (8,5%)	8 (14,3%)	20 (11,6%)
Tachypnoe	3 (10,3%)	1 (3,4%)	3 (5,1%)	2 (3,6%)	9 (5,2%)
Tonsillenhypertrophie	3 (10,3%)	2 (6,9%)	2 (3,4%)	2 (3,6%)	9 (5,2%)
Erkrankungen des Nervensystems	28 (96,6%)	19 (65,5%)	46 (78,0%)	43 (76,8%)	136 (78,6%)
Kopfschmerzen	23 (79,3%)	16 (55,2%)	39 (66,1%)	36 (64,3%)	114 (65,9%)
Schwindel	5 (17,2%)	6 (20,7%)	8 (13,6%)	12 (21,4%)	31 (17,9%)
Parästhesie	1 (3,4%)	1 (3,4%)	2 (3,4%)	7 (12,5%)	11 (6,4%)
Hyperreflexie	2 (6,9%)	3 (10,3%)	1 (1,7%)	0	6 (3,5%)
Somnolenz	2 (6,9 %)	3 (10,3 %)	1 (1,7 %)	4 (7,1 %)	10 (5,8 %)
Kompression des Nackemarks	3 (10,3%)	1 (3,4%)	0	1 (1,8%)	5 (2,9%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	20 (69,0%)	18 (62,1%)	43 (72,9%)	46 (82,1%)	127 (73,4%)
Ausschlag	8 (27,6%)	8 (27,6%)	15 (25,4%)	19 (33,9%)	50 (28,9%)
Urtikaria	6 (20,7%)	1 (3,4%)	11 (18,6%)	12 (21,4%)	30 (17,3%)
Ekzem	2 (6,9%)	4 (13,8%)	8 (13,6%)	1 (1,8%)	15 (8,7%)

MOR-004/005^a Jegliche UE SOC PT	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW- QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Pruritus	7 (24,1%)	3 (10,3%)	8 (13,6%)	19 (33,9%)	37 (21,4%)
Erythem	6 (20,7%)	3 (10,3%)	7 (11,9%)	10 (17,9%)	26 (15,0%)
Akne	2 (6,9%)	3 (10,3%)	2 (3,4%)	3 (5,4%)	10 (5,8%)
Trockene Haut	3 (10,3%)	0	1 (1,7%)	2 (3,6%)	6 (3,5%)
Hyperhidrose	1 (3,4%)	4 (13,8%)	1 (1,7%)	3 (5,4%)	9 (5,2%)
Herzerkrankungen	20 (69,0%)	15 (51,7%)	31 (52,5%)	24 (42,9%)	90 (52,0%)
Mitralklappeninsuffizienz	4 (13,8%)	6 (20,7%)	12 (20,3%)	4 (7,1%)	26 (15,0%)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	6 (20,7%)	1 (3,4%)	11 (18,6%)	7 (12,5%)	25 (14,5%)
Aortenklappeninsuffizienz	1 (3,4%)	3 (10,3%)	8 (13,6%)	4 (7,1%)	16 (9,2%)
Tachykardie	8 (27,6%)	4 (13,8%)	8 (13,6%)	11 (19,6%)	31 (17,9%)
Mitralklappenerkrankung	1 (3,4%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	3 (5,4%)	11 (6,4%)
Pulmonalklappeninsuffizienz	2 (6,9%)	3 (10,3%)	2 (3,4%)	5 (8,9%)	12 (6,9%)
Sinustachykardie	1 (3,4%)	3 (10,3%)	1 (1,7%)	1 (1,8%)	6 (3,5%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (65,5%)	9 (31,0%)	36 (61,0%)	24 (42,9%)	88 (50,9%)
Sturz	4 (13,8%)	3 (10,3%)	12 (20,3%)	5 (8,9%)	24 (13,9%)
Durch Eingriffe bedingte Schmerzen	3 (10,3%)	2 (6,9%)	6 (10,2%)	8 (14,3%)	19 (11,0%)
Arthropodenbiss	0	1 (3,4%)	2 (3,4%)	6 (10,7%)	9 (5,2%)
Kontusion	3 (10,3%)	0	2 (3,4%)	2 (3,6%)	7 (4,0%)
Infusionsbedingte Reaktion	3 (10,3%)	0	2 (3,4%)	2 (3,6%)	7 (4,0%)
Untersuchungen	16 (55,2%)	11 (37,9%)	31 (52,5%)	28 (50,0%)	86 (49,7%)
Verminderte Sauerstoffsättigung	6 (20,7%)	3 (10,3%)	9 (15,3%)	10 (17,9%)	28 (16,2%)
Erhöhte Herzfrequenz	2 (6,9%)	1 (3,4%)	4 (6,8%)	7 (12,5%)	14 (8,1%)
Erhöhte Atemfrequenz	4 (13,8%)	1 (3,4%)	2 (3,4%)	3 (5,4%)	10 (5,8%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	16 (55,2%)	9 (31,0%)	27 (45,8%)	30 (53,6%)	82 (47,4%)
Ohrenschmerzen	10 (34,5%)	7 (24,1%)	19 (32,2%)	19 (33,9%)	55 (31,8%)
Gefäßerkrankungen	13 (44,8%)	14 (48,3%)	26 (44,1%)	24 (42,9%)	77 (44,5%)
Schlechter Venenzugang	6 (20,7%)	6 (20,7%)	10 (16,9%)	11 (19,6%)	33 (19,1%)
Hypertension	1 (3,4%)	4 (13,8%)	6 (10,2%)	6 (10,7%)	17 (9,8%)
Hypotension	2 (6,9%)	1 (3,4%)	3 (5,1%)	6 (10,7%)	12 (6,9%)
Blässe	2 (6,9%)	2 (6,9%)	2 (3,4%)	7 (12,5%)	13 (7,5%)

MOR-004/005^a Jegliche UE SOC PT	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW-QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Augenerkrankungen	9 (31,0%)	13 (44,8%)	21 (35,6%)	25 (44,6%)	68 (39,3%)
Konjunktivitis	2 (6,9%)	2 (6,9%)	6 (10,2%)	8 (14,3%)	18 (10,4%)
Hornhauttrübung	3 (10,3%)	5 (17,2%)	5 (8,5%)	12 (21,4%)	25 (14,5%)
Astigmatismus	0	3 (10,3%)	0	1 (1,8%)	4 (2,3%)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	9 (31,0%)	7 (24,1%)	16 (27,1%)	14 (25,0%)	46 (26,6%)
Zentralvenöse Katheterisierung	2 (6,9%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	2 (3,6%)	11 (6,4%)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (31,0%)	5 (17,2%)	14 (23,7%)	7 (12,5%)	35 (20,2%)
Angst	3 (10,3%)	3 (10,3%)	5 (8,5%)	1 (1,8%)	12 (6,9%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (17,2%)	4 (13,8%)	11 (18,6%)	12 (21,4%)	32 (18,5%)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (13,8%)	3 (10,3%)	13 (22,0%)	8 (14,3%)	28 (16,2%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (20,7%)	2 (6,9%)	12 (20,3%)	8 (14,3%)	28 (16,2%)
Dysmenorrhoe	3 (10,3%)	1 (3,4%)	5 (8,5%)	3 (5,4%)	12 (6,9%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (13,8%)	2 (6,9%)	8 (13,6%)	11 (19,6%)	25 (14,5%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (17,2%)	1 (3,4%)	9 (15,3%)	4 (7,1%)	19 (11,0%)
Lymphadenopathie	3 (10,3%)	0	1 (1,7%)	0	4 (2,3%)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	4 (13,8%)	0	6 (10,2%)	7 (12,5%)	17 (9,8%)

^a Es werden alle Patienten mit mind. 1 UE von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005 berichtet.

Abkürzungen: PBO = Placebo; PT = Preferred Term; QOW = alle zwei Wochen; QW = jede Woche; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis

PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt.

MOR-004/005^a Jegliche UE SOC PT	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW-QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt. Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.3.1.9.2 [45]					

Die am häufigsten aufgetretenen UEs sind nach Inzidenz ≥ 10 % in Tabelle 4-132 beschrieben. In der Gesamtpopulation traten UEs am häufigsten in folgenden SOC's auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (96,5 % der Patienten), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (93,1 %), gastrointestinale Erkrankungen (91,3 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils 87,9 %). Die Verteilung der SOC's war zwischen den Gruppen vergleichbar.

Am häufigsten wurden die PTs Fieber (68,8 %), Erbrechen (66,5 %) und Kopfschmerzen (65,9 %) berichtet (siehe Tabelle 4-132).

MOR-007

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz UEs nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)

MOR-007 Jegliche UE SOC PT	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 15)
Jegliche UE	15 (100,0%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (100,0%)
Erbrechen	13 (86,7%)
Diarrhö	11 (73,3%)
Abdominale Schmerzen	8 (53,3%)
Obere abdominale Schmerzen	5 (33,3%)
Übelkeit	4 (26,7%)
Zahnschmerzen	3 (20,0%)
Abominale Distension	2 (13,3%)
Konstipation	2 (13,3%)
Gastritis	2 (13,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (100,0%)
Fieber	15 (100,0%)
Extravasation an der Katheterstelle	4 (26,7%)
Ermüdung (Fatigue)	4 (26,7%)
Unwohlsein	3 (20,0%)
Schmerzen	3 (20,0%)
Reaktion in Zusammenhang mit der Katheterstelle	2 (13,3%)
Extravasation an der Infusionsstelle	2 (13,3%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (100,0%)
Nasopharyngitis	9 (60,0%)
Rhinitis	9 (60,0%)
Infektionen der oberen Atemwege	8 (53,3%)
Otitis media	5 (33,3%)
Virale Infektionen der oberen Atemwege	5 (33,3%)
Bronchitis	3 (20,0%)
Ohrenentzündung	3 (20,0%)
Infektion der Implantationsstelle	3 (20,0%)

MOR-007 Jegliche UE SOC PT	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 15)
Influenza	3 (20,0%)
Otitis media, akute	3 (20,0%)
Infektion der Haut	3 (20,0%)
Gastroenteritis	2 (13,3%)
Infektionen der unteren Atemwege	2 (13,3%)
Otitis externa	2 (13,3%)
Pharyngitis	2 (13,3%)
Virale Infektion	2 (13,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (86,7%)
Husten	11 (73,3%)
Rhinorrhoe	8 (53,3%)
Nasale Kongestion	6 (40,0%)
Oropharyngeale Schmerzen	4 (26,7%)
Tonsillenhypertrophie	4 (26,7%)
Schnupfen	3 (20,0%)
Allergische Rhinitis	2 (13,3%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (73,3%)
Kontusion	5 (33,3%)
Durch Eingriffe bedingte Schmerzen	3 (20,0%)
Sturz	2 (13,3%)
Kopfverletzung	2 (13,3%)
Infusionsbedingte Reaktion	2 (13,3%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (73,3%)
Ausschlag	6 (40,0%)
Ekzem	4 (26,7%)
Pruritus	4 (26,7%)
Urtikaria	4 (26,7%)
Erythem	3 (20,0%)
Blasen	2 (13,3%)
Allergische Dermatitis	2 (13,3%)
Trockene Haut	2 (13,3%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (66,7%)
Ohrschmerzen	3 (20,0%)

MOR-007 Jegliche UE SOC PT	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 15)
Taubheit	2 (13,3%)
Otorrhoe	2 (13,3%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (60,0%)
Arthralgie	7 (46,7%)
Schmerzen in den Extremitäten	5 (33,3%)
Rückenschmerzen	3 (20,0%)
Muskuloskelettale Steifheit	2 (13,3%)
Myalgie	2 (13,3%)
Nackenschmerzen	2 (13,3%)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (60,0%)
Kopfschmerzen	5 (33,3%)
Kompression des Nackenmarks	4 (26,7%)
Gefäßerkrankungen	8 (53,3%)
Schlechter Venenzugang	4 (26,7%)
Gesichtsrötung („Flushing“)	3 (20,0%)
Hypotension	2 (13,3%)
Untersuchungen	7 (46,7%)
Erhöhte Körpertemperatur	3 (20,0%)
Erhöhte Herzfrequenz	3 (20,0%)
Vermindertes Bicarbonat im Blut	2 (13,3%)
Erhöhte Atemfrequenz	2 (13,3%)
Verminderter venöser Blutdruck	2 (13,3%)
Augenerkrankungen	6 (40,0%)
Konjunktivitis	4 (26,7%)
Hornhauttrübung	3 (20,0%)
Schwellung der Augen	2 (13,3%)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	6 (40,0%)
Zentrale Venenkatheterisierung	2 (13,3%)
Herzerkrankungen	4 (26,7%)
Tachykardie	4 (26,7%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (26,7%)
Dysurie	2 (13,3%)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (13,3%)

MOR-007 Jegliche UE SOC PT	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 15)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (13,3%)
Verminderter Appetit	2 (13,3%)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (13,3%)
Agitation	2 (13,3%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (13,3%)
Abkürzungen: PT = Preferred Term; QW = jede Woche; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt. Quelle: MOR-007 CSR Tabelle 14.3.1.2.2 [46]	

Die am häufigsten aufgetretenen UEs sind nach Inzidenz $\geq 10\%$ in Tabelle 4-133 beschrieben. Die UEs traten am häufigsten in folgenden SOC's auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (100,0 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (100,0 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (100,0 %), sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (86,7 %). Am häufigsten wurden die PTs Fieber (100,0 %), Erbrechen (86,7 %), Diarrhö (73,3 %) und Husten (73,3 %) berichtet (siehe Tabelle 4-133).

4.3.2.3.3.1.6.3 Schwere UE nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in einem Behandlungsarm**MOR-005**

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz schwerer UEs nach PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)

MOR-005^a Jegliche schwere UE PT CTCAE-Schweregrad	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW-QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Jegliche schwere UE					
CTCAE-Grad 3	7 (24,1%)	10 (34,5%)	13 (22,0%)	17 (30,4%)	47 (27,2%)
CTCAE-Grad 4	1 (3,4%)	0	2 (3,4%)	4 (7,1%)	7 (4,0%)
CTCAE-Grad 5	0	0	1 (1,7%)	0	1 (0,6%)
Erbrechen					
CTCAE-Grad 3	0	0	2 (3,4%)	3 (5,4%)	5 (2,9%)
Deformität des Knies					
CTCAE-Grad 3	0	4 (13,8%)	4 (6,8%)	4 (7,1%)	12 (6,9%)
Schlechter Venenzugang					
CTCAE-Grad 3	0	0	2 (3,4%)	3 (5,4%)	5 (2,9%)

^a Der Schweregrad wurde in Studie MOR-004 und MOR-005 unterschiedlich erhoben. Der CTCAE-Schweregrad ist daher nur von Baseline MOR-005 bis Ende MOR-005 dargestellt.

Abkürzungen: PBO = Placebo; PT = Preferred Term; QOW = alle zwei Wochen; QW = jede Woche; UE = unerwünschtes Ereignis

PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt.

Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt.

Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.3.1.2.4 [45]

Bei der Gesamtpopulation traten bei 27,2 % der Patienten ein Grad 3 UE, bei 4,0 % ein Grad 4 UE und bei 0,6 % ein Grad 5 UE auf (Tabelle 4-134). Mit der Behandlung in Zusammenhang standen jedoch nur wenige UE mit CTCAE-Grad 3 (2,3 % der Gesamtpopulation) und CTCAE-Grad 4 (0,6 %) (Tabelle 4-130). Das UE des CTCAE-Grad 5 stand nicht mit der Behandlung in Zusammenhang.

Bei den beobachteten UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 handelt es sich jedoch überwiegend um Einzelfälle. Die am häufigsten aufgetretenen schweren UEs sind nach Inzidenz ≥ 5 % in Tabelle 4-134 beschrieben. Schwere UEs, die bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind, waren Deformität des Knies (6,9 %) Erbrechen (5,4 % im QW-QW Behandlungsarm, 2,9 % insgesamt) und schlechter Venenzugang (5,4 % im QW-QW Behandlungsarm, 2,9 % insgesamt) (Tabelle 4-134).

MOR-007

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz schwerer UEs nach PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)

MOR-007 Schwere UE PT	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 15)
Jegliche UE mit CTCAE-Grad 3	6 (40,0%)
Kompression des Nackenmarks	3 (20,0%)
Tonsillenhypertrophie	3 (20,0%)
Schlechter Venenzugang	2 (13,3%)
Infektion der Haut	1 (6,7%)
Zentrale Venenkatheterisierung	1 (6,7%)
Infektion der unteren Atemwege	1 (6,7%)
Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie	1 (6,7%)
Komplikation eines medizinischen Geräts	1 (6,7%)
Jegliche UE mit CTCAE-Grad 4	0
Jegliche UE mit CTCAE-Grad 5	0
Abkürzungen: PT = Preferred Term; QW = jede Woche; UE = unerwünschtes Ereignis Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt. Quelle: MOR-007 CSR Tabelle 14.3.1.1.1, 14.3.1.2.4 [46]	

Schwere UE wurden als UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 definiert. Bei 6 Patienten (40,0 %) traten UE des Grades 3 auf. Es traten keine UE mit Grad 4 und 5 auf (siehe Tabelle 4-135). Bei den beobachteten UEs mit CTCAE-Grad 3 handelt es sich überwiegend um Einzelfälle. Die am häufigsten aufgetretenen schweren UEs sind nach Inzidenz $\geq 5\%$ in Tabelle 4-135 beschrieben. Schwere UEs, die bei $\geq 5\%$ der Patienten aufgetreten sind, waren Kompression des Nackenmarks (20,0 %), Tonsillenhypertrophie (20,0 %) und ein schlechter Venenzugang (13,3 %). Bei jeweils 1 Patient (6,9 %) trat eine Infektion der Haut, eine zentrale Venenkatheterisierung, eine Infektion der unteren Atemwege, eine entwicklungsbedingte Hüftdysplasie oder eine Komplikation eines medizinischen Geräts auf (siehe Tabelle 4-135).

4.3.2.3.3.1.6.4 SUE nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in einem Behandlungsarm**MOR-005**

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz SUEs nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)

MOR-004/005^a Jegliche SUE SOC PT	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW- QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Jegliche SUE	17 (58,6%)	15 (51,7%)	26 (44,1%)	31 (55,4%)	89 (51,4%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (24,1%)	8 (27,6%)	11 (18,6%)	11 (19,6%)	37 (21,4%)
Deformität des Knies	6 (20,7%)	8 (27,6%)	7 (11,9%)	8 (14,3%)	29 (16,8%)
Gelenkinstabilität	2 (6,9%)	0	1 (1,7%)	2 (3,6%)	5 (2,9%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (10,3%)	0	6 (10,2%)	10 (17,9%)	19 (11,0%)
Infektionen der unteren Atemwege	1 (3,4%)	0	0	3 (5,4%)	4 (2,3%)
Pneumonie	0	0	0	3 (5,4%)	3 (1,7%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (3,4%)	2 (6,9%)	5 (8,5%)	4 (7,1%)	12 (6,9%)
Gefäßerkrankungen	0	2 (6,9%)	5 (8,5%)	5 (8,9%)	12 (6,9%)
Schlechter Venenzugang	0	2 (6,9%)	5 (8,5%)	5 (8,9%)	12 (6,9%)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	3 (10,3%)	1 (3,4)	4 (6,8)	5 (8,9%)	13 (7,5%)
Zentrale Venenkatheterisierung	1 (3,4%)	0	3 (5,1%)	1 (1,8%)	5 (2,9%)
Entfernung eines Medizingeräts	1 (3,4%)	0	0	4 (7,1%)	5 (2,9%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	2 (6,9%)	3 (5,1%)	4 (7,1%)	9 (5,2%)
Erbrechen	0	0	1 (1,7%)	3 (5,4%)	4 (2,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (3,4%)	3 (5,1%)	1 (1,8%)	5 (2,9%)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (10,3%)	2 (6,9%)	2 (3,4%)	5 (8,9%)	12 (6,9%)
Kompression des Rückenmarks	1 (3,4%)	0	0	3 (5,4%)	4 (2,3%)

MOR-004/005^a Jegliche SUE SOC PT	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW-QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (6,9%)	0	1 (1,7%)	0	3 (1,7%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	2 (6,9 %)	1 (1,7%)	2 (3,6%)	5 (2,9%)
^a Es werden alle Patienten mit mind. 1 UE von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005 berichtet. Abkürzungen: PBO = Placebo; PT = Preferred Term; QOW = alle zwei Wochen; QW = jede Woche; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt. QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt. QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt. Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt. Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.3.1.11.2 [45]					

Bei 51,5 % der Gesamtpopulation trat ein SUE auf, jedoch standen die SUE nur bei 2,9 % der Patienten mit der Behandlung in Zusammenhang (siehe Tabelle 4-130). Die am häufigsten aufgetretenen SUEs sind nach Inzidenz $\geq 5\%$ in Tabelle 4-136 beschrieben. In der Gesamtpopulation traten SUEs am häufigsten in folgenden SOC's auf: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (21,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11,0 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (6,9 %), Gefäßerkrankungen (6,9 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,2 %) (siehe Tabelle 4-136). Die häufigsten PTs in der Gesamtpopulation waren: Deformität des Knies (16,8 %) und schlechter Venenzugang (6,9 %). Weitere SOC und PT traten nur in einzelnen Behandlungsarmen, nicht jedoch in der Gesamtpopulation mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ auf.

MOR-007

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz SUEs nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)

MOR-007 Jegliche SUE SOC PT	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 15)
Jegliche SUE	8 (53,3%)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (33,3%)
Kompression des Nackenmarks	4 (26,7%)
Austritt von Zerebrospinalflüssigkeit	1 (6,7%)
Ödem des Rückenmarks	1 (6,7%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (20,0%)
Tonsillenhypertrophie	3 (20,0%)
Gefäßerkrankungen	3 (20,0%)
Schlechter Venenzugang	3 (20,0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (13,3%)
Implantation eines medizinischen Geräts	1 (6,7%)
Fieber	1 (6,7%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (13,3%)
Infektionen in Verbindung mit einem Gerät	1 (6,7%)
Infektion der unteren Atemwege	1 (6,7%)
Sepsis	1 (6,7%)
Infektion der Haut	1 (6,7%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (13,3%)
Gelenkinstabilität	1 (6,7%)
Deformität des Knies	1 (6,7%)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (6,7%)
Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie	1 (6,7%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (6,7%)
Erbrechen	1 (6,7%)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (6,7%)
Überempfindlichkeit	1 (6,7%)
Abkürzungen: PT = Preferred Term; QW = jede Woche; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt.	

MOR-007 Jegliche SUE SOC PT	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 15)
Quelle: MOR-007 CSR Tabelle 14.3.1.4.2 [46]	

Von den 8 (53,3 %) Patienten mit SUE wurde nur das SUE bei 1 Patienten als therapie-assoziiert bewertet (siehe Tabelle 4-131). Die am häufigsten aufgetretenen SUEs sind nach Inzidenz ≥ 5 % in Tabelle 4-137 beschrieben. Die SUEs traten am häufigsten in folgenden SOC's auf: Erkrankungen des Nervensystems (33,3 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (20,0 %), Gefäßerkrankungen (20,0 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (13,3 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (13,3 %), sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (13,3 %). Die häufigsten PTs waren: Kompression des Nackenmarks (26,7 %), Tonsillenhypertrophie (20,0 %) und schlechter Venenzugang (20,0 %). Weitere SOC und PT traten jeweils nur bei 1 Patienten auf, was aufgrund der geringen Patientenzahl der Studie 6,7 % der Gesamtpopulation entspricht, weshalb diese auch in Tabelle 4-137 dargestellt werden.

4.3.2.3.3.1.6.5 IARs

MOR-005

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, IARs aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)

MOR-004/005 Jegliche IAR	PBO-QOW (N = 29)	PBO-QW (N = 29)	QOW- QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Jegliche IARs ^{a,b}	29 (100,0%)	27 (93,1%)	58 (98,3%)	56 (100,0%)	170 (98,3%)
In MOR-005	29 (100,0%)	26 (89,7%)	58 (98,3%)	56 (100,0%)	169 (97,7%)
CTCAE-Grad 3 ^c	4 (13,8%)	3 (10,3%)	6 (10,2%)	6 (10,7%)	19 (11,0%)
CTCAE-Grad 4 ^c	1 (3,4%)	0	0	2 (3,6%)	3 (1,7%)

^a IARs waren als mit der Verabreichung der Prüfpräparate assoziiert eingestuft, wenn sie nach Beginn der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftraten (unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit den Prüfpräparaten bestand oder nicht).

^b Es werden alle Patienten mit mind. 1 Event von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005 berichtet.

^c Der Schweregrad wurde in Studie MOR-004 und MOR-005 unterschiedlich erhoben. Der CTCAE-Schweregrad ist daher nur von Baseline MOR-005 bis Ende MOR-005 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IAR = mit der Infusion assoziierten Reaktionen; PBO = Placebo; QOW = alle zwei Wochen; QW = jede Woche; UE = unerwünschtes Ereignis

PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt.

Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt.

Quellen: MOR-005 CSR Tabelle 14.3.1.6.4, 14.3.1.8.2 [45]

Bei 98,3 % der Gesamtpopulation traten IARs und bei 10,4 % traten schwerwiegende IARs auf (Tabelle 4-138). Bei 11 % der Patienten trat ein IAR des CTCAE-Grades 3 und bei 1,7 % ein IAR des CTCAE-Grades 4 auf (Tabelle 4-138), wovon jedoch nur 2,3 % (CTCAE-Grad 3) bzw. 0,6 % (CTCAE-Grad 4) mit der Behandlung in Zusammenhang standen [45].

Zu einer Unterbrechung oder Abbruch der Infusion führten die IARs bei 26,6 % bzw. 23,7 % der Gesamtpopulation und bei 29,5 % der Patienten war eine medizinische Intervention erforderlich [45]. Nur bei einem Patienten führte eine IAR zu einem permanenten Abbruch der Studienmedikation [45].

In der Gesamtpopulation traten IARs am häufigsten in folgenden SOC's auf: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (86,1 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (82,1 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (67,6 %) [45]. Die häufigsten PTs in der Gesamtpopulation waren: Fieber (51,4 %), Erbrechen (49,1 %) und Kopfschmerzen (46,8 %) [45].

MOR-007

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, IARs aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)

MOR-007 Jegliche IAR	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 15)
Jegliche IARs ^a	15 (100,0%)
CTCAE-Grad 3	2 (13,3%)
^a IARs waren als mit der Verabreichung der Prüfpräparate assoziiert eingestuft, wenn sie nach Beginn der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftraten (unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit den Prüfpräparaten bestand oder nicht). Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IAR = mit der Infusion assoziierten Reaktionen; QW = jede Woche; UE = unerwünschtes Ereignis Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt. Quellen: MOR-007 CSR Tabelle 14.3.1.1.2 [46]	

Bei allen 15 Patienten (100,0 %) traten IARs auf (siehe Tabelle 4-139), welche auch alle während der Infusion stattfanden [46]. Die meisten IARs waren CTCAE-Grad 1 (40,0 %) und CTCAE-Grad 2 (46,7 %) [46]. Jeweils bei 7 Patienten (46,7 %) führten die IARs zur Unterbrechung, bzw. zum Abbruch der Infusion, wobei 3 Patienten (20,0 %) eine medizinische Intervention benötigten [46]. Es gab keine IAR, die die zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führten [46].

IARs traten am häufigsten in folgenden SOC's auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (100,0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (93,3 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (93,3 %), sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (80,0 %) [46]. Die häufigsten PTs waren: Fieber (86,7 %),

Erbrechen (66,7 %), Diarrhöe (60,0 %), abdominale Schmerzen (40,0 %) und Husten (40,0 %) [46]. Weitere SOC und PT traten nur bei einzelnen Patienten auf.

4.3.2.3.3.1.6.6 Überempfindlichkeitsreaktionen

MOR-005

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen mit $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-005 Sicherheitspopulation)

MOR-004/005 ^a Jegliche Überempfindlichkeit-UE SMQ PT	PBO- QOW (N = 29)	PBO- QW (N = 29)	QOW- QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
Gesamte Überempfindlichkeitsreaktionen^b	17 (58,6%)	11 (37,9%)	32 (54,2%)	29 (51,8%)	89 (51,4%)
Gesamte anaphylaktische Reaktionen SMQ^b	5 (17,2%)	2 (6,9%)	7 (11,9%)	6 (10,7%)	20 (11,6%)
Unwohlsein im Brustkorb	2 (6,9%)	0	0	0	2 (1,2%)
Urtikaria	4 (13,8%)	0 (0%)	1 (1,7%)	1 (1,8%)	6 (3,5%)
Pruritus	2 (6,9%)	0 (0%)	1 (1,7%)	2 (3,6%)	5 (2,9%)
Husten	2 (6,9%)	2 (6,9%)	2 (3,4%)	3 (5,4%)	9 (5,2%)
Erythema	0	0	0	3 (5,4%)	3 (1,7%)
Angioödem SMQ^b	17 (58,6%)	11 (37,9%)	30 (50,8%)	27 (48,2%)	85 (49,1%)
Überempfindlichkeit	1 (3,4%)	0	5 (8,5%)	4 (7,1%)	10 (5,8%)
Lokale Schwellung	3 (10,3%)	0	5 (8,5%)	4 (7,1%)	12 (6,9%)
„Wheezing“	5 (17,2%)	5 (17,2%)	6 (10,2%)	4 (7,1%)	20 (11,6%)
Nasale Obstruktion	3 (10,3%)	3 (10,3%)	6 (10,2%)	3 (5,4%)	15 (8,7%)
Obstruktive Atemwegserkrankung	0	1 (3,4%)	1 (1,7%)	3 (5,4%)	5 (2,9%)
Peripheres Ödem	1 (3,4%)	0	4 (6,8%)	3 (5,4%)	8 (4,6%)
Urtikaria	6 (20,7%)	1 (3,4%)	11 (18,6%)	12 (21,4%)	30 (17,3%)
Ödem	0	2 (6,9%)	0	0	2 (1,2%)

^a Es werden alle Patienten mit mind. 1 Event von Baseline MOR-004 bis Ende MOR-005 berichtet.

^b Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) unter Einsatz der Algorithmen „Anaphylaktische Reaktionen“ und „Angioödem“ identifiziert.

MOR-004/005 ^a Jegliche Überempfindlichkeit-UE SMQ PT	PBO- QOW (N = 29)	PBO- QW (N = 29)	QOW- QOW (N = 59)	QW-QW (N = 56)	Gesamt (N = 173)
^c „drug-related“ Abkürzungen: PBO = Placebo; PT = Preferred Term; QOW = alle zwei Wochen; QW = jede Woche; SMQ = Standardised MedDRA Queries; UE = unerwünschtes Ereignis PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt. QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt. QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt. Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt. Quelle: MOR-005 CSR Tabelle 14.3.1.13.8.1, 14.3.1.13.8.2, 14.3.1.13.9.1, 14.3.1.13.9.2 [45]					

Bei 51,4 % der Gesamtpopulation trat eine Überempfindlichkeitsreaktion auf, es bestand jedoch nur bei 28,3 % der Patienten in Zusammenhang mit der Prüfmedikation (Tabelle 4-140). Bei 11,6 % der Gesamtpopulation wurden UE der SMQ „anaphylaktische Reaktion“ verzeichnet und bei 49,1 % UE der SMQ „Angioödem“, davon standen jedoch nur bei 9,8 % (SMQ anaphylaktische Reaktion) bzw. 25,4 % (SMQ Angioödem) mit der Prüfmedikation in Zusammenhang. Die häufigsten PTs waren Urtikaria (17,3 %) „Wheezing“ (11,6 %) (Tabelle 4-140). Alle weiteren PTs waren Einzelfälle mit einer Inzidenz < 5 %.

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert.

MOR-007

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-007 Sicherheitspopulation)

MOR-007 Gesamte Überempfindlichkeit-UE SMQ PT	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (N = 15)
Gesamte Überempfindlichkeitsreaktionen^a	7 (46,7%)
Gesamte anaphylaktische Reaktionen SMQ^a	0
Angioödem SMQ^a	7 (46,7%)
Urtikaria	4 (26,7%)
Schwellung der Augen	2 (13,3%)
Überempfindlichkeit	1 (6,7%)
Lokale Schwellung	1 (6,7%)
Nasale Obstruktion	1 (6,7%)
Genitales Ödem	1 (6,7%)
„Wheezing“	1 (6,7%)
^a Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) unter Einsatz der Algorithmen „Anaphylaktische Reaktionen“ und „Angioödem“ identifiziert. ^b „drug-related“ Abkürzungen: PT = Preferred Term; QW = jede Woche; SMQ = Standardised MedDRA Queries; UE = unerwünschtes Ereignis Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt. Quelle: MOR-007 CSR Tabelle 14.3.1.6.8 [46]	

Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 7 Patienten (46,7 %) auf, dabei handelte es sich ausschließlich um UE der SMQ „Angioödem“, die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ traten nicht auf (siehe Tabelle 4-141). Die häufigsten PT waren Urtikaria (26,7 %) und Schwellung der Augen (13,3 %). Die weitere PT Überempfindlichkeit, lokale Schwellung, nasale Obstruktion, genitales Ödem und „Wheezing“ traten jeweils nur bei 1 Patienten auf, was aufgrund der geringen Patientenzahl der Studie 6,7 % der Gesamtpopulation entspricht (siehe Tabelle 4-141).

4.3.2.3.3.1.6.7 Diskussion der Sicherheit

Die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) entsprachen den für ERT bekannten Reaktionen. Die am häufigsten berichteten schweren UEs und SUEs stellen die Symptomatik der zugrundeliegenden MPS IVA Erkrankung dar (z. B. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Deformität des Knies) und sind nicht auf die Behandlung mit Elosulfase alfa zurückzuführen. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für ERTs bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist die Verträglichkeit von Elosulfase alfa als akzeptabel zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen.

In den periodischen Nutzen-Risiko Evaluationen, die halbjährlich an die EMA gesendet werden, werden Sicherheitsdaten zu Elosulfase alfa aus dem gesamten klinischen Studienprogramm, dem Register und aus spontanen Nebenwirkungsmeldungen zusammengetragen und hinsichtlich des Nutzen-Risiko Verhältnisses bewertet [135]. In Anbetracht des progressiven Verlaufs der MPS IVA, den Prognosen für die Patienten, der Heterogenität des Krankheitsbildes, dem Alter und meist irreversiblen chronischen Effekten, die durch die langfristige Ansammlung von KS und Chondroitin-6-Sulfat hervorgerufen werden, demonstrieren die beobachteten Verbesserungen unter Elosulfase alfa einen klinisch relevanten Unterschied für Patienten mit MPS IVA. Seit der Zulassung von Elosulfase alfa 2014 sind keine neuen Sicherheitssignale oder Nebenwirkungen gemeldet worden. Dementsprechend liegt für die Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa weiterhin ein positives Nutzen-Risiko Verhältnis vor.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Auf eine Darstellung der Subgruppen wird verzichtet.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Die folgende Tabelle 4-142 enthält die Liste der eingeschlossenen Studien zu weiteren Untersuchungen.

Tabelle 4-142: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studienunterlagen	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen
Studien zu Elosulfase alfa			
MOR-005	Studienprotokoll [30] SAP [49] CSR [45] Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120] Zusatzanalysen 2025 Teil 2 [171]	ClinicalTrials.gov: NCT01415427 [149] EU-CTR / ICTRP: 2010-020199-45 [150, 151] OMON (via ICTRP): NL-OMON35977 [152]	Publikationen: Hendriksz 2016 [83] Hendriksz 2016 [119] Hughes 2017 [85] Hendriksz 2018 [146] Lee 2022 [122] CENTRAL Einträge zu Studienregistern: NCT01415427 [143] EU-CTR 2010-020199-45 [144] NL-OMON35977 [145] Vorherige Nutzenbewertungsverfahren: Vorgangsnummer 2014-06-01-D-114 [40, 41] Vorgangsnummer 2017-09-15-D-320 [23, 42, 43]
MOR-007	Studienprotokoll [93] SAP [104] CSR [46]	ClinicalTrials.gov / ICTRP: NCT01515956 [153, 154] EU-CTR / ICTRP: 2011-003197-84 [155, 156]	Publikationen: Jones 2015 [32]
Studien zu BSC			
MOR-001	Studienprotokoll [47] SAP [102] [kein CSR vorhanden]	ClinicalTrials.gov / ICTRP: NCT00787995 [157, 158] OMON (via ICTRP): NL-OMON36408 [159]	Publikationen: Harmatz 2013 [8] Harmatz 2015 [25] Vorherige Nutzenbewertungsverfahren: Vorgangsnummer 2017-09-15-D-320 [23, 42, 43]
Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; CSR = Klinischer Studienbericht; EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; OMON = Overview of Medical Research in the Netherlands; SAP = statistischer Analyseplan			

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Elosulfase alfa ist zur Behandlung der MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen indiziert [1]. Es handelt sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens [33]. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wird in diesem Dossier die RCT MOR-004, sowie ein indirekter Vergleich der Verlängerungsstudie MOR-005 und der historischen Kontrollkohorte MOR-001 herangezogen. Ergänzend werden zudem Daten der einarmigen Studie MOR-007 bei Patienten < 5 Jahren im naiven Vergleich zu Patienten ähnlichen Alters der Studie MOR-001 dargestellt.

Die Studie MOR-004 eignet sich zur Ableitung eines **Hinweises auf einen Zusatznutzen**. Bei der Studie MOR-004 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multinationale Parallelgruppen-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa in den Dosierungen 2,0 mg/kg/QW und 2,0 mg/kg/QOW im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht [44, 70]. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist die zugelassene Dosierung von 2,0 mg/kg/QW [1] und die Placebo-Gruppe, welche die vom G-BA bestimmte zVT BSC adäquat abbildet, maßgeblich. Die Randomisierung auf die Behandlungsarme erfolgte stratifiziert nach Altersgruppe (5 – 11 Jahre, 12 – 18 Jahre, ≥ 19 Jahre) und der 6MWT-Kategorie zu Baseline (≤ 200 m und > 200 m) mittels „Interactive Web Response System“ (IWRS) oder „Interactive Voice Response System“ (IVRS) durch einen unabhängigen Drittanbieter [70]. Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte und das Studienpersonal waren verblindet und sie hatten zu keinem Zeitpunkt Kenntnis zur Gruppenzugehörigkeit [70]. Es lag ein a priori definierter SAP vor [48]. Post hoc Analysen wurden nur durchgeführt, um den Anforderungen dieser Nutzenbewertung zu entsprechen. Somit handelt es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen auf Studienebene führen könnten, und das Verzerrungspotenzial der Studie MOR-004 auf Studienebene ist somit gesamthaft als niedrig zu bewerten. Auch auf Endpunktebene liegt ein geringes Verzerrungspotenzial vor, da standardisierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte verwendet wurden. Die Analysen der Endpunkte basieren auf der ITT-Population und erfüllen daher das ITT-Prinzip. Ausnahmen stellen die Analysen der anthropometrischen Maße und der Auswertung der Verwendung von Gehhilfen und Rollstühlen gemäß MPS HAQ dar. Dies ist dadurch zu begründen, dass eine Verbesserung des Wachstums anhand der anthropometrischen Maße nur bei noch nicht ausgewachsenen Patienten (Männer ≤ 18 Jahre, Frauen ≤ 15 Jahren) möglich ist. Ebenso ist die Verwendung der Population at Risk zur Analyse der Verwendung von Gehhilfen und Rollstühlen sinnvoll, da Patienten, die bereits einen Rollstuhl / eine Gehhilfe verwenden, keine weitere Verschlechterung erfahren können, während Patienten, die keinen Rollstuhl / keine Gehhilfe verwenden, keine weitere Verbesserung erfahren können.

Zusammenfassend liegt mit Studie MOR-004 eine qualitativ hochwertige RCT für den Zeitraum von 24 Wochen vor. Die Studie MOR-004 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenz-hierarchie der Evidenzstufe 1b [26]. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG kann anhand einer qualitativ hochwertigen Studie mit statistisch signifikantem Effekt ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden [27].

Zusätzlich zur Studie MOR-004 wird zur Bewertung des Langzeiteffektes von Elosulfase alfa die Studie MOR-005 mit der historischen Kontrollkohorte MOR-001 verglichen. Bei Studie MOR-005 handelt es sich um die Extensionsstudie der Studie MOR-004. In der Studie MOR-005 wurden die Patienten der Placebo-Gruppe auf eine Behandlung entweder mit 2,0 mg/kg/QW oder mit 2,0 mg/kg/QOW Elosulfase alfa umgestellt, während Patienten des QW- und QOW-Behandlungsarms ihre Behandlung beibehielten [30, 45]. Ein Vergleich der Langzeitdaten mit Placebo war somit nicht mehr möglich. Die Studie MOR-001 ist eine longitudinale Studie zum Krankheitsverlauf von MPS IVA ohne Elosulfase alfa. Die Patienten der Studie MOR-001 erhielten BSC, so dass die vom G-BA bestimmte zVT (BSC) adäquat abgebildet wird. Aufgrund der identischen Operationalisierung der Endpunkte eignen sich die Studien MOR-005 und MOR-001 für einen indirekten Vergleich. Zur bestmöglichen Umsetzung des adjustierten indirekten Vergleiches wurde zunächst eine Confounder-Analyse durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der Confounder-Analyse wurde ein 1:1-Propensity-Score-Matching der Patienten des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 und den Patienten der Studie MOR-001, welche formell die Einschlusskriterien der Studien MOR-004/005 erfüllen, durchgeführt. Qualitätsprüfungen des adjustierten indirekten Vergleiches ergaben eine sehr gute Positivität, Überlappung und Balanciertheit der Daten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2.3). Auch alle weiteren Anforderungen zur Nachbildung einer randomisierten Zielstudie entsprechend dem Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ [31] sind erfüllt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2.2.3). Somit ist die Strukturgleichheit der gematchten Behandlungsgruppen gegeben, sodass sich der indirekte Vergleich auf Basis des 1:1-Propensity-Score-Matchings zur Ableitung eines Zusatznutzens eignet. Alle Analysen erfolgten, soweit möglich, analog zu den präspezifizierten Analysen der Studie MOR-004 und basierten auf der Gesamtheit aller gematchten Patienten. Analysen, die nicht bereits im SAP der Studie MOR-004 präspezifiziert waren, wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist erfüllt. Die Ergebnisse der dargestellten Analysen erlauben somit belastbare Aussagen über das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Elosulfase alfa zur Behandlung der MPS IVA. Das Verzerrungspotenzial des adjustierten indirekten Vergleiches der Studie MOR-005 und MOR-001 wird dennoch als hoch eingestuft, da indirekte Vergleiche per se ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Da es sich um einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator handelt, welcher für Confounder adjustiert wurde, kann anhand des Vergleiches der Studie MOR-005 und der Studie MOR-001 ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Bei Studie MOR-007 handelt es sich um eine einarmige Studie zu Elosulfase alfa in der Dosierung 2,0 mg/kg/QW bei MPS IVA-Patienten < 5 Jahren [46, 93]. Für den Endpunkt z-Score der Stehhöhe wurde ein nicht-adjustierter Vergleich mit MOR-001 Patienten ähnlichen Alters dargestellt [32]. Da es sich um einen naiven Vergleich ohne Adjustierung für Confounder handelt [32], wird das Verzerrungspotenzial des indirekten Vergleiches als hoch eingeschätzt. Der indirekte Vergleich der Studie MOR-007 mit Studie MOR-001 wird daher ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Insgesamt ergibt sich aus der qualitativ hochwertigen RCT MOR-004 ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen**. Der adjustierte indirekte Vergleich der Studie MOR-005 mit Studie MOR-001 auf Basis eines 1:1-Propensity-Score-Matchings eignet sich zur Ableitung eines **Anhaltspunkts auf einen Zusatznutzen**. Von Studie MOR-007 wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der zulassungsbegründenden RCT MOR-004, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht wurde. Sowohl die Behandlung mit Elosulfase alfa als auch mit Placebo fand zusätzlich zu einer Standardtherapie mit BSC der Patienten statt, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie adäquat abgebildet ist. Zusätzlich wird der Zusatznutzen mit einem indirekten Vergleich der Langzeit-Extensionsstudie Studie MOR-005 gegenüber einer natürlichen Kontrollpopulation mit BSC der Studie MOR-001 belegt. Außerdem werden ergänzend die Ergebnisse eines naiven indirekten Vergleichs der einarmigen Studie MOR-007 zu 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa bei MPS IVA-Patienten < 5 Jahren mit gleichaltrigen MOR-001 Patienten präsentiert.

Es werden nur diejenigen Studienarme dargestellt, in denen Elosulfase alfa in der zugelassenen Dosierung 2,0 mg/kg/QW eingesetzt wird [1]. Davon abweichende Dosierungen, wie beispielsweise eine QOW-Verabreichung werden nicht zur Bewertung herangezogen.

Ergebnisse der RCT MOR-004

Bei der MOR-004 Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Studie bei Patienten mit gesicherter MPS IVA im Alter von fünf Jahren und älter mit einer Gehstrecke zwischen ≥ 30 und ≤ 325 m (N = 176, ITT- und Sicherheitspopulation). Die Patienten wurden in folgende Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1 randomisiert: Behandlung mit Placebo, Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW oder 2,0 mg/kg/QOW über 24 Wochen. Die Dosis des Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW-Behandlungsarm entspricht der in Deutschland zugelassenen Dosierung von Elosulfase alfa [1] und wird im Dossier dargestellt. Die Dosis des Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW-Behandlungsarm entspricht nicht der zugelassenen Dosierung und wird aus diesem Grund nicht dargestellt. Sowohl die Behandlung mit Elosulfase alfa als auch mit Placebo fand zusätzlich zu einer Standardtherapie mit BSC der Patienten statt, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie adäquat abgebildet ist. Da MPS IVA Patienten häufig chirurgische Eingriffe benötigen, um Knochen- und Gelenkdeformitäten zu korrigieren, war es unerlässlich, eine Studie mit begrenzter Dauer von 24 Wochen zu konzipieren, um die störenden Auswirkungen dieser Verfahren auf wichtige Endpunkte zu minimieren. Zudem war eine längere Studiendauer gegenüber Placebo aus ethischen Gründen nicht vertretbar.

Als patientenrelevante Endpunkte werden in der Kategorie Morbidität die Ausdauer, gemessen am 6MWT, der MPS HAQ und anthropometrische Messungen dargestellt. In der Kategorie Verträglichkeit und Sicherheit werden UE und SUE dargestellt. Die uKS und Lungenfunktion gemessen am FEV1 werden supportiv dargestellt, da sie per se nicht patientenrelevant sind. Da die generelle Wirksamkeit von Elosulfase alfa als Enzyersatztherapie über die Reduktion des uKS belegt werden kann, wird dieser Endpunkt auch in der Zusammenfassung der Ergebnisse präsentiert.

Die Studie entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe 1b [26]. Das Verzerrungspotential wurde für die eingeschlossene

Studie endpunktübergreifend als gering eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte wurde als niedrig eingestuft. Die für die Nutzenbewertung relevanten Parameter sind patientenrelevante Parameter. Zusätzlich wird der Endpunkt uKS supportiv präsentiert, um die Wirksamkeit des Medikaments zu demonstrieren. Aufgrund der hohen Qualität der Studie wird die Ergebnissicherheit der vorgelegten Daten als hoch eingestuft.

In Tabelle 4-3 werden die Ergebnisse der RCT MOR-004 zusammenfassend dargestellt und das Ausmaß des Zusatznutzens präsentiert. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elosulfase alfa erfolgte anhand der Kriterien der allgemeinen Methoden des IQWiG [27].

Tabelle 4-143: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCT MOR-004

Dimension Endpunkt	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Ausdauer (6MWT)			
	RR [95 % KI]	p-Wert ^a	
Patienten mit Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	1,516 [1,013; 2,270] iRR: 0,6596 ^b [0,4405; 0,987]	0,0382	gering
Patienten mit Verschlechterung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	0,458 [0,196; 1,068]	0,0594	
uKS			
	SMD [95 % KI]	p-Wert ^c	
Veränderung des uKS von Baseline bis Woche 24	-1.8573 [-2.2906, -1.4189]	<0,0001	ergänzend
Anthropometrische Messungen			
	SMD [95 % KI]	p-Wert ^c	
Veränderung der Stehhöhe (z-Score) von Baseline bis Woche 24 ^d	0,3545 [-0,0860; 0,7934]	0,1149	↔

Dimension Endpunkt	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung des Gewichts (z-Score) von Baseline bis Woche 24 ^d	0,3229 [-0,1180; 0,7623]	0,1514	
MPS HAQ			
Domäne			
	RR [95 % KI]	p-Wert ^a	
Eigenständigkeit			
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	1,128 [0,713; 1,786]	0,6024	↔
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	1,186 [0,597; 2,355]	0,6294	
Mobilität			
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	1,110 [0,765; 1,609]	0,5913	gering
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	0,366 [0,138; 0,970]	0,0338	
Betreuungsbedarf			
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	1,038 [0,583; 1,847]	0,9012	↔
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline	0,751 [0,338; 1,669]	0,4872	

Dimension Endpunkt	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
Verträglichkeit			
UE - Gesamtraten			
	RR [95 % KI]	p-Wert ^e	↔
Jegliche UEs	1,00 [0,93; 1,07]	1,0000	
Mild	0,79 [0,57; 1,11]	0,1957	
Moderat	1,32 [0,84; 2,09]	0,2591	
Schwer	2,03 [0,19; 21,83]	0,6185	
Jegliche therapie-assoziierte UEs	1,19 [0,92; 1,54]	0,2402	
Jegliche SUEs	4,58 [1,03; 20,28] iRR: 0,22 ^b [0,05; 0,97]	0,0293	
Jegliche therapie-assoziierte SUEs	5,08 [0,25; 103,7]	0,2436	
Jegliches UE, welches zum Studienabbruch führt	n.b. ^f	n.b. ^f	
Jegliches UE, welches zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führt	n.b. ^f	n.b. ^f	
Fatale UE	n.b. ^f	n.b. ^f	
Jegliche IAR	0,98 [0,87; 1,10]	0,7620	
Jegliche Überempfindlichkeitsreaktionen	1,74 [0,74; 4,12]	0,219	

^a p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline.

^b inverses relatives Risiko (iRR)

Dimension Endpunkt	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo	Ausmaß des Zusatznutzens
^c p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. ^d Analyse beschränkt auf Männer im Alter von ≤ 18 Jahren und Frauen mit einem Alter ≤ 15 Jahren ^e p-Wert berechnet mittels Fisher's Exakt Test ^f Da keine Ereignisse auftraten wurden keine Effektschätzer und kein p-Wert berechnet. Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; IAR = Infusionsbedingte Reaktionen; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; RR = relatives Risiko; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; uKS = Normalisiertes Keratansulfat im Urin; $\leftrightarrow$ = kein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied		

Ausdauer (6MWT)

Das primäre Ziel der Studie war es, den Behandlungseffekt von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW auf die Ausdauer im 6MWT über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo zu demonstrieren. Dieses Ziel wurde erreicht: Über 50 % Patienten (32 von 58 Patienten) im Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW-Behandlungsarm zeigten gegenüber 37,3 % der Patienten im Placebo-Arm (22 von 59 Patienten) eine signifikante klinische Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline (iRR 0,6596; 95 % KI [0,4405; 0,987]; $p = 0,0382$). Da es sich bei der eingeschränkten Ausdauer der Patienten um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für den patientenrelevanten Endpunkt der Veränderung der Gehstrecke im 6MWT. Die ANCOVA-Analyse der Veränderung Gehstrecke im 6MWT zu Baseline unterstützt dieses Ergebnis. Die Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verlängerte die mittlere Gehstrecke im 6MWT um 22,5 m (95 % KI [4,0; 40,9]; $p = 0,0174$) verglichen mit Placebo.

Unter der Behandlung mit Elosulfase alfa zeigten die Patienten signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo + BSC. Die mittlere Gehstrecke (SD) betrug zu Beginn der Studie in der Placebo Gruppe bzw. bei den Patienten, die Elosulfase alfa einmal wöchentlich erhielten, 211,9 (69,9) m bzw. 203,9 (76,3) m. Bei diesen sehr niedrigen Ausgangswerten würden selbst kleine Verbesserungen zu einer erheblich verbesserten Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, wie etwa ein selbständiger Toilettengang, und einer geringeren Abhängigkeit von der Unterstützung durch Pflegepersonen führen. Die mittlere Änderung (SD) der Gehstrecke im 6MWT von Baseline bis Woche 24 betrug 36,0 (58,1) m unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (entsprechend 23,8 (SD 44,4) %). Die Mobilität ist besonders relevant für die Patienten, da sie sich direkt auf die Selbstständigkeit der Patienten, sowie ihre Lebensqualität auswirkt. Ein Mobilitätsverlust der Patienten stellt daher ein schwerwiegendes Symptom dar. Entsprechend ist die signifikante und klinisch relevante Verbesserung des 6MWT unter der Behandlung mit Elosulfase alfa ein bedeutender patientenrelevanter Vorteil für MPS IVA-Patienten.

Anthropometrische Messungen

In Studie MOR-004 wurden numerische Vorteile der normalisierten, anthropometrischen Körpermaße (z-Scores) für die Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC festgestellt, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Der z-Score der Stehhöhe reduzierte sich in der Placebo-Gruppe am Ende der 24-wöchigen Behandlung um einen weiteren Wert von -0,2 im Vergleich zu Baseline, während er unter Behandlung mit Elosulfase alfa konstant blieb (Veränderung zu Baseline von 0,0). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der MPS IVA-Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa stabil gehalten wird, während die Patienten mit BSC im Verlauf weiter von der Normalbevölkerung abweichen.

uKS

Der Endpunkt uKS dient supportiv der Demonstration der Wirksamkeit des eingesetzten Arzneimittels. Die Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW führte bereits nach zwei Wochen zu einer hoch signifikanten Reduktion der normalisierten uKS (Differenz prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Elosulfase alfa vs. Placebo: -30,2 %, 95 % KI [-38,5; -22,0]; $p < 0,0001$), die über 24 Wochen stabil blieb (Differenz prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Elosulfase alfa vs. Placebo: -40,7 %, 95 % KI [-49,0; -32,4]; $p < 0,0001$; SMD: -1,8573, 95 % KI [-2,2906; -1,4189]).

Dies veranschaulicht die schnelle und effektive Wirksamkeit von Elosulfase alfa.

MPS HAQ

Der MPS HAQ ist ein Fragebogen, um die Funktionsfähigkeit der Patienten im Alltag zu untersuchen. Bei allen Domänen bedeutet eine höhere Punktzahl eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität.

Es wurden Responderanalysen mit den Gesamtscores der einzelnen Domänen Eigenständigkeit, Mobilität und Betreuungsbedarf durchgeführt. In der Domäne Mobilität zeigt sich, dass sich signifikant weniger Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (8,6 %) um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline verschlechtern als die Patienten mit Placebo-Behandlung (22,0 %) (RR 0,366; 95 % KI [0,138; 0,970], $p = 0,0338$). Da es sich bei der Mobilität der Patienten um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich daraus ein **geringer Zusatznutzen**. Betrachtet man in der Domäne Mobilität ausschließlich Patienten mit einer Verbesserung lässt sich dieser Effekt nach 24 Wochen nicht beobachten.

In der Domäne Betreuungsbedarf wurden numerische Vorteile im Gesamtscore gegenüber der Behandlung mit Elosulfase alfa beobachtet. Der mittlere Gesamtscore der Domäne zum Betreuungsbedarf (Skalenspannweite 1 – 52 Punkte) (SD) nahm in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe mit -2,3 (7,02) bis Woche 24 stärker ab als in der Placebo Gruppe mit -1,1 (5,79). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. In der Domäne Eigenständigkeit wurden keine signifikanten, klinisch relevanten Veränderungen beobachtet. Neben den Domänen wird im MPS HAQ unabhängig von der Domäne Mobilität die Nutzung

von Rollstühlen und Gehhilfen erfasst. Hier wurde die Veränderung der Patienten mit Risiko auf Verschlechterung oder Verbesserung als Responderanalyse analysiert. Aufgrund der geringen Patientenzahlen lassen sich keine signifikanten, klinisch relevanten Veränderungen beobachten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Die Baseline-Daten zum MPS HAQ zeigen, dass sich MPS IVA negativ auf die Fähigkeit der Patienten zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten auswirkt. Es handelt sich bei MPS IVA um eine heterogene, progressive Erkrankung. 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 [4, 17]. Die Behandlung mit Elosulfase alfa führt dazu, dass sich signifikant weniger Patienten in der Mobilitätsdomäne des MPS HAQ verschlechtern. Dies deckt sich mit den Ergebnissen des primären Endpunkts 6MWT und ist besonders relevant, da sich die Mobilität direkt auf die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten auswirkt. Zusätzlich wird ein numerischer Vorteil in der Veränderung der Domäne zum Betreuungsbedarf beobachtet, welcher jedoch nicht signifikant ist.

Verträglichkeit

Sowohl in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe als auch in der Placebo Gruppe traten bei nahezu allen Patienten (beide Gruppen 96,6 %) UE auf. Diese UE wurden bei 42 Patienten (72,4 %) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe als therapie-assoziiert eingeschätzt und bei 36 Patienten (61,0 %) in der Placebo Gruppe (RR 1,19; 95 % KI [0,92; 1,54]; $p = 0,2402$). Die meisten UE (jegliche und jegliche therapie-assoziiert UE) entsprachen dem Schweregrad mild. Schwere UE wurden bei 2 Patienten (3,4 %) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 1 Patienten (1,7 %) in der Placebo Gruppe beobachtet. Im Auftreten der UE wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW und der Behandlung mit Placebo beobachtet.

Es traten signifikant mehr SUE bei Patienten in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe (9 [15,5 %]), als in der Placebo Gruppe (2 [3,4 %]) auf (iRR 0,22; 95 % KI [0,05; 0,97]; $p = 0,0293$). Die SUE in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe wurden allerdings nur bei 2 Patienten (3,4 %) als therapie-assoziiert eingeschätzt. Beide therapie-assoziierten SUE in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe wurden innerhalb eines Tages aufgeflöst und führten nicht zu einem Behandlungs- oder Studienabbruch. Werden nur die therapie-assoziierten SUE betrachtet, so ergibt sich hieraus kein statistisch relevanter Unterschied zwischen Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW und Placebo (RR 5,08; 95 % KI: [0,25; 103,7]; $p = 0,2436$). Zudem gab es in beiden Behandlungsgruppen keine UE, welche zu einem Behandlungsabbruch oder einem Studienabbruch führten und es traten keine Todesfälle auf.

Als UEs von besonderem Interesse galten IARs und Überempfindlichkeitsreaktionen. Insgesamt hatten 52 Patienten (89,7 %) der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe eine IAR und 54 Patienten (91,5 %) in der Placebo Gruppe (RR 0,98; 95 % KI [0,87; 1,10]; $p = 0,7620$). Dabei handelte es sich hauptsächlich um milde IAR. Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei

12 Patienten (20,7 %) der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe und bei 7 Patienten (11,9 %) in der Placebo Gruppe auf (RR 1,74; [0,74; 4,12] p = 0,219).

In den Behandlungsgruppen traten UEs am häufigsten in folgenden SOC auf (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe vs. Placebo Gruppe): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (67,2 % vs. 66,1 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (65,5 % vs. 62,7 %), gastrointestinale Erkrankungen (63,8 % vs. 69,5 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (60,3 % vs. 55,9 %), Erkrankungen des Nervensystems (53,4 % vs. 44,1 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (43,1 % vs. 50,8 %). Es wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet, die Verteilung der SOC's war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar.

Die häufigsten PT (≥ 30 %) waren in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe vs. Placebo Gruppe die PTs Fieber (43,1 % vs. 28,8 %), Erbrechen (44,8 % vs. 35,6 %), Kopfschmerzen (41,4 % vs. 35,6 %) und Husten (27,6 % vs. 35,6 %). Bei nahezu allen PTs wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Lediglich im Auftreten von abdominalen Schmerzen gab es Unterschiede in den Behandlungsgruppen. Während bei 14 Patienten (24,1 %) in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW Gruppe abdominale Schmerzen auftraten waren es 5 Patienten (8,5 %) in der Placebo Gruppe (iRR 0,35; 95 % KI [0,14; 0,91]; p = 0,025).

Die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) entsprachen den für ERT bekannten Reaktionen. Die am häufigsten berichteten schweren UEs und SUEs stellen die Symptomatik der zugrundeliegenden MPS IVA Erkrankung dar (z. B. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Deformität des Knies) und sind nicht auf die Behandlung mit Elosulfase alfa zurückzuführen. Dies wird auch durch das vergleichbare Auftreten der UEs und IARs in der Placebo Gruppe deutlich. Insgesamt wurden nahezu keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen identifiziert. Unter Behandlung mit Elosulfase alfa mehr SUE auf, die allerdings nur zu einem geringen Anteil therapie-assoziiert waren und weder zu einem Behandlungsabbruch noch zu einem Abbruch der Studie führten.

Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für ERTs bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist die Verträglichkeit von Elosulfase alfa als akzeptabel zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs von MOR-005 vs. MOR-001

Mit der RCT MOR-004 werden direkt vergleichende Daten von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo, jeweils zusätzlich zur BSC, über 24 Wochen vorgelegt. Da MPS IVA-Patienten häufig chirurgische Eingriffe benötigen, um Knochen- und Gelenkdeformitäten zu korrigieren, war es unerlässlich, eine Studie mit begrenzter Dauer von 24 Wochen zu konzipieren, um die störenden Auswirkungen dieser Verfahren zu minimieren. Da es sich bei Elosulfase alfa um das einzige Arzneimittel zur Therapie von MPS IVA handelt [28, 29], war zudem eine längere Studiendauer über 24 Wochen hinaus unter Aufrechterhaltung der Placebo Gruppe nicht geplant, da es in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden ethisch nicht zumutbar erschien, den Patienten die Therapie über einen längeren Zeitraum vorzuenthalten. Aus diesem Grund wurden die Placebo-Patienten der Studie MOR-004 in Teil 1 der Erweiterungsstudie MOR-005 auf eine Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (PBO-QW-Behandlungsarm) und Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW (PBO-QOW-Behandlungsarm) umgestellt [30]. Patienten, die bereits in Studie MOR-004 eine Behandlung mit Elosulfase alfa erhielten, behielten ihre Behandlung bei (QW-QW- und QOW-QOW-Behandlungsarm). In Teil 2 der Erweiterungsstudie MOR-005 wurden alle Patienten auf eine Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW umgestellt [30].

Der Vergleich der Langzeitdaten aus der Extensionsstudie MOR-005 mit der vom G-BA bestimmten zVT BSC wurde auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches mit der historischen Verlaufskohorte MOR-001 vorgenommen. Dieser qualitativ hochwertige, adjustierte indirekte Vergleich entspricht den Anforderungen des IQWiG an vergleichende Analysen ohne Randomisierung [31]. Dazu gehört u. A. die systematische Recherche nach Confoundern und die Adjustierung für die identifizierten Confounder. Für die Adjustierung wurde ein 1:1-Propensity-Score-Matching der QW-QW-Patienten aus Studie MOR-005 und der MOR-001 Patienten verwendet. Um die Vergleichbarkeit der Gruppen, die in das Propensity Score Matching eingehen, zu gewährleisten, wurde die Gruppe der MOR-001 Patienten auf solche Patienten limitiert, die formal die Einschlusskriterien der Studie MOR-004/005 erfüllen und für die eine ausreichende Datengrundlage für die Analysen zur Verfügung steht.

In Tabelle 4-4 werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Langzeitstudie MOR-005 und der natürlichen Kontrolle MOR-001 zusammenfassend dargestellt und das Ausmaß des Zusatznutzens präsentiert. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elosulfase alfa erfolgte anhand der Kriterien der allgemeinen Methoden des IQWiG [27].

Tabelle 4-144: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien MOR-005 und MOR-001

Dimension Endpunkt	MOR-005 QW-QW, gematchte Population vs. MOR-001, gematchte Population		Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Ausdauer (6MWT)			
	RR [95 % KI]	p-Wert ^a	
Patienten mit Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	1,7603 [1,1988; 2,5848] iRR: 0,568 ^b [0,3869; 0,8342]	0,0027	beträchtlich
Patienten mit Verschlechterung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	0,6932 [0,5439; 0,8834]	0,0026	
uKS			
	SMD [95 % KI]	p-Wert ^c	
Veränderung des uKS von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1	-1,2318 [-1,6632; -0,8004]	<0,0001	ergänzend
Anthropometrische Messungen			
	SMD [95 % KI]	p-Wert ^c	
Veränderung des Stehhöhe (z-Score) von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 ^d	0,2957 [-0,1579; 0,7493]	0,2199	↔
Veränderung des Gewichts (z-Score) von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 ^d	-0,2236 [-0,6592; 0,2119]	0,2259	

Dimension Endpunkt	MOR-005 QW-QW, gematchte Population vs. MOR-001, gematchte Population		Ausmaß des Zusatznutzens
MPS HAQ			
Domäne			
	RR [95 % KI]	p-Wert ^a	
Eigenständigkeit			
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	0,9660 [0,8043; 1,1602]	0,6988	↔
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	1,0265 [0,9217; 1,1431]	0,6319	
Mobilität			
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	0,8805 [0,7001; 1,1074]	0,2666	↔
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	0,9182 [0,8139; 1,0359]	0,1396	
Betreuungsbedarf			
Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	1,1267 [0,9595; 1,3229]	0,1210	↔
Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	1,0450 [0,9447; 1,1559]	0,3768	
^a p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline.			
^b inverses relatives Risiko (iRR)			
^c p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell.			
^d Analyse beschränkt auf Männer im Alter von ≤ 18 Jahren und Frauen mit einem Alter ≤ 15 Jahren			
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; uKS = Normalisiertes			

Dimension Endpunkt	MOR-005 QW-QW, gematchte Population vs. MOR-001, gematchte Population	Ausmaß des Zusatznutzens
Keratansulfat im Urin; ↔ = kein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied		

Ausdauer (6MWT)

Der in der RCT beobachtete signifikante und klinisch relevante Vorteil in der Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % unter Behandlung mit Elosulfase alfa zu Woche 24 wird durch den indirekten Vergleich zu Woche 72 / Jahr 1 bestätigt und sogar noch stärker deutlich.

Die Responderanalyse zeigt, dass der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % in Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zur Baseline in der Behandlungsgruppe QW-QW mit 59,62 % (n = 31) signifikant größer ist als in der MOR-001 Gruppe mit 32,69 % (n = 17). Das iRR beträgt 0,5681 (95 % KI [0,3869; 0,8342], p = 0,0027), wodurch der Vorteil von Elosulfase alfa gegenüber BSC signifikant und klinisch relevant ist. Dieser signifikante Vorteil wird auch durch die Sensitivitätsanalyse mit Patienten ohne orthopädische Operationen bestätigt (p = 0,0028). Da es sich bei der eingeschränkten Ausdauer der Patienten um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich **ein beträchtlicher Zusatznutzen** für den patientenrelevanten Endpunkt der Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT.

Darüber hinaus zeigt sich zu Woche 72 / Jahr 1 für die Behandlung mit Elosulfase alfa auch ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil in der Anzahl an Patienten mit Verschlechterung der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % im Vergleich zur Baseline. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung von ≥ 9 % war in der Behandlungsgruppe QW-QW mit 13,46 % (n = 7) signifikant geringer als in der MOR-001 Gruppe mit 40,38 % (n = 21). Das RR beträgt 0,6932 (95 % KI [0,5439; 0,8834], p = 0,0026), womit sich in der Verschlechterung analog zur Verbesserung ein signifikant und klinisch relevanter Vorteil für Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC zeigt. Auch hier wird dieser signifikante Vorteil durch die Sensitivitätsanalyse mit Patienten ohne orthopädische Operationen bestätigt (p = 0,0049). Analog ergibt sich auch anhand der Verschlechterung der Gehstrecke im 6MWT ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC.

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten (76,92 %) der MOR-001 Gruppe zu Jahr 2 werden die Responder zu Woche 120 / Jahr 2 nur deskriptiv präsentiert. Dennoch ist bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Messwerten zum Auswertungszeitpunkt zu beobachten, dass sich auch zu Woche 120 / Jahr 2 numerisch mehr Patienten in der QW-QW Gruppe (29 [58,0 %] Responder; 21 Non-Responder [42,0 %]), als in der MOR-001 Gruppe (2 [16,67 %] Responder; 10 Non-Responder [83,3 %]) um ≥ 9 % in der Gehstrecke im 6MWT verbesserten. Auch zeigten anteilig weniger Patienten in der QW-QW Gruppe (9 [18,0 %] Responder; 41 Non-Responder [82,0 %]) eine Verschlechterung um ≥ 9 % in der Gehstrecke im 6MWT, als in der MOR-001 Gruppe (6 [50,0 %] Responder; 6 Non-Responder [50,0 %]).

Unter der Behandlung mit Elosulfase alfa zeigten die Patienten signifikante Verbesserungen und signifikant weniger Verschlechterungen im Vergleich zu BSC. Die mittlere Gehstrecke (SD) betrug zu Baseline in der QW-QW Gruppe der MOR-005 Studie 211,459 (69,970) m und in der MOR-001 Gruppe 214,994 (77,730) m. Die mittlere (SD) der Gehstrecke im 6MWT von verbesserte sich in der QW-QW Gruppe unter Behandlung mit Elosulfase alfa um 27,579 (67,677) m bis Woche 72, entsprechend 14,580 (48,713) %. Im gleichen Zeitraum verschlechtern sich die Patienten ohne Behandlung mit Elosulfase alfa in der MOR-001 Gruppe um -18,375 (70,226) m bis Jahr 1, entsprechend 1,455 (59,869) %. Dieser Effekt hält auch langfristig bis Woche 120 / Jahr 2 an. Die mittlere (SD) prozentuale Änderung im QW-QW Arm betrug zu Woche 120 14,795 (50,505) %, während sich die Patienten der MOR-001 Gruppe bis Jahr 2 um -16,667 (38,813) % verschlechterten. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass sich die Gehfähigkeit der Patienten unter Elosulfase alfa deutlich verbessert und insbesondere über einen langfristigen Behandlungszeitraum starke Veränderungen im Vergleich zu Patienten ohne Behandlung mit Elosulfase alfa messbar sind. Selbst kleine Verbesserungen führen zu einer erheblich verbesserten Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, wie etwa ein selbständiger Toilettengang, und einer geringeren Abhängigkeit von der Unterstützung durch Pflegepersonen.

Das Krankheitsbild von MPS IVA ist durch heterogene Manifestationen gekennzeichnet, was die Erfassung einer Verbesserung einzelner Symptome erschwert. Der 6MWT bildet alle Körpersysteme ab, die an der körperlichen Ausdauer beteiligt und durch die Manifestationen der MPS IVA beeinträchtigt sind. Insbesondere die skelettalen Auffälligkeiten und Gelenkprobleme sind bei MPS IVA-Patienten stark ausgeprägt und resultieren in einer reduzierten Mobilität und Ausdauer, welche mittels des 6MWT abgebildet wird. Entsprechend ist die signifikante und klinisch relevante Verbesserung des 6MWT unter der Behandlung mit Elosulfase alfa ein bedeutender patientenrelevanter Vorteil für MPS IVA-Patienten.

Anthropometrische Messungen

Analog zu den Beobachtungen in der RCT MOR-004 wurden im indirekten Vergleich zu Woche 72 / Jahr 1 numerische Vorteile der normalisierten, anthropometrischen Körpermaße (z-Scores) für die Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC festgestellt, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Der z-Score der Stehhöhe reduzierte sich in der MOR-001 Kontrollkohorte zu Jahr 1 um einen weiteren Wert von -0,5 im Vergleich zu Baseline, während er sich unter Behandlung mit Elosulfase alfa mit einem Wert von -0,3 im Vergleich zu Baseline langsamer reduzierte. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der MPS IVA-Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC verlangsamt wird.

uKS

Der Endpunkt uKS dient supportiv der Demonstration der Wirksamkeit des eingesetzten Arzneimittels. In der RCT wurde bereits gezeigt, dass die Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW schon nach zwei Wochen Behandlungsdauer zu einer hoch signifikanten Reduktion des normalisierten uKS führte, die über 24 Wochen stabil blieb. Im indirekten

Vergleich zeigt sich, dass diese signifikante Reduktion im Vergleich zu BSC langfristig gehalten wird.

Die Änderung im uKS zu Woche 72 / Jahr 1 gegenüber Baseline unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert. Dabei wurde ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber BSC beobachtet ($p < 0,0001$). Die SMD beträgt -1,2318 (95 % KI [-1,6632; -0,8004]). Die Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Imputation bestätigt das Ergebnis ($p < 0,0001$). Zu Woche 120 / Jahr 2 wurde aufgrund der geringen Patientenzahl ($n = 11$) mit Daten zu Jahr 2 der MOR-001 Gruppe keine ANCOVA-Analyse durchgeführt. Die deskriptiven Daten deuten jedoch auf einen unveränderten Vorteil für Elosulfase alfa hin. Dies veranschaulicht die schnelle und langfristig effektive Wirksamkeit von Elosulfase alfa als Enzymersatztherapie.

MPS HAQ

Anhand der Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung der Gesamtscores der einzelnen Domänen des MPS HAQ von ≥ 15 % zeigen sich zu Woche 72 / Jahr 1 keine signifikanten Unterschiede in der Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC.

In der Domäne Eigenständigkeit zeigten 8 Patienten (15,38 %) der QW-QW Gruppe und 9 Patienten (17,31 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 15 % der Skalenspannweite (RR: 0,9660; 95 % KI [0,8043; 1,1602], $p = 0,6988$) zu Woche 72 / Jahr 1. Vier Patienten (7,69 %) in der QW-QW Gruppe und 3 Patienten (5,77 %) in der MOR-001 Gruppe zeigten eine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 15 % der Skalenspannweite (RR: 1,0265; 95 % KI [0,9217; 1,1431], $p = 0,6319$) zu Woche 72 / Jahr 1. Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt. Dennoch ist bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Messwerten zu beobachten, dass sich zu Woche 120 / Jahr 2 numerisch mehr Patienten in der QW-QW Gruppe (12 [24,5 %] Responder) als in der MOR-001 Gruppe (1 [8,3 %] Responder) um ≥ 15 % im Gesamtscore der Domäne Eigenständigkeit verbesserten.

In der Domäne Mobilität zeigten 10 Patienten (19,23 %) der QW-QW Gruppe und 15 Patienten (28,85 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 15 % (RR: 0,8805; 95 % KI [0,7001; 1,1074]; $p = 0,2666$) zu Woche 72 / Jahr 1. Numerisch zeigten weniger Patienten der QW-QW Gruppe (2; 3,85 %) eine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 15 % als in der Studie MOR-001 (6; 11,54 %), dieser Vorteil ist jedoch nicht signifikant (RR: 0,9182; 95 % KI [0,8139; 1,0359]; $p = 0,1396$). Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt.

In der Domäne Betreuungsbedarf zeigten 9 Patienten (17,31 %) der QW-QW Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 15 % zu Woche 72 / Jahr 1, während dies nur 4 Patienten (7,69 %) in der MOR-001 Gruppe erreichten (RR: 1,1267; 95 % KI [0,9595;

1,3229], $p = 0,1210$). Zu Woche 72 / Jahr 1 zeigten 4 Patienten (7,69 %) in der QW-QW Gruppe und 2 Patienten (3,85 %) in der MOR-001 Gruppe eine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 15 % (RR: 1,0450; 95 % KI [0,9447; 1,1559]; $p = 0,3768$). Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten in der MOR-001 Gruppe (76,92 %) wurden keine statistischen Analysen zu Woche 120 / Jahr 2 durchgeführt.

Neben den Domänen wird im MPS HAQ unabhängig von der Domäne Mobilität die Nutzung von Rollstühlen und Gehhilfen erfasst. Hier wurde die Veränderung der Patienten mit Risiko auf Verschlechterung oder Verbesserung als Responderanalyse analysiert. Aufgrund der geringen Patientenzahlen lassen sich keine signifikanten, klinisch relevanten Veränderungen beobachten, weshalb die Ergebnisse hier nicht dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.5).

Zusammengefasst zeigen sich numerische Vorteile für den Endpunkt MPS HAQ für die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber BSC zu Woche 72 / Jahr 1, welche jedoch nicht statistisch signifikant sind. Hier ist zu hervorzuheben, dass sich MPS IVA negativ auf die Fähigkeit der Patienten zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten auswirkt. Es handelt sich bei MPS IVA um eine heterogene, progressive Erkrankung, weshalb 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 [4, 24]. Dies ist in den Langzeitdaten des adjustierten indirekten Vergleichs zu beobachten.

Verträglichkeit

In Studie MOR-001 wurden keine UE erhoben. Daher konnte kein indirekter Vergleich für die Verträglichkeit mit der Studie MOR-005 durchgeführt werden. Die Ergebnisse zur Sicherheit werden aus diesem Grund deskriptiv präsentiert.

Bei allen Patienten (100 %) trat ein UE und bei 51,4 % der Patienten trat ein SUE auf. Die meisten UEs entsprachen CTCAE-Grad 1 oder 2. In der Gesamtpopulation berichteten etwa die Hälfte (51,4 %) aller Patienten über ein UE 2. Grades und 16,8 % über ein UE 1. Grades. UEs 3. Grades wurden von 27,2 % der Patienten gemeldet. Neun Patienten (5,2 %) berichteten über schwerwiegende UEs 4. Grades, einschließlich Asthma, Gelenkinstabilität, Myelopathie, Pneumonie, anaphylaktische Reaktionen, Herz-Kreislauf-Stillstand, Paraplegie, Rückenmarksischämie und Status asthmaticus. Nur bei einer anaphylaktischen Reaktion 4. Grades wurde ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat gesehen. Bei einem Patienten trat ein Todesfall und somit ein UE 5. Grades (PT: Lungenerkrankung) auf, bei dem jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes kein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat bestand und der auf die Grunderkrankung zurückzuführen war.

Therapie-assoziierte UEs (nach Einschätzung des Prüfarztes) wurden von 86,1 % der Patienten gemeldet und 5 Patienten (2,9 %) berichteten über SUEs, die mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang standen. Bei 5 (2,9 %) Patienten trat ein UE auf, das zum permanenten

Absetzen des Prüfpräparates führte, und bei 4 (2,3 %) Patienten ein UE, das zum Studienabbruch führte. Keines dieser UE stand mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang.

Als UEs von besonderem Interesse galten IARs und Überempfindlichkeitsreaktionen. Insgesamt hatten 97,7 % der Patienten eine IAR in der Studie MOR-005, wovon 72,3 % mit dem Prüfpräparat in Verbindung standen. Bei 51,4 % der Gesamtpopulation trat eine Überempfindlichkeitsreaktion auf, es bestand jedoch nur bei 28,3 % der Patienten in Zusammenhang mit der Prüfmedikation.

In der Gesamtpopulation traten UEs am häufigsten in folgenden SOC's auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (96,5 % der Patienten), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (93,1 %), gastrointestinale Erkrankungen (91,3 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils 87,9 %). Die Verteilung der SOC's war zwischen den Gruppen vergleichbar. Am häufigsten wurden die PTs Fieber (68,8 %), Erbrechen (66,5 %) und Kopfschmerzen (65,9 %) berichtet. SUEs traten in der Gesamtpopulation am häufigsten in folgenden SOC's auf: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (21,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11,0 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (6,9 %), Gefäßerkrankungen (6,9 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,2 %). Die häufigsten PTs in der Gesamtpopulation waren: Deformität des Knies (16,8 %) und schlechter Venenzugang (6,9 %). Weitere SOC und PT traten nur in einzelnen Behandlungsarmen, nicht jedoch in der Gesamtpopulation mit einer Inzidenz ≥ 5 % auf.

Insgesamt wurden in den Langzeitdaten der Studie MOR-005 keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert. Wie auch schon in der RCT MOR-004 entsprachen die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) den für ERT bekannten Reaktionen. Die am häufigsten berichteten schweren UEs und SUEs stellen die Symptomatik der zugrundeliegenden MPS IVA Erkrankung dar (z. B. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Deformität des Knies) und sind nicht auf die Behandlung mit Elosulfase alfa zurückzuführen. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für ERTs bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist die Verträglichkeit von Elosulfase alfa als akzeptabel zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen.

Ergebnisse der MOR-007 Studie (Patienten < 5 Jahre)

In Anbetracht der kleinen Stichprobengröße von 15 Patienten und der wenigen verfügbaren Daten zu unbehandelten Patienten im Alter < 5 Jahren werden die Ergebnisse der Studie MOR-007 ergänzend präsentiert und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Anthropometrische Messungen

Jones *et al.* 2015 verglichen die Stehhöhe von Patienten ≥ 2 Jahren unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW aus der Studie MOR-007 mit den unbehandelten Patienten der MOR-001 Studie zwischen 2 und 5 Jahren [32]. Zu Baseline war der mittlere z-Score (SD) der Stehhöhe der Patienten der MOR-007 (-2,0 [1,5]) und die Patienten der MOR-001 Studie (-2,2 [1,3]) vergleichbar. Zu Woche 52 hat sich der mittlere z-Score (SD) der Patienten der MOR-007 Studie nur leicht verschlechtert auf -2,2 (1,7), während sich die Patienten der MOR-001 Studie deutlich auf einen mittleren z-Score (SD) von -3,0 (1,2) verschlechtern. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der Patienten unter 5 Jahren unter Behandlung mit Elosulfase alfa stabil gehalten wird, während die Patienten mit BSC im Verlauf weiter von der Normalbevölkerung abweichen [32]. Zusätzlich wurden die z-Scores der Wachstumsrate numerisch verbessert, was auf eine annähernd normale Wachstumsrate unter der Behandlung mit Elosulfase alfa hindeutet [32].

Verträglichkeit

Bei allen 15 Patienten (100 %) trat ein UE und bei 8 Patienten (53,3 %) trat ein SUE auf. Die meisten UEs entsprachen CTCAE-Grad 2 (46,7 %) oder 3 (40,0 %). Zudem berichteten 2 Patienten (13,3 %) UE 1. Grades. Schwere UE des Grades 4 und 5 wurden nicht berichtet. Therapie-assoziierte UEs (nach Einschätzung des Prüfarztes) wurden von 13 Patienten gemeldet (86,7 %), wovon 60,0 % einem UE nach CTCAE-Grad 1 entsprachen. Von den 8 Patienten mit SUE wurde das SUE nur bei 1 Patienten als therapie-assoziiert bewertet. Als UEs von besonderem Interesse galten IARs und Überempfindlichkeitsreaktionen. Insgesamt hatten alle 15 Patienten (100 %) eine IAR. Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 7 Patienten (46,7 %) auf, dabei handelte es sich der SMQ „Angioödem“, die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ traten nicht auf.

Insgesamt wurde für Elosulfase alfa in der Studie MOR-007 ein tolerables Sicherheitsprofil bei MPS IVA-Patienten < 5 Jahre gezeigt, welches den Ergebnissen in der Verträglichkeit der Studien MOR-004 und MOR-005 ähnelt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

MPS IVA ist eine progressive lysosomale Speicherkrankheit, bei der die Patienten im fortschreitenden Krankheitsverlauf aufgrund der skelettalen Veränderungen, der respiratorischen und kardialen Beeinträchtigungen und der Schädigung der Sinnesorgane zunehmend eingeschränkt und belastet sind. Die Veränderungen in den verschiedenen Organsystemen führen zu lebensbedrohlichen Manifestationen, so dass die Lebenserwartung

bei MPS IVA unbehandelt etwa 20 – 30 Jahre beträgt [5, 6]. Zu den häufigsten Merkmalen bei MPS IVA gehören extreme Kleinwüchsigkeit, X-Beine, Fehlbildungen des Thorax und ein abnormes Gangbild [5, 8, 9]. Die typischen skelettalen Beeinträchtigungen und die extreme Kleinwüchsigkeit im Zusammenhang mit MPS IVA führen zu körperlichen Einschränkungen, die zu einer starken Beeinträchtigung der Ausdauer und einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion führen. Dies wirkt sich wiederum auf die Ausdauer, die Lebensqualität und Fähigkeit der Patienten aus, alltägliche Aktivitäten durchzuführen. Die Patienten sind daher bereits in frühem Alter häufig auf Gehhilfen oder Rollstühle angewiesen, leiden an chronischen Schmerzen und werden durch die häufig notwendigen orthopädischen Operationen, wie z. B. Fusion und/oder Dekompression der Halswirbelsäule, femorale Osteotomien zum Begradigen der Beine und korrektive Knieoperationen bei schwerer X-Bein-Deformität, belastet [5, 7, 10, 11].

Der Krankheitsverlauf von MPS IVA ist sehr heterogen und betrifft verschiedene Organsysteme. Zur Untersuchung therapeutischer Interventionen, ist es daher erforderlich ein Instrument heranzuziehen, welches Beeinträchtigungen bei mehreren Körpersystemen gleichzeitig abbildet. Der 6MWT als Maß der Ausdauer ist zur Messung der Morbidität besonders geeignet, da 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 [17].

Elosulfase alfa ist das erste und einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von MPS IVA. Seit der Zulassung im Jahr 2014 gilt Elosulfase alfa als Standardtherapie bei MPS IVA-Patienten und wird in den publizierten Leitlinien uneingeschränkt empfohlen [18-21].

Auf Basis der vorgelegten Studiendaten wird gezeigt, dass die Therapie mit Elosulfase (+ BSC) im Vergleich zur zVT BSC Vorteile in den folgenden patientenrelevanten Endpunkten aufweist:

- signifikant mehr Patienten erreichen eine klinisch relevante Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT um $\geq 9\%$ zu Woche 24 erreichen,
- der Unterschied im 6MWT verbessert sich weiter zu Woche 72 / Jahr 1 und erreicht in dem adjustierten indirekten Vergleich das Ausmaß **beträchtlich**,
- signifikant weniger Patienten erfahren eine klinisch relevante Verschlechterung der Gehstrecke im 6MWT um $\geq 9\%$ zu Woche 72 / Jahr 1,
- signifikant weniger Patienten erleiden eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesamtscores Domäne Mobilität des MPS HAQ um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24,
- eine signifikante Reduktion der uKS-Werte wird erzielt,
- und es liegt eine tolerable Verträglichkeit vor im Vergleich zu BSC vor.

Insgesamt zeigt Elosulfase alfa damit eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung der Ausdauer und Mobilität, sowie eine signifikante Verringerung der uKS-Werte bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil. In Anbetracht des progressiven Verlaufs der MPS IVA, den Prognosen für die Patienten, der Heterogenität des Krankheitsbildes, dem Alter und meist irreversiblen chronischen Effekten, die durch die langfristige Ansammlung von KS und Chondroitin-6-Sulfat hervorgerufen werden, demonstrieren die beobachteten Verbesserungen unter Elosulfase alfa einen klinisch relevanten Unterschied für Patienten mit MPS IVA im Vergleich zu BSC.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich unter Elosulfase alfa die Mobilität der Patienten verbessert und insbesondere über einen langfristigen Behandlungszeitraum starke Veränderungen messbar sind. Die anfänglichen Verbesserungen der Ausdauer blieben unabhängig von der Ausdauerfähigkeit der Patienten bei Baseline, der Anwendung von Gehhilfen und vom Alter erhalten. Die Langzeitergebnisse zeigen, dass der Nutzen der Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa anhält und den zu erwartenden Krankheitsverlauf bei MPS IVA-Patienten deutlich verändert. Die im gleichen Zeitraum bei nicht behandelten Patienten beobachtete Verschlechterung unterstreicht die Bedeutung der in dieser Studie festgestellten Verbesserungen.

Das Krankheitsbild von MPS IVA ist durch heterogene Manifestationen gekennzeichnet, was die Erfassung einer Verbesserung einzelner Symptome erschwert. Der 6MWT bildet mehrere Körpersysteme ab, die an der körperlichen Ausdauer beteiligt und durch die Manifestationen der MPS IVA beeinträchtigt sind: die Lungen- und Herz-Kreislauf-Funktion, der systemische und periphere Kreislauf, sowie die neuromuskuläre und muskuloskelettale Leistungsfähigkeit. Insbesondere die skelettale Auffälligkeiten und Gelenkprobleme sind bei MPS IVA-Patienten stark ausgeprägt und resultieren in einer reduzierten Mobilität und Ausdauer, welche mittels des 6MWT abgebildet wird. Der 6MWT eignet sich daher dazu, die körperliche Belastbarkeit der MPS IVA-Patienten zu quantifizieren. Die Mobilität ist besonders relevant für die Patienten, da sie sich direkt auf die Selbstständigkeit der Patienten, sowie ihre Lebensqualität auswirkt. MPS IVA-Patienten sind gegenüber der Normalbevölkerung stark in ihrer Mobilität eingeschränkt und bei Fortschreiten der Erkrankung ist ein nicht unerheblicher Teil der Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen. Dementsprechend ist die Mobilität für MPS IVA-Patienten von hoher Bedeutung und bei einer derartig schwerwiegenden Erkrankung können bereits kleine Verbesserungen klinisch bedeutsam sein. Entsprechend ist die signifikante und klinisch relevante Verbesserung des 6MWT unter der Behandlung mit Elosulfase alfa ein bedeutender patientenrelevanter Vorteil für MPS IVA-Patienten.

Im Rahmen der Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale identifiziert. Die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) entsprachen den für ERTs bekannten Reaktionen. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für ERT bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist die Verträglichkeit von Elosulfase alfa als akzeptabel zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate

der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen. Die Behandlung mit Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW) erwies sich weiterhin als sicher und verträglich und es wurde bei MPS IVA-Patienten eine nachhaltige und langfristige klinische Verbesserung der Ausdauer und der Alltagsaktivitäten gezeigt.

In der Gesamtschau der Evidenz ergibt sich für Elosulfase alfa nach der Methodik des G-BA **basierend auf den Ergebnissen der RCT ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und bezogen auf die Langzeituntersuchung über den adjustierten indirekten Vergleich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-145: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Mit der RCT MOR-004 werden in Abschnitt 4.3.1 direkt vergleichende Daten zu Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo, jeweils zusätzlich zur BSC, über 24 Wochen dargelegt. Da es sich bei Elosulfase alfa um das einzige Arzneimittel zur Therapie von MPS IVA handelt [28, 29], war eine längere Studiendauer über 24 Wochen hinaus unter Aufrechterhaltung der Placebo Gruppe in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden nicht ethisch vertretbar, da den Patienten ein weiterer Vorenthalt der Therapie nicht zumutbar war. Aus diesem Grund wurden die Placebo-Patienten der Studie MOR-004 in Teil 1 der Erweiterungsstudie MOR-005 auf eine Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (PBO-QW-Behandlungsarm) und Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QOW (PBO-QOW-Behandlungsarm) umgestellt [30]. Patienten, die bereits in Studie MOR-004 eine Behandlung mit Elosulfase alfa erhielten, behielten ihre Behandlung bei (QW-QW- und QOW-QOW-Behandlungsarm). In Teil 2 der Erweiterungsstudie MOR-005 wurden alle Patienten auf eine Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW umgestellt [30].

Somit liegen nach Woche 24 für die Studien MOR-004/005 nur Daten von mit Elosulfase alfa behandelten Patienten, nicht jedoch für eine Kontrollgruppe vor. Mit der Studie MOR-001 stehen Langzeitdaten einer historischen Verlaufskohorte zur Verfügung. Die Studie MOR-001 eignet sich hervorragend als externe Kontrollkohorte, da die für die in diesem Dossier relevante Fragestellung herangezogenen Endpunkte in den Studien MOR-001 und MOR-005 identisch operationalisiert und zu vergleichbaren Zeitpunkten erhoben wurden. Zudem fand in Studie MOR-001 keine Einschränkung der Behandlung der Patienten statt, sodass die vom G-BA bestimmte zVT BSC adäquat abgebildet ist.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend. Es wird auf Abschnitt 4.5.1 verwiesen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BioMarin International Limited. Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation 2018.
2. Leal, A. F., Almeciga-Diaz, C. J., Tomatsu, S. Mucopolysaccharidosis IVA: Current Disease Models and Drawbacks. *Int J Mol Sci* 2023; 24(22).
3. 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.
4. 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).
5. Hendriksz, C. J., Harmatz, P., Beck, M., Jones, S., Wood, T. et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Molecular Genetics and Metabolism* 2013; 110(1-2): 54-64.
6. 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. *Journal of inherited metabolic disease* 2007; 30(2): 165-74.
7. 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.
8. 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. *Molecular Genetics and Metabolism* 2013; 109(1): 54-61.
9. 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.

10. 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 Journal of Rare Diseases* 2021; 16(1).
11. 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. *Molecular Genetics and Metabolism* 2022; 137(1-2): 164-172.
12. 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].
13. 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.
14. American Thoracic Society (ATS). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111-7.
15. 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.
16. McDonald, A., Steiner, R., Kuehl, K., Turbeville, S. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr Rehabil Med* 2010; 3(2): 119-27.
17. BioMarin. Identifikation von Confoundern bei der Behandlung der Mukopolysaccharidose Typ IVA mit Elosulfase alfa (Vimizim®). Projektbericht 2025.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type 4A - Highly specialised technologies guidance. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst19/resources/elosulfase-alfa-for-treating-mucopolysaccharidosis-type-4a-pdf-50216267246533>, [Aufgerufen am: 26.02.2025]. 2022

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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: 11.04.2025]. 2014
23. 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: 11.04.2025]. 2018
24. Gemeinsamer Bundesausschuss Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SHB V für den Wirkstoff Elosulfase alfa (Vimizim®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro. 2025.
25. 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. *Molecular Genetics and Metabolism* 2015; 114(2): 186-194.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 5. Dezember 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 B3 in Kraft getreten am 20. März 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2025

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Allgemeine Methoden Version 7.0. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, [Aufgerufen am: 16.04.2025]. 2023

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

29. 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.

30. BioMarin International Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Study Protocol MOR-005 2011.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report A19-43. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungсна-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf, [Aufgerufen am: 15.04.2025]. 2020

32. 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. Pediatric Research 2015; 78(6): 717-722.

33. European Medicines Agency (EMA), Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment of mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A syndrome). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-vimizim-elosulfase-alfa-treatment-mucopolysaccharidosis-type-iva-morquio-syndrome_en.pdf, [Aufgerufen am: 16.04.2025]. 2014

34. 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: 11.04.2025]. 2025

35. Lin, H. Y., Lee, C. L., Chang, C. Y., Chiu, P. C., Chien, Y. H. et al. Survival and diagnostic age of 175 Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses (1985–2019). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020; 15(1).
36. 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 Journal of Rare Diseases* 2014; 9(1).
37. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-5.
38. Waffenschmidt, S., Navarro-Ruan, T., Hobson, N., Hausner, E., Sauerland, S. et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626.
39. Pufulete, M., Mahadevan, K., Johnson, T. W., Pithara, C., Redwood, S. et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123.
40. BioMarin Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Elosulfase alfa (Vimizim®) Modul 4 A Behandlung von Mukopolysaccharidose IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA) - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-539/2014-05-18_Modul4A_Elosulfase%20alfa.pdf, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2014
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Elosulfase alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-540/Nutzenbewertung_G-BA.PDF, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2014
42. BioMarin Europe Limited, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Elosulfase alfa (Vimizim®) Modul 4 A Behandlung von Mukopolysaccharidose IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA) - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2084/2017-09-14_Modul%204A_Elosulfase%20alfa.pdf, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2017

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Elosulfase alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2085/2017-09-15_Nutzenbewertung_G-BA_Elosulfase-alfa_D-320.pdf, [Aufgerufen am: 21.02.2025]. 2017
44. BioMarin International Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Clinical Study Report (CSR) MOR-004 2013.
45. BioMarin International Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Clinical Study Report (CSR) MOR-005 2016.
46. BioMarin International Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 110 in Pediatric Patients Less Than 5 Years of Age With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Clinical Study Report (CSR) MOR-007 2013.
47. BioMarin International Inc. A Multicenter, Multinational, Cross-sectional Clinical Assessment Study of Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). Study Protocol MOR-001 2008 inkl. Amendments 2008-2012.
48. BioMarin International Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Statistical Analysis Plan (SAP) MOR-004 2012.
49. BioMarin International Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Statistical Analysis Plan (SAP) MOR-005 2012 and Addendum 2016 2016.
50. Bundesministerium der Justiz (BMJ), Bundesamt für Justiz (BfJ), Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2025

51. Tomatsu, S., Montano, A. M., Oikawa, H., Smith, M., Barrera, L. et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12(6): 931-45.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum 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/40-268-3008/2014-11-20_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_2014-06-01-D-114_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2014

53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum 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/40-268-4871/2018-03-16_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_D-320_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2018

54. 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. *Journal of inherited metabolic disease* 2014; 37(6): 979-990.

55. 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: 1-8.

56. 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.

57. Alaei, M., Shakiba, M., Saneifard, H., Khanbabaee, G., Khalilian, M. et al. Elosulfase Alfa Treatment in Morquio A Patients in Iran: A Before and After Study. *Iranian Journal of Pediatrics* 2021; 31(6).

58. 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.

59. 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.

60. 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. Journal of inherited metabolic disease 2013; 36(2): 309-22.

61. Harmatz, P., Giugliani, R., IV, D. S., Guffon, N., Teles, E. L. et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Mol Genet Metab 2008; 94(4): 469-475.

62. Harmatz, P., Ketteridge, D., Giugliani, R., Guffon, N., Teles, E. L. et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Pediatrics 2005; 115(6): e681-9.

63. McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Florence, J. M., Eagle, M. et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. Muscle Nerve 2013; 48(3): 343-56.

64. Wraith, J. E., Clarke, L. A., Beck, M., Kolodny, E. H., Pastores, G. M. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr 2004; 144(5): 581-8.

65. European Medicines Agency (EMA), Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-05/EMACHMP2369812011corr1%20GL%20on%20Duchenne%20Becker%20muscular%20dystCurrent%20CURRENT.PDF>, [Aufgerufen am: 18.03.2025]. 2015

66. Olsson, L. G., Swedberg, K., Clark, A. L., Witte, K. K., Cleland, J. G. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. Eur Heart J 2005; 26(8): 778-93.

67. 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.
68. Butland, R. J., Pang, J., Gross, E. R., Woodcock, A. A., Geddes, D. M. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6329): 1607-8.
69. McGavin, C. R., Gupta, S. P., McHardy, G. J. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976; 1(6013): 822-3.
70. BioMarin International Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Study Protocol MOR-004 2010.
71. Nixon, P. A., Joswiak, M. L., Fricker, F. J. A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. *J Pediatr* 1996; 129(3): 362-6.
72. Jaeschke, R., Singer, J., Guyatt, G. H. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989; 10(4): 407-15.
73. du Bois, R. M., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Leff, J. A. et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 43(5): 1421-9.
74. Henricson, E., Abresch, R., Han, J. J., Nicorici, A., Goude Keller, E. et al. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. *PLoS Curr* 2013; 5.
75. Polkey, M. I., Spruit, M. A., Edwards, L. D., Watkins, M. L., Pinto-Plata, V. et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4): 382-6.
76. Swigris, J. J., Wamboldt, F. S., Behr, J., du Bois, R. M., King, T. E. et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax* 2010; 65(2): 173-7.

77. McGlothlin, A. E., Lewis, R. J. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. JAMA 2014; 312(13): 1342-3.
78. 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.
79. Rintz, E., Banacki, M., Ziemian, M., Kobus, B., Wegrzyn, G. Causes of death in mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab 2024; 142(3): 108507.
80. 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).
81. Berger, K. I., Fagondes, S. C., Giugliani, R., Hardy, K. A., Lee, K. S. et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. Journal of inherited metabolic disease 2013; 36(2): 201-10.
82. Muhlebach, M. S., Wooten, W., Muenzer, J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. Paediatr Respir Rev 2011; 12(2): 133-8.
83. 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. Journal of inherited metabolic disease 2016; 39(6): 839-847.
84. 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. American journal of medical genetics. Part A 2017; 173(2): 375-383.
85. 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 journal of rare diseases 2017; 12(1): 98.
86. StatPearls [Internet], David, S., Goldin, J., Edwards, C. W. Forced Expiratory Volume. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540970/>, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2024
87. American Thoracic Society (ATS). Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(3): 1107-36.

88. Donida, B., Marchetti, D. P., Jacques, C. E. D., Ribas, G., Deon, M. et al. Oxidative profile exhibited by Mucopolysaccharidosis type IVA patients at diagnosis: Increased keratan urinary levels. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2017; 11: 46-53.
89. Montavon, B., Winter, L. E., Gan, Q., Arasteh, A., Montañó, A. M. Mucopolysaccharidosis Type IVA: Extracellular Matrix Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022; 9.
90. Khan, S. A., Mason, R. W., Giugliani, R., Orii, K., Fukao, T. et al. Glycosaminoglycans analysis in blood and urine of patients with mucopolysaccharidosis. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018; 125(1-2): 44-52.
91. Auray-Blais, C., Collette-Tremblay, J., Lavoie, P. UPLC-MS/MS analysis of KS from urine samples for monitoring & follow-up of Morquio A patients. *Bioanalysis* 2018; 10(15): 1181-1192.
92. Tomatsu, S., Sawamoto, K., Shimada, T., Bober, M. B., Kubaski, F. et al. Enzyme replacement therapy for treating mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome): effect and limitations. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015; 3(11): 1279-1290.
93. BioMarin International Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 110 in Pediatric Patients Less Than 5 Years of Age With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Study Protocol MOR-007 2011.
94. 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.
95. Rózdżyńska-Świątkowska, A., Zielińska, A., Tylki-Szymańska, A. Comparison of growth dynamics in different types of MPS: an attempt to explain the causes. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 339.
96. 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. *Journal of Human Genetics* 2019; 64(7): 625-635.
97. Montañó, A. M., Tomatsu, S., Brusius, A., Smith, M., Orii, T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *American Journal of Medical Genetics, Part A* 2008; 146(10): 1286-1295.

98. 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.

99. Tomatsu, S., Montaña, A. M., Oikawa, H., Giugliani, R., Harmatz, P. et al. Chapter 126 Impairment of Body Growth in Mucopolysaccharidoses. In: Preedy, V. R., editor.: *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. Springer Science+Business Media. 2012.

100. 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.

101. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics CDC Growth Charts: United States. URL: <https://www.cdc.gov/growth-chart-training/media/pdfs/Advance-Data-report.pdf>, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2000

102. BioMarin International Inc. A Multicenter, Multinational, Cross-sectional Clinical Assessment Study of Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). Statistical Analysis Plan (SAP) MOR-001 2010.

103. Due, C., Cleary, M., Hughes, D., Santra, S., Davison, J. et al. Psychometric validation of the Mucopolysaccharidosis Health Assessment questionnaire (MPS-HAQ) for mucopolysaccharidosis IVA. Health and Quality of Life Outcomes. Publication submitted for peer review.

104. BioMarin International Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 110 in Pediatric Patients Less Than 5 Years of Age With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Statistical Analysis Plan (SAP) MOR-007 2013.

105. Rubin, D. B. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. John Wiley & Sons, Inc. 1987.

106. 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.

107. 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.

108. 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).

109. European Medicines Agency (EMA), ICH Topic E 5 (R1) Questions and Answers Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-questions-answers-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data_en.pdf, [Aufgerufen am: 11.04.2025]. 2006

110. Food and Drug Administration (FDA), Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. URL: <https://www.fda.gov/media/75453/download>, [Aufgerufen am: 10.02.2025]. 2016

111. Gartlehner, G., Moore, C. G. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int. J. Technol. Assess. Health Care 2008; 24(2): 170-177.

112. Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N., Abrams, K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics 2008; 26(9): 753-767.

113. Song, F., Loke, Y. K., Walsh, T., Glenny, A. M., Eastwood, A. J. et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

114. Salanti, G., Marinho, V., Higgins, J. P. T. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J. Clin. Epidemiol. 2009; 62(8): 857-864.

115. Hernan, M. A., Robins, J. M. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-64.

116. Greenland, S., Morgenstern, H. Confounding in health research. Annu Rev Public Health 2001; 22: 189-212.

117. Janssen-Cilag GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®) Modul 4 A Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem

Zusatznutzen. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6401/2023_02_14_Janssen_Dossier_Ciltacel_rrMM_Modul4.pdf, [Aufgerufen am: 16.04.2025]. 2023

118. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ciltacabtagene Autoleucel. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6402/2023-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ciltacabtagene%20autoleucel-D-919.pdf, [Aufgerufen am: 16.04.2025]. 2023

119. 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. *Molecular genetics and metabolism* 2016; 119(1-2): 131-143.

120. BioMarin International Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Zusatzanalysen Teil 1 MOR-005 2025.

121. BioMarin. Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A syndrome) - Briefing Document for the Endocrinologic and Metabologic Drugs Advisory Committee. 2013.

122. 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. *Journal of Personalized Medicine* 2022; 12(8).

123. Schweighardt, B., Tompkins, T., Lau, K., Jesaitis, L., Qi, Y. et al. Immunogenicity of Elosulfase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy in Patients with Morquio A Syndrome: Results from MOR-004, a Phase III Trial. *Clinical Therapeutics* 2015; 37(5): 1012-1021.e6.

124. Hendriksz, C. J., Giugliani, R., Harmatz, P., Mengel, E., Guffon, N. et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Molecular genetics and metabolism* 2015; 114(2): 178-185.

125. CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01275066>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

126. CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON36522>, [Aufgerufen am: 06.02.2024]. 2011

127. CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) - ND. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020198-18-IT>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

128. ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/Week and 2.0 mg/kg/Every Other Week BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01275066>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

129. EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with M. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020198-18, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010

130. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020198-18, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010

131. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/36522>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

132. European Medicines Agency (EMA), European Medicines Agency decision P/0170/2023 - Paediatric Investigation Plan for Elosulfase alfa. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p-0170-2023-ema-decision-15-may-2023-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-elosulfase-alfa-vimizim-emea-000973-pip01-10-m04_en.pdf, [Aufgerufen am: 17.04.2025]. 2023

133. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) Who Have Limited Ambulation. Clinical Study Report (CSR) MOR-006 2015.

134. BioMarin International Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Zusatzanalysen MOR-004 2025.

135. BioMarin International Limited. Periodic benefit-risk evaluation report for active substance: Vimizim (elosulfase alfa). 2014 bis 2024.

136. Hendriksz, C., Santra, S., Jones, S. A., Geberhiwot, T., Jesaitis, L. et al. Safety, immunogenicity, and clinical outcomes in patients with Morquio A syndrome participating in 2 sequential open-label studies of elosulfase alfa enzyme replacement therapy (MOR-002/MOR-100), representing 5years of treatment. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018; 123(4): 479-487.

137. 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. *American journal of medical genetics. Part A* 2015; 167A(10): 2272-2281.

138. Treadwell, M., Harmatz, P. R., Burton, B. K., Mitchell, J. J., Muschol, N. et al. Impact of Elosulfase Alfa on Pain in Patients with Morquio A Syndrome over 52 Weeks: MOR-008: a Randomized, Double-Blind, Pilot Study. *Journal of inborn errors of metabolism and screening* 2017; 5(no pagination).

139. 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.

140. European Medicines Agency (EMA), Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vimizim-h-c-2779-p46-0008-epar-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.02.2025]. 2017

141. 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.

142. BioMarin International Inc. MARS. Annual Report 2023.

143. CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. Long-Term Efficacy and Safety Extension Study of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01415427>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

144. CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A phase 3 extension study to evaluate the long term efficacy and safety of BMN 110 in patients with Mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A syndrome). URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020199-45-IT>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

145. CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON35977>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

146. 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. *Molecular genetics and metabolism* 2018; 123(2): 127-134.

147. CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Physiological Effects of Two Doses of BMN 110 in MPS IVA Patients. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005682-20-DE>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012

148. CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. Safety and Exercise Study of Two Doses of BMN 110 for Morquio A Syndrome. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01609062>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012

149. ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01415427>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

150. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio

A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020199-45, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

151. EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020199-45, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

152. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/35977>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

153. ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 110 in Pediatric Patients Less Than 5 Years of Age With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01515956>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

154. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. Study of BMN 110 in Pediatric Patients < 5 Years of Age With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01515956>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

155. EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 110 in Pediatric Patients Less Than 5 Years of Age with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003197-84, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

156. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 110 in MPS IVA Patients Less Than 5 Years of Age. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003197-84, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011

157. ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Longitudinal Clinical Assessment Study of Subjects With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00787995>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2008

158. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Clinical Assessment Study of Subjects With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00787995>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2008

159. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Longitudinal Clinical Assessment Study of Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: <https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/36408>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010

160. ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) Who Have Limited Ambulation. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01697319>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012

161. EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) Who Have Limited Ambulation. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005703-33, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012

162. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Clinical Trial Study to Evaluate how Effective and Safe is the Drug BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) Who Have Limited Ambulation. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005703-33, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012

163. ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Randomized, Double-Blind, Pilot Study of the Safety and Physiological Effects of Two Doses of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01609062>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012

164. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. Safety and Exercise Study of Two Doses of BMN 110 for Morquio A Syndrome. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01609062>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012

165. EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Randomized, Double-Blind, Pilot Study of the Safety and Physiological Effects of Two Doses of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005682-20, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012

166. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Physiological Effects of Two Doses of BMN 110 in MPS IVA Patients. URL:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005682-20, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012

167. ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter Open-Label, Phase 3B Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Australian Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01966029>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013

168. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. BMN 110 Phase 3B in Australian Patients. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01966029>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013

169. ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Observational Morquio A Registry Study (MARS). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02294877>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014

170. ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Observational Morquio A Registry Study (MARS). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02294877>, [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014

171. BioMarin International Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Zusatzanalysen Teil 2 MOR-005 2025.

172. Vatcheva, K. P., Lee, M., McCormick, J. B., Rahbar, M. H. Multicollinearity in Regression Analyses Conducted in Epidemiologic Studies. Epidemiology (Sunnyvale) 2016; 6(2).

173. Kenth, J. J., Thompson, G., Fullwood, C., Wilkinson, S., Jones, S. et al. The characterisation of pulmonary function in patients with mucopolysaccharidoses IVA: A longitudinal analysis. Mol Genet Metab Rep 2019; 20: 100487.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-146: MEDLINE Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline		
Suchoberfläche	Pubmed		
Datum der Suche	06.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [37]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Kommentar
1	"Mucopolysaccharidosis IV"[Mesh]	1261	Indikation
2	"mucopolysaccharidosis IV"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis 4"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis IVA"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis IV-A"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis 4A"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis 4-A"[Title/Abstract] OR "MPS IV"[Title/Abstract] OR "MPS 4"[Title/Abstract] OR "MPS IVA"[Title/Abstract] OR "MPS IV-A"[Title/Abstract] OR "MPS 4A"[Title/Abstract] OR "MPS 4-A"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type IV"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type 4"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type IVA"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type IV-A"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type 4A"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type 4-A"[Title/Abstract] OR "MPS type IV"[Title/Abstract] OR "MPS type 4"[Title/Abstract] OR "MPS type IVA"[Title/Abstract] OR "MPS type IV-A"[Title/Abstract] OR "MPS type 4A"[Title/Abstract] OR "MPS type 4-A"[Title/Abstract]	616	
3	(MPS4A[Title/Abstract] OR MPSIVA[Title/Abstract] OR MPS4-A[Title/Abstract] OR MPSIV-A[Title/Abstract] OR MPS4[Title/Abstract] OR MPSIV[Title/Abstract])	49	
4	Morquio*[Title/Abstract] AND (syndrome*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR disease*[Title/Abstract])	914	
5	Morquio*[Title/Abstract]	975	
6	Morquio* AND Brailsford[Title/Abstract]	66	
7	(galactose[Title/Abstract] AND 6-sulfate[Title/Abstract] AND sulfatase[Title/Abstract] AND deficien*) AND (syndrome*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR disease*[Title/Abstract])	8	
8	Galactosamine-6-Sulfatase[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]	8	
9	(GALN[Title/Abstract] OR GALNS[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]	208	
10	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]	56	
11	familial osseous dystroph*[Title/Abstract]	1	
12	kerato sulfaturia*[Title/Abstract] OR keratosulfaturia*[Title/Abstract]	3	
13	osteochondrodystrophia deformans[Title/Abstract] OR osteo-chondrodystrophia deformans [Title/Abstract]	6	
14	Eccentro-Osteochondrodysplasia*[Title/Abstract] OR (Eccentro[Title/Abstract] AND Osteochondrodysplasia*[Title/Abstract]) OR Eccentroosteochondrodysplasia*[Title/Abstract]	133	
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1866	
16	elosulfase[Title/Abstract] AND alfa[Title/Abstract]	62	Intervention
17	vimizim*[Title/Abstract]	14	
18	"BMN 110"[Title/Abstract] OR "BMN- 110"[Title/Abstract] OR BMN110[Title/Abstract]	5	
19	recombinant[Title/Abstract] AND ((galactose[Title/Abstract] AND 6-sulfate[Title/Abstract] AND sulfatase[Title/Abstract]) OR Galactosamine-6-	507	

Datenbankname	Medline		
Suchoberfläche	Pubmed		
Datum der Suche	06.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [37]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Kommentar
	Sulfatase[Title/Abstract] OR N-acetylgalactosamine-6-sulfatase[Title/Abstract] OR GALN*[Title/Abstract])		
20	rhGALN*[Title/Abstract]	6	
21	"Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] OR (enzyme[Title/Abstract] AND replac*[Title/Abstract])	27525	
22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	28014	
23	#15 AND #22	230	Indikation + Intervention
24	randomized controlled trial[Publication Type]	632521	RCT-Filter nach Wong et al. 2006
25	randomized[all] OR placebo[all]	1695647	
26	#24 OR #25	1696347	
27	"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	5303478	Ausschlusskriterien
28	comment[Publication Type] OR letter[Publication Type] OR editorial[Publication Type]	2306462	
29	#27 OR #28	7533317	
30	English[Language] OR German[Language]	34400675	Sprache
31	#23 AND #26	20	Kombination von Indikation, Intervention Studientyp, Ausschlusskriterien und Sprache
32	#31 NOT #29	20	
33	#32 AND #30	20	

Tabelle 4-147: Embase Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase		
Suchoberfläche	Embase		
Datum der Suche	06.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [37]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Kommentar
1	'Morquio syndrome'/exp	2065	Indikation
2	((mucopolysaccharidosis OR MPS) NEAR/3 (IV OR "4" OR IVA OR "IV-A" OR "4A" OR "4-A")):ti,ab	1916	
3	(MPS4A OR MPSIVA OR MPS4-A OR MPSIV-A OR MPS4 OR MPSIV):ti,ab	117	
4	(morquio* AND (syndrome* OR disorder* OR disease*)):ti,ab	1287	
5	Morquio*:ti,ab	1364	
6	(Morquio* NEAR/2 Brailsford):ti,ab	75	
7	(galactose AND 6-sulfate AND sulfatase AND deficient*):ti,ab AND (syndrome* OR disorder* OR disease*):ti,ab	16	
8	(Galactosamine-6-Sulfatase AND deficient*):ti,ab	17	
9	((GALN OR GALNS) NEAR/3 deficient*):ti,ab	64	
10	(N-acetylgalactosamine-6-sulfatase NEAR/3 deficient*):ti,ab	53	
11	(familial osseous dystroph*):ti,ab	6	
12	(kerato sulfaturia* OR keratosulfaturia*):ti,ab	4	
13	(osteocondrodystrophia deformans):ti,ab OR (osteocondrodystrophia deformans):ti,ab	4	
14	(Eccentro-Osteochondrodysplasia*):ti,ab OR (Eccentro AND Osteochondrodysplasia*):ti,ab OR (Eccentroosteochondrodysplasia*):ti,ab	0	
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3530	
16	(elosulfase NEAR/1 alfa):ti,ab	136	Intervention
17	vimizim*:ti,ab	23	
18	'bmn 110':ti,ab OR 'bmn-110':ti,ab OR bmn110:ti,ab	12	
19	recombinant:ti,ab AND ((galactose AND 6-sulfate AND sulfatase):ti,ab OR (Galactosamine-6-Sulfatase):ti,ab OR (N-acetylgalactosamine-6-sulfatase):ti,ab OR GALN*:ti,ab)	616	
20	rhGALN*:ti,ab	12	
21	'enzyme replacement'/exp OR (enzyme:ti,ab AND replac*:ti,ab)	39020	
22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	39631	
23	#15 AND #22	690	Indikation + Intervention
24	random*:ab,ti OR 'double blind*':ab,ti	2218790	RCT-Filter nach Wong et al. 2006
25	placebo:ab,ti,de	556939	
26	#24 OR #25	2458954	
27	'animal'/exp NOT 'human'/exp	6247822	Ausschlusskriterien
28	comment:ab,ti OR letter:it OR editorial:it	2232474	
29	#27 OR #28	8435922	
30	english:la OR german:la	41139344	Sprache
31	#23 AND #26	49	Kombination von Indikation, Intervention Studientyp, Ausschlusskriterien und Sprache
32	#31 NOT #29	49	
33	#32 AND #30	49	

Tabelle 4-148: Cochrane Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)		
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/		
Datum der Suche	03.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	Keine.		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Kommentar
1	MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidosis IV] explode all trees	19	Indikation
2	(mucopolysaccharidosis OR MPS):ti,ab,kw NEAR/3 (IV OR "4" OR IVA OR "IV-A" or "4A" OR "4-A"):ti,ab,kw	111	
3	(MPS4A OR MPSIVA OR "MPS4 A" OR "MPSIV A" OR MPS4 OR MPSIV):ti,ab,kw	0	
4	(Morquio* AND (syndrome* OR disorder* OR disease*)):ti,ab,kw	45	
5	Morquio*:ti,ab,kw	45	
6	(Morquio* NEAR/2 Brailsford):ti,ab,kw	0	
7	((galactose 6 sulfate sulfatase deficien*) AND (syndrome* or disorder* or disease*)):ti,ab,kw	0	
8	(Galactosamine 6 Sulfatase AND deficien*):ti,ab,kw	0	
9	((GALN OR GALNS) AND deficien*):ti,ab,kw	2	
10	(N acetylgalactosamine 6 sulfatase AND deficien*):ti,ab,kw	11	
11	(familial osseous dystroph*):ti,ab,kw	0	
12	(kerato sulfaturia* OR keratosulfaturia*):ti,ab,kw	0	
13	(osteochondrodystrophia deformans OR osteochondrodystrophia deformans):ti,ab,kw	0	
14	(Eccentro Osteochondrodysplasia* OR (Eccentro AND Osteochondrodysplasia* OR eccentroosteochondrodysplasia*)):ti,ab,kw	0	
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	123	
16	(elosulfase NEAR/1 alfa):ti,ab,kw	32	Intervention
17	vimizim*:ti,ab,kw	1	
18	"bmn 110":ti,ab OR "bmn-110":ti,ab OR bmn110:ti,ab,kw	13	
19	recombinant:ti,ab,kw AND ((galactose 6 sulfate sulfatase):ti,ab,kw OR (galactosamine 6 sulfatase):ti,ab,kw OR (N acetylgalactosamine 6 sulfatase):ti,ab,kw OR GALN*:ti,ab,kw)	15	
20	rhGALN*:ti,ab,kw	5	
21	MeSH descriptor: [Enzyme Replacement Therapy] explode all trees	141	
22	(enzyme:ti,ab,kw AND replac*:ti,ab,kw)	1581	
23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1597	
24	#15 AND #23	54	Indikation + Intervention
25	Davon in Trials	53	

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-149: MEDLINE Suchstrategie – weitere Untersuchungen

Datenbankname	Medline		
Suchoberfläche	Pubmed		
Datum der Suche	06.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [37] NRS-Filter nach Waffenschmidt et al. 2020 [38] Ausgewählte Schlagworte nach Pufulete et al. 2022 [39]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Kommentar
1	"Mucopolysaccharidosis IV"[Mesh]	1261	Indikation
2	"mucopolysaccharidosis IV"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis 4"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis IVA"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis IV-A"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis 4A"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis 4-A"[Title/Abstract] OR "MPS IV"[Title/Abstract] OR "MPS 4"[Title/Abstract] OR "MPS IVA"[Title/Abstract] OR "MPS IV-A"[Title/Abstract] OR "MPS 4A"[Title/Abstract] OR "MPS 4-A"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type IV"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type 4"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type IVA"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type IV-A"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type 4A"[Title/Abstract] OR "mucopolysaccharidosis type 4-A"[Title/Abstract] OR "MPS type IV"[Title/Abstract] OR "MPS type 4"[Title/Abstract] OR "MPS type IVA"[Title/Abstract] OR "MPS type IV-A"[Title/Abstract] OR "MPS type 4A"[Title/Abstract] OR "MPS type 4-A"[Title/Abstract]	616	
3	(MPS4A[Title/Abstract] OR MPSIVA[Title/Abstract] OR MPS4-A[Title/Abstract] OR MPSIV-A[Title/Abstract] OR MPS4[Title/Abstract] OR MPSIV[Title/Abstract])	49	
4	Morquio*[Title/Abstract] AND (syndrome*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR disease*[Title/Abstract])	914	
5	Morquio*[Title/Abstract]	975	
6	Morquio* AND Brailsford[Title/Abstract]	66	
7	(galactose[Title/Abstract] AND 6-sulfate[Title/Abstract] AND sulfatase[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]) AND (syndrome*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR disease*[Title/Abstract])	8	
8	Galactosamine-6-Sulfatase[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]	8	
9	(GALN[Title/Abstract] OR GALNS[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]	208	
10	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]	56	
11	familial osseous dystroph*[Title/Abstract]	1	
12	kerato sulfaturia*[Title/Abstract] OR keratosulfaturia*[Title/Abstract]	3	
13	osteocondrodystrophia deformans[Title/Abstract] OR osteo-chondrodystrophia deformans [Title/Abstract]	6	
14	Eccentro-Osteochondrodysplasia*[Title/Abstract] OR (Eccentro[Title/Abstract] AND Osteochondrodysplasia*[Title/Abstract]) OR Eccentroosteochondrodysplasia*[Title/Abstract]	133	
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1866	
16	randomized controlled trial[Publication Type]	632521	RCT-Filter nach Wong et al. 2006
17	randomized[all] OR placebo[all]	1695647	
18	#16 OR #17	1696347	
19	(cohort[all] OR (control[all] AND study[all]))	4411005	
20	control[Text Word] AND group*[Text Word]	1463642	

Datenbankname	Medline		
Suchoberfläche	Pubmed		
Datum der Suche	06.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [37] NRS-Filter nach Waffenschmidt et al. 2020 [38] Ausgewählte Schlagworte nach Pufulete et al. 2022 [39]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Kommentar
21	epidemiologic studies[Mesh]	3413550	NRS-Filter nach Waffenschmidt et al. 2020
22	program[Text Word] OR clinical trial[Publication Type] OR comparative stud*[all] OR evaluation studies[all]	4489780	
23	"Statistics as Topic"[Mesh] OR survey*[Text Word] OR follow-up*[all] OR (time factors[all]) OR ci[Text Word]	7233170	
24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	12814892	
25	"Natural History"[Mesh]	882	Schlagworte Natural History
26	(natural[Title/Abstract] OR disease[Title/Abstract] OR clinic*[Title/Abstract]) AND (histor*[Title/Abstract] OR course*[Title/Abstract])	888596	
27	#25 OR #26	889088	
28	register[Title/Abstract] OR registr*[Title/Abstract]	482500	Zusätzliche Schlagworte nach Pufulete et al. 2022
29	(longitudinal[Title/Abstract] OR prospective[Title/Abstract] OR retrospective[Title/Abstract] OR clinical[Title/Abstract]) AND (trial*[Title/Abstract] OR stud*[Title/Abstract])	4169087	
30	"Clinical Studies as Topic"[Mesh]	411528	
31	#28 OR #29 OR #30	4641711	
32	#18 OR #24 OR #27 OR #31	14677431	Zusammenfassung des Studientyps
33	"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	5303478	Ausschlusskriterien
34	comment[Publication Type] OR letter[Publication Type] OR editorial[Publication Type]	2306462	
35	#33 OR #34	7533317	
36	English[Language] OR German[Language]	34400675	Sprache
37	#15 AND #32	559	Kombination von Intervention, Studientyp, Ausschlusskriterien und Sprache
38	#37 NOT #35	536	
39	#38 AND #36	498	

Tabelle 4-150: Embase Suchstrategie – weitere Untersuchungen

Datenbankname	Embase		
Suchoberfläche	Embase		
Datum der Suche	06.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [37] NRS-Filter nach Waffenschmidt et al. 2020 [38] Ausgewählte Schlagworte nach Pufulete et al. 2022 [39]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Kommentar
1	'Morquio syndrome'/exp	2065	Indikation
2	((mucopolysaccharidosis OR MPS) NEAR/3 (IV OR "4" OR IVA OR "IV-A" OR "4A" OR "4-A")):ti,ab	1916	
3	(MPS4A OR MPSIVA OR MPS4-A OR MPSIV-A OR MPS4 OR MPSIV):ti,ab	117	
4	(morquio* AND (syndrome* OR disorder* OR disease*)):ti,ab	1287	
5	Morquio*:ti,ab	1364	
6	(Morquio* NEAR/2 Brailsford):ti,ab	75	
7	(galactose AND 6-sulfate AND sulfatase AND deficien*):ti,ab AND (syndrome* OR disorder* OR disease*):ti,ab	16	
8	(Galactosamine-6-Sulfatase AND deficien*):ti,ab	17	
9	((GALN OR GALNS) NEAR/3 deficien*):ti,ab	64	
10	(N-acetylgalactosamine-6-sulfatase NEAR/3 deficien*):ti,ab	53	
11	(familial osseous dystroph*):ti,ab	6	
12	(kerato sulfaturia* OR keratosulfaturia*):ti,ab	4	
13	(osteochondrodystrophia deformans):ti,ab OR (osteochondrodystrophia deformans):ti,ab	4	
14	(Eccentro-Osteochondrodysplasia*):ti,ab OR (Eccentro AND Osteochondrodysplasia*):ti,ab OR (Eccentroosteochondrodysplasia*):ti,ab	0	
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3530	
16	random*:ab,ti OR 'double blind*':ab,ti	2218790	RCT-Filter nach Wong et al. 2006
17	placebo:ab,ti,de	556939	
18	#16 OR #17	2458954	
19	cohort OR (control AND study)	5499588	NRS-Filter nach Waffenschmidt et al. 2020
20	control AND group*	2075575	
21	'epidemiology'/exp	5043829	
22	program OR 'clinical trial' OR (comparative AND stud*) OR (evaluation AND studies)	5488098	
23	'statistics'/exp OR survey* OR (follow AND up*) OR (time AND factors) OR ci	6661748	
24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	16320715	
25	'history'/exp	378727	Schlagworte Natural History
26	((natural OR disease OR clinic*) AND (histor* OR course*)):ti,ab	1472906	
27	#25 OR #26	1816162	Zusätzliche Schlagworte nach Pufulete et al. 2022
28	register:ab,ti OR registr*:ab,ti	644383	
29	(longitudinal:ab,ti OR prospective:ab,ti OR retrospective:ab,ti OR clinical:ab,ti) AND (trial*:ab,ti OR stud*:ab,ti)	6166226	
30	'clinical study'/exp OR 'observational study'/exp	13368729	
31	#28 OR #29 OR #30	15676751	
32	#18 OR #24 OR #27 OR #31	23924393	Zusammenfassung des Studientyps
33	'animal'/exp NOT 'human'/exp	6247822	Ausschlusskriterien
34	comment:ab,ti OR letter:it OR editorial:it	2232474	
35	#33 OR #34	8435922	Sprache
36	english:la OR german:la	41139344	
37	#15 AND #32	2329	Kombination von Intervention,
38	#37 NOT #35	2223	
39	#38 AND #36	2048	

Datenbankname	Embase		
Suchoberfläche	Embase		
Datum der Suche	06.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [37] NRS-Filter nach Waffenschmidt et al. 2020 [38] Ausgewählte Schlagworte nach Pufulete et al. 2022 [39]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Kommentar
			Studientyp, Ausschlusskriterien und Sprache

Tabelle 4-151: Cochrane Suchstrategie – weitere Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)		
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/		
Datum der Suche	03.02.2025		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	Keine.		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	Kommentar
1	MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidosis IV] explode all trees	19	Indikation
2	(mucopolysaccharidosis OR MPS):ti,ab,kw NEAR/3 (IV OR "4" OR IVA OR "IV-A" or "4A" OR "4-A"):ti,ab,kw	111	
3	(MPS4A OR MPSIVA OR "MPS4 A" OR "MPSIV A" OR MPS4 OR MPSIV):ti,ab,kw	0	
4	(Morquio* AND (syndrome* OR disorder* OR disease*)):ti,ab,kw	45	
5	Morquio*:ti,ab,kw	45	
6	(Morquio* NEAR/2 Brailsford):ti,ab,kw	0	
7	((galactose 6 sulfate sulfatase deficient*) AND (syndrome* or disorder* or disease*)):ti,ab,kw	0	
8	(Galactosamine 6 Sulfatase AND deficient*):ti,ab,kw	0	
9	((GALN OR GALNS) AND deficient*):ti,ab,kw	2	
10	(N acetylgalactosamine 6 sulfatase AND deficient*):ti,ab,kw	11	
11	(familial osseous dystroph*):ti,ab,kw	0	
12	(kerato sulfaturia* OR keratosulfaturia*):ti,ab,kw	0	
13	(osteochondrodystrophia deformans OR osteochondrodystrophia deformans):ti,ab,kw	0	
14	(Eccentro Osteochondrodysplasia* OR (Eccentro AND Osteochondrodysplasia* OR eccentroosteochondrodysplasia*)):ti,ab,kw	0	
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	123	
	Davon in Trials	122	

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/
Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-152: Clinicaltrials.gov Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	06.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search – Condition/Disease
Suchstrategie	"mucopolysaccharidosis IV" OR "mucopolysaccharidosis 4" OR "mucopolysaccharidosis IVA" OR "mucopolysaccharidosis IV-A" OR "mucopolysaccharidosis 4A" OR "mucopolysaccharidosis 4-A" OR "MPS IV" OR "MPS 4" OR "MPS IVA" OR "MPS IV-A" OR "MPS 4A" OR "MPS 4-A" OR "mucopolysaccharidosis type IV" OR "mucopolysaccharidosis type 4" OR "mucopolysaccharidosis type IVA" OR "mucopolysaccharidosis type IV-A" OR "mucopolysaccharidosis type 4A" OR "mucopolysaccharidosis type 4-A" OR "MPS type IV" OR "MPS type 4" OR "MPS type IVA" OR "MPS type IV-A" OR "MPS type 4A" OR "MPS type 4-A" OR MPS4A OR MPSIVA OR MPS4-A OR MPSIV-A OR MPS4 OR MPSIV OR (Morquio* AND (syndrome* OR disorder* OR disease* OR Brailsford)) OR Morquio* OR (((galactose AND 6-sulfate AND sulfatase) OR galactosamine-6-sulfatase OR N-acetylgalactosamin-6-sulfatase OR GALN*) AND deficien*) OR (familial AND osseous AND dystroph*) OR (kerato AND sulfaturia*) OR keratosulfaturia* OR ((osteochondrodystrophia OR osteochondrodystrophia) AND deformans) OR Eccentro-Osteochondrodysplasia* OR (Eccentro AND Osteochondrodysplasia*) OR Eccentroosteochondrodysplasia*
Treffer	45

Tabelle 4-153: EU-CTR Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"mucopolysaccharidosis IV" OR "mucopolysaccharidosis 4" OR "mucopolysaccharidosis IVA" OR "mucopolysaccharidosis IV-A" OR "mucopolysaccharidosis 4A" OR "mucopolysaccharidosis 4-A" OR "MPS IV" OR "MPS 4" OR "MPS IVA" OR "MPS IV-A" OR "MPS 4A" OR "MPS 4-A" OR "mucopolysaccharidosis type IV" OR "mucopolysaccharidosis type 4" OR "mucopolysaccharidosis type IVA" OR "mucopolysaccharidosis type IV-A" OR "mucopolysaccharidosis type 4A" OR "mucopolysaccharidosis type 4-A" OR "MPS type IV" OR "MPS type 4" OR "MPS type IVA" OR "MPS type IV-A" OR "MPS type 4A" OR "MPS type 4-A" OR MPS4A OR MPSIVA OR MPS4-A OR MPSIV-A OR MPS4 OR MPSIV OR (Morquio* AND (syndrome* OR disorder* OR disease* OR Brailsford)) OR Morquio* OR (((galactose AND 6-sulfate AND sulfatase) OR galactosamine-6-sulfatase OR N-acetylgalactosamin-6-sulfatase OR GALN*) AND deficien*) OR (familial AND osseous AND dystroph*) OR (kerato AND sulfaturia*) OR keratosulfaturia* OR ((osteochondrodystrophia OR osteochondrodystrophia) AND deformans) OR Eccentro-Osteochondrodysplasia* OR (Eccentro AND Osteochondrodysplasia*) OR Eccentroosteochondrodysplasia*
Treffer	9

Tabelle 4-154: ICTRP Suchstrategie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"mucopolysaccharidosis IV" OR "mucopolysaccharidosis 4" OR "mucopolysaccharidosis IVA" OR "mucopolysaccharidosis IV-A" OR "mucopolysaccharidosis 4A" OR "mucopolysaccharidosis 4-A" OR "MPS IV" OR "MPS 4" OR "MPS IVA" OR "MPS IV-A" OR "MPS 4A" OR "MPS 4-A" OR "mucopolysaccharidosis type IV" OR "mucopolysaccharidosis type 4" OR "mucopolysaccharidosis type IVA" OR "mucopolysaccharidosis type IV-A" OR "mucopolysaccharidosis type 4A" OR "mucopolysaccharidosis type 4-A" OR "MPS type IV" OR "MPS type 4" OR "MPS type IVA" OR "MPS type IV-A" OR "MPS type 4A" OR "MPS type 4-A" OR MPS4A OR MPSIVA OR MPS4-A OR MPSIV-A OR MPS4 OR MPSIV OR (Morquio* AND (syndrome* OR disorder* OR disease* OR Brailsford)) OR Morquio* OR (((galactose AND 6-sulfate AND sulfatase) OR galactosamine-6-sulfatase OR N-acetylgalactosamin-6-sulfatase OR GALN*) AND deficien*) OR (familial AND osseous AND dystroph*) OR (kerato AND sulfaturia*) OR keratosulfaturia* OR ((osteochondrodystrophia OR osteochondrodystrophia) AND deformans) OR Eccentro-Osteochondrodysplasia* OR (Eccentro AND Osteochondrodysplasia*) OR Eccentroosteochondrodysplasia*
Treffer	68 Einträge für 48 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-155: Clinicaltrials.gov Suchstrategie – weitere Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	06.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search – Condition/Disease
Suchstrategie	"mucopolysaccharidosis IV" OR "mucopolysaccharidosis 4" OR "mucopolysaccharidosis IVA" OR "mucopolysaccharidosis IV-A" OR "mucopolysaccharidosis 4A" OR "mucopolysaccharidosis 4-A" OR "MPS IV" OR "MPS 4" OR "MPS IVA" OR "MPS IV-A" OR "MPS 4A" OR "MPS 4-A" OR "mucopolysaccharidosis type IV" OR "mucopolysaccharidosis type 4" OR "mucopolysaccharidosis type IVA" OR "mucopolysaccharidosis type IV-A" OR "mucopolysaccharidosis type 4A" OR "mucopolysaccharidosis type 4-A" OR "MPS type IV" OR "MPS type 4" OR "MPS type IVA" OR "MPS type IV-A" OR "MPS type 4A" OR "MPS type 4-A" OR MPS4A OR MPSIVA OR MPS4-A OR MPSIV-A OR MPS4 OR MPSIV OR (Morquio* AND (syndrome* OR disorder* OR disease* OR Brailsford)) OR Morquio* OR (((galactose AND 6-sulfate AND sulfatase) OR galactosamine-6-sulfatase OR N-acetylgalactosamin-6-sulfatase OR GALN*) AND deficien*) OR (familial AND osseous AND dystroph*) OR (kerato AND sulfaturia*) OR keratosulfaturia* OR ((osteochondrodystrophia OR osteochondrodystrophia) AND deformans) OR Eccentro-Osteochondrodysplasia* OR (Eccentro AND Osteochondrodysplasia*) OR Eccentroosteochondrodysplasia*
Treffer	45

Tabelle 4-156: EU-CTR Suchstrategie – weitere Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"mucopolysaccharidosis IV" OR "mucopolysaccharidosis 4" OR "mucopolysaccharidosis IVA" OR "mucopolysaccharidosis IV-A" OR "mucopolysaccharidosis 4A" OR "mucopolysaccharidosis 4-A" OR "MPS IV" OR "MPS 4" OR "MPS IVA" OR "MPS IV-A" OR "MPS 4A" OR "MPS 4-A" OR "mucopolysaccharidosis type IV" OR "mucopolysaccharidosis type 4" OR "mucopolysaccharidosis type IVA" OR "mucopolysaccharidosis type IV-A" OR "mucopolysaccharidosis type 4A" OR "mucopolysaccharidosis type 4-A" OR "MPS type IV" OR "MPS type 4" OR "MPS type IVA" OR "MPS type IV-A" OR "MPS type 4A" OR "MPS type 4-A" OR MPS4A OR MPSIVA OR MPS4-A OR MPSIV-A OR MPS4 OR MPSIV OR (Morquio* AND (syndrome* OR disorder* OR disease* OR Brailsford)) OR Morquio* OR (((galactose AND 6-sulfate AND sulfatase) OR galactosamine-6-sulfatase OR N-acetylgalactosamin-6-sulfatase OR GALN*) AND deficien*) OR (familial AND osseous AND dystroph*) OR (kerato AND sulfaturia*) OR keratosulfaturia* OR ((osteochondrodystrophia OR osteochondrodystrophia) AND deformans) OR Eccentro-Osteochondrodysplasia* OR (Eccentro AND Osteochondrodysplasia*) OR Eccentroosteochondrodysplasia*
Treffer	9

Tabelle 4-157: ICTRP Suchstrategie – weitere Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"mucopolysaccharidosis IV" OR "mucopolysaccharidosis 4" OR "mucopolysaccharidosis IVA" OR "mucopolysaccharidosis IV-A" OR "mucopolysaccharidosis 4A" OR "mucopolysaccharidosis 4-A" OR "MPS IV" OR "MPS 4" OR "MPS IVA" OR "MPS IV-A" OR "MPS 4A" OR "MPS 4-A" OR "mucopolysaccharidosis type IV" OR "mucopolysaccharidosis type 4" OR "mucopolysaccharidosis type IVA" OR "mucopolysaccharidosis type IV-A" OR "mucopolysaccharidosis type 4A" OR "mucopolysaccharidosis type 4-A" OR "MPS type IV" OR "MPS type 4" OR "MPS type IVA" OR "MPS type IV-A" OR "MPS type 4A" OR "MPS type 4-A" OR MPS4A OR MPSIVA OR MPS4-A OR MPSIV-A OR MPS4 OR MPSIV OR (Morquio* AND (syndrome* OR disorder* OR disease* OR Brailsford)) OR Morquio* OR (((galactose AND 6-sulfate AND sulfatase) OR galactosamine-6-sulfatase OR N-acetylgalactosamin-6-sulfatase OR GALN*) AND deficien*) OR (familial AND osseous AND dystroph*) OR (kerato AND sulfaturia*) OR keratosulfaturia* OR ((osteochondrodystrophia OR osteochondrodystrophia) AND deformans) OR Eccentro-Osteochondrodysplasia* OR (Eccentro AND Osteochondrodysplasia*) OR Eccentroosteochondrodysplasia*
Treffer	68 Einträge für 48 Studien

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-158: Im Volltext gesichtete Treffer der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
1	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 Design, Development and Therapy 2022; 16: 143-154.	A7 – Publikationstyp
2	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 Journal of Rare Diseases 2019; 14(1).	A7 – Publikationstyp
3	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. Molecular Genetics and Metabolism 2018; 123(2): 127-134.	A5 – Studiendesign/-typ
4	Treadwell, M., Harmatz, P. R., Burton, B. K., Mitchell, J. J., Muschol, N. et al. Impact of Elosulfase Alfa on Pain in Patients with Morquio A Syndrome over 52 Weeks: MOR-008: A Randomized, Double-Blind, Pilot Study. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2017; 5.	A3 – Komparator
5	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 Journal of Rare Diseases 2017; 12(1).	A7 – Publikationstyp

6	Melton, A. C., Soon, R. K., Tompkins, T., Long, B., Schweighardt, B. et al. Antibodies that neutralize cellular uptake of elosulfase alfa are not associated with reduced efficacy or pharmacodynamic effect in individuals with Morquio A syndrome. Journal of Immunological Methods 2017; 440: 41-51.	A7 – Publikationstyp
7	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. Journal of Inherited Metabolic Disease 2016; 39(6): 839-847.	A5 – Studiendesign/-typ
8	Regier, D. S., Tanpaiboon, P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA. Application of Clinical Genetics 2016; 9: 67-74.	A7 – Publikationstyp
9	Tanpaiboon, P. Elosulfase alfa for the treatment of mucopolysaccharidosis IVA. Expert Review of Endocrinology and Metabolism 2015; 10(6): 569-579.	A7 – Publikationstyp
10	Tomatsu, S., Sawamoto, K., Shimada, T., Bober, M. B., Kubaski, F. et al. Enzyme replacement therapy for treating mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome): Effect and limitations. Expert Opinion on Orphan Drugs 2015; 3(11): 1279-1290.	A7 – Publikationstyp
11	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. Clinical pharmacokinetics 2014; 53(12): 1137-1147.	A7 – Publikationstyp
12	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. Molecular genetics and metabolism 2016; 119(1-2): 131-143.	A5 – Studiendesign/-typ
13	Baldo, G., Poswar, F., Federhen, A., Bittar, C., Gus, R. et al. Enzyme replacement therapy with elosulfase alfa decreases storage of glycosaminoglycan in white blood cells of patients with morquio a syndrome. Journal of inborn errors of metabolism and screening 2015; 2015.	A4 – Endpunkte
14	Harmatz, P. R., Mengel, E., Geberhiwot, T., Muschol, N., Hendriksz, C. J. et al. Impact of elosulfase alfa in patients with morquio A syndrome who have limited ambulation: an open-label, phase 2 study. American journal of medical genetics. Part A 2017; 173(2): 375-383.	A3 – Komparator

15	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Physiological Effects of Two Doses of BMN 110 in MPS IVA Patients. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005682-20-DE , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A3 – Komparator
16	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021048-16-GB , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A3 – Komparator
17	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A phase 3 extension study to evaluate the long term efficacy and safety of BMN 110 in patients with Mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A syndrome). URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020199-45-IT , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A3 – Komparator
18	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 110 in Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007365-23-GB . URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007365-23-GB , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2009	A2 – Intervention
19	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 journal of rare diseases 2017; 12(1): 98.	A5 – Studiendesign/-typ
20	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. Long-Term Efficacy and Safety Extension Study of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01415427 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A3 – Komparator
21	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. Safety and Exercise Study of Two Doses of BMN 110 for Morquio A Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01609062 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A3 – Komparator

22	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON35977 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A3 – Komparator

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-159: Im Volltext gesichtete Treffer der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund – weitere Untersuchungen

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
1	Baldo, G., Poswar, F., Federhen, A., Bittar, C., Gus, R. et al. Enzyme replacement therapy with elosulfase alfa decreases storage of glycosaminoglycan in white blood cells of patients with morquio a syndrome. Journal of inborn errors of metabolism and screening 2015; 2015.	A6 – Studiendauer
2	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. Clinical pharmacokinetics 2014; 53(12): 1137-1147.	A7 – Publikationstyp
3	Schweighardt, B., Tompkins, T., Lau, K., Jesaitis, L., Qi, Y. et al. Immunogenicity of Elosulfase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy in Patients With Morquio A Syndrome: results From MOR-004, a Phase III Trial. Clinical therapeutics 2015; 37(5): 1012-1021.e6.	A6 – Studiendauer
4	Tanpaiboon, P. Elosulfase alfa for the treatment of mucopolysaccharidosis IVA. Expert review of endocrinology & metabolism 2015; 10(6): 569-579.	A7 – Publikationstyp

5	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01275066 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A6 – Studiendauer
6	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. Journal of inherited metabolic disease 2014; 37(6): 979-990.	A6 – Studiendauer
7	Regier, D. S., Tanpaiboon, P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA. Application of clinical genetics 2016; 9: 67-74.	A5 – Studiendesign/-typ
8	Tomatsu, S., Sawamoto, K., Shimada, T., Bober, M. B., Kubaski, F. et al. Enzyme replacement therapy for treating mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome): effect and limitations. Expert opinion on orphan drugs 2015; 3(11): 1279-1290.	A5 – Studiendesign/-typ
9	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021048-16-GB , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A2 – Intervention
10	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 110 in Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007365-23-GB , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2009	A2 – Intervention
11	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) - ND. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020198-18-IT , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A6 – Studiendauer
12	CENTRAL, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL:	A6 – Studiendauer

	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON36522 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	
13	Long, B., Tompkins, T., Decker, C., Jesaitis, L., Khan, S. et al. Long-term Immunogenicity of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome: results From MOR-005, a Phase III Extension Study. <i>Clinical therapeutics</i> 2017; 39(1): 118-129.e3.	A7 – Publikationstyp
14	Hendriksz, C. J., Giugliani, R., Harmatz, P., Mengel, E., Guffon, N. et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. <i>Molecular genetics and metabolism</i> 2015; 114(2): 178-185.	A6 – Studiendauer
15	Melton, A. C., Soon, R. K., Tompkins, T., Long, B., Schweighardt, B. et al. Antibodies that neutralize cellular uptake of elosulfase alfa are not associated with reduced efficacy or pharmacodynamic effect in individuals with Morquio A syndrome. <i>Journal of immunological methods</i> 2017; 440: 41-51.	A7 – Publikationstyp
16	CENTRAL, Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Evaluation of Losartan on Cardiovascular Disease in Patients With Mucopolysaccharidoses IV A and VI. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03632213 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2018	A7 – Publikationstyp
17	CENTRAL, Universidade Federal de Pernambuco. Effect of Respiratory Muscular Training of Mucopolysaccharidosis patients on movements and respiratory volumes, functionality and quality of life. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9ttmzj , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2019	A7 – Publikationstyp
18	Yi, M., Shen, P., Zhang, H. Delayed diagnosis of mild mucopolysaccharidosis type IVA. <i>BMC Medical Genomics</i> 2024; 17(1).	A4 – Endpunkte
19	Sheth, J., Nair, A., Sheth, F., Ajagekar, M., Dhondekar, T. et al. Burden of rare genetic disorders in India: twenty-two years' experience of a tertiary centre. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2024; 19(1).	A4 – Endpunkte
20	Guirguis, P., Fowler, L., Ricciardi, B. F. Outcomes of Lower Extremity Total Joint Arthroplasty in Patients With Skeletal Dysplasia: A Systematic Review. <i>Arthroplasty Today</i> 2024; 29.	A1 – Population
21	Yabe, H., Koike, T., Yamamoto, S., Otsuka, K., Nakajima, J. et al. Allogeneic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders: 35 years' experience at a single institution. <i>International Journal of Hematology</i> 2024; 120(3): 365-374.	A1 – Population

22	Rintz, E., Banacki, M., Ziemian, M., Kobus, B., Wegrzyn, G. Causes of death in mucopolysaccharidoses. Molecular Genetics and Metabolism 2024; 142(3).	A7 – Publikationstyp
23	Koç Yekedüz, M., Köse, E., İnci, A., Yüksel, M. F., Doğulu, N. et al. Is Ultrasonography a Reliable Approach for the Evaluation of Carpal Tunnel Syndrome in Patients With Mucopolysaccharidosis? Pediatric Neurology 2024; 155: 171-176.	A4 – Endpunkte
24	Afshari, F. T., Rodrigues, D., Solanki, G. A. Dens Growth After Surgical Fixation in Children with Morquio-Brailsford Disease. World Neurosurgery 2024; 185: 89-90.	A2 – Intervention
25	Awada, N., Holcik, M. Patient and family experiences of lysosomal storage diseases in Canada: A qualitative interview study. JIMD Reports 2024; 65(2): 63-84.	A1 – Population
26	Sheth, J., Nair, A., Bhavsar, R., Godbole, K., Datar, C. et al. Lysosomal storage disorders identified in adult population from India: Experience of a tertiary genetic centre and review of literature. JIMD Reports 2024; 65(2): 85-101.	A4 – Endpunkte
27	Vargas-López, V., Prada, L. F., Alméciga-Díaz, C. J. Evidence of epigenetic landscape shifts in mucopolysaccharidosis IIIB and IVA. Scientific reports 2024; 14(1): 3961.	A5 – Studiendesign/-typ
28	Zabihi, R., Zamani, M., Aminzadeh, M., Chamanrou, N., Kiani, F. Z. et al. Identification of new variants in patients with mucopolysaccharidosis in consanguineous Iranian families. Frontiers in Genetics 2024; 15.	A5 – Studiendesign/-typ
29	Çopur, O., Yazıcı, H., Canbay, E., Durmaz, B., Canda, E. et al. Glycosaminoglycan-induced proinflammatory cytokine levels as disease marker in mucopolysaccharidosis. Cytokine 2024; 173.	A4 – Endpunkte
30	Bilgin, H., Ayaz, E. The importance of skeletal x-ray screening for dysostosis multiplex in the early diagnosis of mucopolysaccharidosis. Clinical Imaging 2024; 105.	A5 – Studiendesign/-typ
31	Li, J. W. Y., Yan, K., Balijepalli, C., Druyts, E. Humanistic burden of mucopolysaccharidoses: a systematic literature review. Current Medical Research and Opinion 2024; 40(4): 709-722.	A7 – Publikationstyp
32	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. Anesthesia and Analgesia 2023; 137(5): 1075-1083.	A6 – Studiendauer
33	Cárdenas, J. M., Vergara, D., Witting, S., Balut, F., Guerra, P. et al. Genotype and Phenotype Characterization of Patients with Mucopolysaccharidosis IV-A in Chile. Molecular Syndromology 2023; 14(5): 416-427.	A6 – Studiendauer

34	McGrath, O., Sornalingam, K., Aslam, T., Ashworth, J. Changes in Corneal Clouding Over Time in Patients With Mucopolysaccharidosis. <i>Cornea</i> 2023; 42(8): 992-999.	A7 – Publikationstyp
35	Yoldaş Çelik, M., Canda, E., Yazıcı, H., Erdem, F., Özkaya, P. Y. et al. COVID-19 and Vaccination Status in Lysosomal Storage Diseases: A Single-Center Experience. <i>Turkish Archives of Pediatrics</i> 2023; 58(3): 262-267.	A6 – Studiendauer
36	Aguilar Delgado, C., Hammerschmidt, T., Faverzini, J. L., Lopes, F., Giugliani, R. et al. Inflammatory process and oxidative/nitrative stress: in vivo study in mucopolysaccharidosis type IV A patients under long-term enzyme replacement therapy. <i>Archives of Biochemistry and Biophysics</i> 2023; 737.	A4 – Endpunkte
37	Lee, Y. H., Su, C. H., Lin, C. Y., Lin, H. Y., Lin, S. P. et al. Endoscopic and Image Analysis of the Airway in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA. <i>Journal of Personalized Medicine</i> 2023; 13(3).	A6 – Studiendauer
38	Torres, C. L., Scalco, F. B., de Oliveira, M. L. C., Peake, R. W. A., Garrett, R. Untargeted LC-HRMS metabolomics reveals candidate biomarkers for mucopolysaccharidoses. <i>Clinica Chimica Acta</i> 2023; 541.	A4 – Endpunkte
39	Carneiro, N. C. R., Abreu, L. G., Milagres, R. M. C., Amaral, T. M. P., Flores-Mir, C. et al. Facial and Cephalometric Features of Individuals With Mucopolysaccharidosis: A Cross-Sectional Study. <i>Cleft Palate-Craniofacial Journal</i> 2023; 60(1): 55-62.	A5 – Studiendesign/-typ
40	Ruan, X., Cheng, J., Du, J., Jin, F., Gu, M. et al. Ovarian tissue cryopreservation in the pediatric with rare diseases- experience from China's first and the largest ovarian tissue cryobank. <i>Frontiers in Endocrinology</i> 2023; 14.	A5 – Studiendesign/-typ
41	Gul, R., Firasat, S., Schubert, M., Ullah, A., Peña, E. et al. Identification of genetic variants associated with a wide spectrum of phenotypes clinically diagnosed as Sanfilippo and Morquio syndromes using whole genome sequencing. <i>Frontiers in Genetics</i> 2023; 14.	A5 – Studiendesign/-typ
42	Rathod, T. N., Khemkar, S. M., Mohanty, T., Vashishtha, A., Kale, A. et al. Functional and radiological outcomes following craniovertebral junction surgery. <i>Surgical Neurology International</i> 2023; 14.	A5 – Studiendesign/-typ
43	Nasrallah, F., Oueslati, M. A. A., Hadj-Taieb, S., Qurashi, N. A., Aboalmagd, H. I. et al. Incidence of the Mucopolysaccharidoses in Tunisia, 1999 - 2021. <i>Clinical Laboratory</i> 2023; 69(11): 2254-2260.	A4 – Endpunkte
44	Félix, T. M., de Oliveira, B. M., Artifon, M., Carvalho, I., Bernardi, F. A. et al. Epidemiology of rare diseases in Brazil: protocol of the Brazilian Rare Diseases Network (RARAS-BRDN). <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2022; 17(1).	A5 – Studiendesign/-typ

45	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).	A6 – Studiendauer
46	Sestito, S., Rinninella, G., Rampazzo, A., D’Avanzo, F., Zampini, L. et al. Cardiac involvement in MPS patients: incidence and response to therapy in an Italian multicentre study. Orphanet Journal of Rare Diseases 2022; 17(1).	A7 – Publikationstyp
47	Jan, Y. T., Tsai, P. S., Huang, W. H., Huang, S. C., Liu, Y. P. et al. Adjunct diagnostic value of radiological findings in mucopolysaccharidosis type IVa-related thoracic spinal abnormalities: a pilot study. Orphanet Journal of Rare Diseases 2022; 17(1).	A6 – Studiendauer
48	Çelik, M. Y., Canda, E., Yazıcı, H., Erdem, F., Uçar, S. K. et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Inherited Metabolic Diseases: Evaluation of Enzyme Replacement Treatment Adherence with Telemedicine. Journal of Pediatric Research 2022; 9(4): 391-396.	A4 – Endpunkte
49	Echeverry, L. M., Candelo, E., Gómez, E., Solís, P., Ramírez, D. et al. Population-specific facial traits and diagnosis accuracy of genetic and rare diseases in an admixed Colombian population. medRxiv 2022; Preprint.	A4 – Endpunkte
50	Ayaz, E., Bozaci, A. E. Radiographic Findings of Mucopolysaccharidosis and Comparison with Bone Mineral Density: A Study from Southeastern Turkey. Journal of Clinical Densitometry 2022; 25(4): 475-484.	A4 – Endpunkte
51	El-Behedy, R. M., Beshir, M. R., Salem, M. H. S. M. Assessment of Pulmonary Manifestations in Patients with Mucopolysaccharidoses and Its Relation with Spirometry and Echocardiography Profiling in Different MPS Groups. NeuroQuantology 2022; 20(11): 4172-4182.	A6 – Studiendauer
52	Chuang, C. K., Tu, Y. R., Lee, C. L., Lo, Y. T., Chang, Y. H. et al. Updated Confirmatory Diagnosis for Mucopolysaccharidoses in Taiwanese Infants and the Application of Gene Variants. International Journal of Molecular Sciences 2022; 23(17).	A4 – Endpunkte
53	Qu, Y., Liu, H., Wei, L., Nie, S., Ding, W. et al. The Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation From Different Donors in Recipients With Mucopolysaccharidosis. Frontiers in Pediatrics 2022; 10.	A1 – Population
54	Attia, T. H., Beshir, M. R., Fattah, A. H. M. A., Mohamed, R. E. E. Assessment of Neurocognitive Dysfunction in Children with Different Types of Mucopolysaccharidoses. NeuroQuantology 2022; 20(6): 8535-8552.	A1 – Population
55	Lee, S. H., Kim, H. Y., Cho, T. J., Kim, H., Ko, J. M. Clinical characteristics and effects of enzyme replacement therapy with elosulfase alfa in Korean patients with	A5 – Studiendesign/-typ

	mucopolysaccharidosis type IVA. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2022; 31.	
56	Sohn, Y. B., Rogers, C., Stallworth, J., Cooley Coleman, J. A., Buch, L. et al. RNA analysis of the GALNS transcript reveals novel pathogenic mechanisms associated with Morquio syndrome A. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2022; 31.	A5 – Studiendesign/-typ
57	Montavon, B., Winter, L. E., Gan, Q., Arasteh, A., Montañó, A. M. Mucopolysaccharidosis Type IVA: Extracellular Matrix Biomarkers in Cardiovascular Disease. Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022; 9.	A6 – Studiendauer
58	Lee, Y. H., Hsieh, L. C., Su, C. H., Lin, H. Y., Lin, S. P. et al. Airway Management of the Deformed Trachea Using T-Tube Stents in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA. Annals of Otology, Rhinology and Laryngology 2022; 131(5): 562-566.	A5 – Studiendesign/-typ
59	Kor, D., Bulut, F. D., Kılavuz, S., Şeker Yılmaz, B., Köşeci, B. et al. Evaluation of bone health in patients with mucopolysaccharidosis. Journal of Bone and Mineral Metabolism 2022; 40(3): 498-507.	A6 – Studiendauer
60	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. Journal of Inherited Metabolic Disease 2022; 45(3): 593-604.	A6 – Studiendauer
61	Ghaffari, S. R., Rafati, M., Shadnough, M., Pourbabaee, S., Aghighi, M. et al. Molecular characterization of a large cohort of mucopolysaccharidosis patients: Iran Mucopolysaccharidosis RE-diagnosis study (IMPRESSioN). Human Mutation 2022; 43(4): e1-e23.	A6 – Studiendauer
62	Aranda, C. S., Aun, M. V., Souza, C. F. M. D., Pinto, L. L. D. C., Porras-Hurtado, G. L. et al. Hypersensitivity reactions and enzyme replacement therapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 1,008 infusions. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2022; 10(3): 870-873.e1.	A5 – Studiendesign/-typ
63	Wiśniewska, K., Gaffke, L., Krzelowska, K., Węgrzyn, G., Pierzynowska, K. Differences in gene expression patterns, revealed by RNA-seq analysis, between various Sanfilippo and Morquio disease subtypes. Gene 2022; 812.	A1 – Population
64	Yin, X., Ahn, J., Boca, S. M. Understanding bias when estimating life expectancy from age at death: a simulation approach applied to Morquio syndrome A. BMC research notes 2022; 15(1): 19.	A5 – Studiendesign/-typ
65	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	A7 – Publikationstyp

	Morquio A Syndrome. Drug Design, Development and Therapy 2022; 16: 143-154.	
66	Fang, X., Zhu, C., Zhu, X., Feng, Y., Jiao, Z. et al. Molecular analysis and novel variation identification of Chinese pedigrees with mucopolysaccharidosis using targeted next-generation sequencing. Clinica Chimica Acta 2022; 524: 194-200.	A4 – Endpunkte
67	Semeraro, M., Sacchetti, E., Deodato, F., Coşkun, T., Lay, I. et al. A new UHPLC-MS/MS method for the screening of urinary oligosaccharides expands the detection of storage disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 2021; 16(1).	A4 – Endpunkte
68	Puckett, Y., Mallorga-Hernández, A., Montaña, A. M. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in United States: challenges and opportunities. Orphanet Journal of Rare Diseases 2021; 16(1).	A4 – Endpunkte
69	Alaei, M., Shakiba, M., Saneifard, H., Khanbabaee, G., Khalilian, M. et al. Elosulfase Alfa Treatment in Morquio A Patients in Iran: A Before and After Study. Iranian Journal of Pediatrics 2021; 31(6).	A7 – Publikationstyp
70	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 Journal of Rare Diseases 2021; 16(1).	A7 – Publikationstyp
71	Quijada-Fraile, P., Arranz Canales, E., Martín-Hernández, E., Ballesta-Martínez, M. J., Guillén-Navarro, E. et al. Clinical features and health-related quality of life in adult patients with mucopolysaccharidosis IVA: the Spanish experience. Orphanet Journal of Rare Diseases 2021; 16(1).	A7 – Publikationstyp
72	Olgaç, A., Kasapkara, Ç. S., Açıkel, B., Yıldız, Y., Molla, G. K. et al. The COVID-19 pandemic and enzyme replacement therapy in lysosomal storage disorders. Journal of Pediatric Research 2021; 8(4): 370-376.	A1 – Population
73	Grewal, M., Muranjan, M. Diagnosis is in the Eye of the Beholder: Barriers to Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis in Children in India. Journal of Pediatric Genetics 2021; 10(4): 300-304.	A1 – Population
74	Grant, N., Von Handorf, R., Karaa, A., Skotko, B. G. The experiences and support needs of siblings of people with mucopolysaccharidosis. American Journal of Medical Genetics, Part A 2021; 185(11): 3418-3426.	A1 – Population
75	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. Human Mutation 2021; 42(11): 1384-1398.	A4 – Endpunkte

76	Gadepalli, C., Stepien, K. M., Tol, G. Hyo-mental angle and distance: an important adjunct in airway assessment of adult mucopolysaccharidosis. Journal of Clinical Medicine 2021; 10(21).	A4 – Endpunkte
77	Chen, H., Khan, S., Celik, B., Suzuki, Y., Ago, Y. et al. Activity of daily living in mucopolysaccharidosis IVA patients: Evaluation of therapeutic efficacy. Molecular genetics & genomic medicine 2021; 9(11): e1806.	A7 – Publikationstyp
78	dos Santos-Lopes, S. S., de Oliveira, J. M. F., de Queiroga Nascimento, D., Montenegro, Y. H. A., Leistner-Segal, S. et al. Demographic, clinical, and ancestry characterization of a large cluster of mucopolysaccharidosis IV A in the Brazilian Northeast region. American Journal of Medical Genetics, Part A 2021; 185(10): 2929-2940.	A4 – Endpunkte
79	Solano, V. M., Mandujano, C. Y. C., Avila-Rejon, C. A., Espin, V. H., Montaña, H. P. Q. Disease burden, management patterns and multidisciplinary clinical approaches for patients with MPS IVA and VI in selected Latin American Countries. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2021; 28.	A4 – Endpunkte
80	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 2021; 11(9).	A5 – Studiendesign/-typ
81	Pachajoa, H., Acosta, M. A., Alméciga-Díaz, C. J., Ariza, Y., Diaz-Ordoñez, L. et al. Molecular characterization of mucopolysaccharidosis type IVA patients in the Andean region of Colombia. American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics 2021; 187(3): 388-395.	A4 – Endpunkte
82	Goyal, M., Gupta, A. Lysosomal storage disorders: Clinical, biochemical and molecular profile from rare disease centre, India. Annals of Indian Academy of Neurology 2021; 24(5): 686-692.	A5 – Studiendesign/-typ
83	Gadepalli, C., Stepien, K. M., Sharma, R., Jovanovic, A., Tol, G. et al. Airway abnormalities in adult mucopolysaccharidosis and development of salford mucopolysaccharidosis airway score. Journal of Clinical Medicine 2021; 10(15).	A5 – Studiendesign/-typ
84	Ademhan Tural, D., Emiralioglu, N., Dogru, D., Ozsezen, B., Ipek, O. F. et al. Evaluation of sleep-disordered breathing and its relationship with respiratory parameters in children with mucopolysaccharidosis Type IVA and VI. American Journal of Medical Genetics, Part A 2021; 185(8): 2306-2314.	A7 – Publikationstyp
85	Arunkumar, N., Vu, D. C., Khan, S., Kobayashi, H., Can, T. B. N. et al. Diagnosis of mucopolysaccharidoses and	A5 – Studiendesign/-typ

	mucopolipidosis by assaying multiplex enzymes and glycosaminoglycans. <i>Diagnostics</i> 2021; 11(8).	
86	Salazar-Torres, J. J., Church, C., Shields, T., Wade Shrader, M., Fisher, L. et al. Evaluation of gait pattern and lower extremity kinematics of children with morquio syndrome (Mps iv). <i>Diagnostics</i> 2021; 11(8).	A6 – Studiendauer
87	Álvarez, J. V., Bravo, S. B., Chantada-vázquez, M. P., Barbosa-gouveia, S., Colón, C. et al. Plasma proteomic analysis in morquio a disease. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> 2021; 22(11).	A4 – Endpunkte
88	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. <i>Pediatric Radiology</i> 2021; 51(7): 1202-1213.	A4 – Endpunkte
89	Kahraman, A. B., Yildiz, Y., Çiki, K., Akar, H. T., Erdal, I. et al. Invisible burden of COVID-19: Enzyme replacement therapy disruptions. <i>Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism</i> 2021; 34(5): 539-545.	A4 – Endpunkte
90	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. <i>JIMD Reports</i> 2021; 58(1): 104-113.	A5 – Studiendesign/-typ
91	Celik, B., Tomatsu, S. C., Tomatsu, S., Khan, S. A. Epidemiology of mucopolysaccharidoses update. <i>Diagnostics</i> 2021; 11(2).	A5 – Studiendesign/-typ
92	Álvarez, V. J., Bravo, S. B., Chantada-Vazquez, M. P., Colón, C., De Castro, M. J. et al. Characterization of new proteomic biomarker candidates in mucopolysaccharidosis type IVA. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> 2021; 22(1): 1-22.	A4 – Endpunkte
93	Josahkian, J. A., Trapp, F. B., Burin, M. G., Michelin-Tirelli, K., de Magalhães, A. P. P. S. et al. Updated birth prevalence and relative frequency of mucopolysaccharidoses across Brazilian regions. <i>Genetics and Molecular Biology</i> 2021; 44(1): 1-6.	A4 – Endpunkte
94	Ratnagiri, M. V., Zhu, Y., Rahman, T., Theroux, M., Tomatsu, S. et al. Automated assessment of thoracic-abdominal asynchrony in patients with morquio syndrome. <i>Diagnostics</i> 2021; 11(5).	A6 – Studiendauer
95	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. <i>Diagnostics</i> 2021; 11(1).	A4 – Endpunkte
96	Lawrence, R., Prill, H., Vachali, P. P., Adintori, E. G., de Hart, G. et al. Characterization of disease-specific	A5 – Studiendesign/-typ

	chondroitin sulfate nonreducing end accumulation in mucopolysaccharidosis IVA. Glycobiology 2021; 30(7): 433-445.	
97	Lee, C. L., Lee, K. S., Chuang, C. K., Su, C. H., Chiu, H. C. et al. Otorhinolaryngological management in taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. International Journal of Medical Sciences 2021; 18(15): 3373-3379.	A5 – Studiendesign/-typ
98	Hu, J., Zhu, L., He, J., Li, D., Kang, Q. et al. The usage of enzyme replacement treatments, economic burden, and quality of life of patients with four lysosomal storage diseases in Shanghai, China. Intractable and Rare Diseases Research 2021; 10(3): 190-197.	A1 – Population
99	Swetha, P., Panigrahi, I., Saxena, A., Kaur, A., Thakur, R. Clinical and Radiological Characterisation of Patients with Mucopolysaccharidosis in a Genetic Clinic. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2021; 9.	A5 – Studiendesign/-typ
100	Giraldo, L. J. M., Satizabal, J. M., Gómez, A. S. Determination of the Population Allelic Frequency of the Variants of the MPS Complex in Southwestern Colombia. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2021; 9.	A4 – Endpunkte
101	Poswar, F. D. O., Santos, H. S., Santos, A. B. S., Berger, S. V., Souza, C. F. M. D. et al. Progression of Cardiovascular Manifestations in Adults and Children With Mucopolysaccharidoses With and Without Enzyme Replacement Therapy. Frontiers in Cardiovascular Medicine 2021; 8.	A4 – Endpunkte
102	Jafaryazdi, R., Shams, S., Setoodeh, A., Badv, R. S., Ziaee, V. et al. Evaluation of Patients Referred to Children's Medical Center Laboratory for Diagnosis of Mucopolysaccharidoses: Eight Years' Experience from Iran. Journal of Child Science 2021; 11(1): 0e299-E305.	A4 – Endpunkte
103	Lin, H. Y., Lee, C. L., Chang, C. Y., Chiu, P. C., Chien, Y. H. et al. Survival and diagnostic age of 175 Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses (1985–2019). Orphanet Journal of Rare Diseases 2020; 15(1).	A7 – Publikationstyp
104	Erazo-Narváez, A. F., Muñoz-Vidal, J. M., Rodríguez-Vélez, G. H., Acosta-Aragón, M. A. Clinical outcomes in elderly patients with Morquio a syndrome receiving enzyme replacement therapy - experience in a Colombian center. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2020; 25.	A5 – Studiendesign/-typ
105	Turgay Yagmur, I., Unal Uzun, O., Kucukcongar Yavas, A., Kulhas Celik, I., Toyran, M. et al. Management of hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy in children with lysosomal storage diseases. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2020; 125(4): 460-467.	A5 – Studiendesign/-typ

106	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 Journal of Rare Diseases 2020; 15(1).	A5 – Studiendesign/-typ
107	Miao, M., Wang, Z., Cai, H., Hu, L., Bian, J. et al. Hip morphology in mucopolysaccharidosis type IVA through radiograph, magnetic resonance imaging and arthrogram assessment. International Orthopaedics 2020; 44(9): 1677-1683.	A4 – Endpunkte
108	Sabir, E. S., Lafhal, K., Ezoubeiri, A., Harkati, I., Sbye, S. et al. Usefulness of urinary glycosaminoglycans assay for a mucopolysaccharidosis-specific screening. Pediatrics International 2020; 62(9): 1077-1085.	A5 – Studiendesign/-typ
109	Murgasova, L., Jurovcik, M., Jesina, P., Malinova, V., Bloomfield, M. et al. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2020; 135.	A7 – Publikationstyp
110	Ayuna, A., Stepien, K. M., Hendriksz, C. J., Balerdi, M., Garg, A. et al. Cardiac rhythm abnormalities - An underestimated cardiovascular risk in adult patients with Mucopolysaccharidoses. Molecular Genetics and Metabolism 2020; 130(2): 133-139.	A7 – Publikationstyp
111	Wang, Z., Xu, Y., Jiang, E., Wang, J., Tomatsu, S. et al. Pathophysiology of hip disorders in patients with mucopolysaccharidosis IVA. Diagnostics 2020; 10(5).	A6 – Studiendauer
112	Zhang, J. R., Wang, J. H., Lin, H. Z., Lee, Y. C. Anterior Chamber Angles in Different Types of Mucopolysaccharidoses. American Journal of Ophthalmology 2020; 212: 175-184.	A4 – Endpunkte
113	Wang, R. Y., Rudser, K. D., Dengel, D. R., Evanoff, N., Steinberger, J. et al. Abnormally increased carotid intima media-thickness and elasticity in patients with Morquio A disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 2020; 15(1).	A4 – Endpunkte
114	Oguni, T., Tomatsu, S., Tanaka, M., Orii, K., Fukao, T. et al. Validation of liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based 5-plex assay for mucopolysaccharidoses. International Journal of Molecular Sciences 2020; 21(6).	A4 – Endpunkte
115	Patel, N., Mills, P., Davison, J., Cleary, M., Gissen, P. et al. Free urinary glycosylated hydroxylysine as an indicator of altered collagen degradation in the mucopolysaccharidoses. Journal of Inherited Metabolic Disease 2020; 43(2): 309-317.	A4 – Endpunkte
116	Federhen, A., Pasqualim, G., de Freitas, T. F., Gonzalez, E. A., Trapp, F. et al. Estimated birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Brazil. American Journal of Medical Genetics, Part A 2020; 182(3): 469-483.	A4 – Endpunkte

117	Chien, Y. H., Lee, N. C., Chen, P. W., Yeh, H. Y., Gelb, M. H. et al. Newborn screening for Morquio disease and other lysosomal storage diseases: Results from the 8-plex assay for 70,000 newborns. Orphanet Journal of Rare Diseases 2020; 15(1).	A4 – Endpunkte
118	Scott, C. R., Elliott, S., Hong, X., Huang, J. Y., Kumar, A. B. et al. Newborn Screening for Mucopolysaccharidoses: Results of a Pilot Study with 100 000 Dried Blood Spots. Journal of Pediatrics 2020; 216: 204-207.	A4 – Endpunkte
119	Darbà, J., Marsà, A. Current status and use of resources of lysosomal storage diseases: Analysis of a Spanish claims database. Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets 2020; 20(2): 263-270.	A1 – Population
120	Mendoza-Ruvalcaba, S. C., Brambila-Tapia, A. J. L., Juárez-Osuna, J. A., Da Silva-José, T. D., García-Ortiz, J. E. Biochemical diagnosis of mucopolysaccharidosis in a Mexican reference center. Genetics and Molecular Biology 2020; 43(1).	A4 – Endpunkte
121	Damar, Ç., Derinkuyu, B. E., Kiliçkaya, M. A. B. O., Öztürk, M., Öztunali, Ç. et al. Posterior fossa horns; a new calvarial finding of mucopolysaccharidoses with well-known cranial MRI features. Turkish Journal of Medical Sciences 2020; 50(4): 1048-1061.	A4 – Endpunkte
122	Rózdzyńska-Swiatkowska, A., Szklanny, K., Marucha, J., Tylki-Szymańska, A. Modeling morquio a syndrome: An anthropometric study of body characteristics and stature. Diagnostics 2020; 10(2).	A6 – Studiendauer
123	Tulebayeva, A., Sharipova, M., Boranbayeva, R. Respiratory dysfunction in children and adolescents with mucopolysaccharidosis types I, II, IVA, and VI. Diagnostics 2020; 10(2).	A5 – Studiendesign/-typ
124	Lin, H. Y., Chuang, C. K., Lee, C. L., Chen, M. R., Sung, K. T. et al. Cardiac evaluation using two-dimensional speckle-tracking echocardiography and conventional echocardiography in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. Diagnostics 2020; 10(2).	A4 – Endpunkte
125	Baydakova, G., Ilyushkina, A., Gaffke, L., Pierzynowska, K., Bychkov, I. et al. Elevated LysoGb3 concentration in the neuronopathic forms of mucopolysaccharidoses. Diagnostics 2020; 10(3).	A4 – Endpunkte
126	Souza, C. F. M., Siqueira, A. C., Antunes, N. S., Horovitz, D. D. G., Politei, J. et al. Perthes-Like Disease Masquerading Non-Classical MPS. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2020; 8.	A5 – Studiendesign/-typ
127	Giraldo, L. J. M., Arturo-Terranova, D., Soto, J. M. S. Otorhinolaryngological Findings in Patients from Southwestern Colombia with Clinical, Enzymatic and Molecular Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II, IV-A and	A6 – Studiendauer

	VI. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2020; 8.	
128	de Mello, P. P., Barth, A. L., de Araujo Torres, D., de Mello Valente, M. P., Horovitz, D. D. G. Laryngeal, tracheal, and bronchial disease in the mucopolysaccharidoses: Endoscopic study. <i>Diagnostics</i> 2020; 10(1).	A5 – Studiendesign/-typ
129	Chin, S. J., Saville, J. T., McDermott, B. K., Zankl, A., Fletcher, J. M. et al. Chondroitin sulfate disaccharide is a specific and sensitive biomarker for mucopolysaccharidosis type IVA. <i>JIMD Reports</i> 2020; 55(1): 68-74.	A5 – Studiendesign/-typ
130	Lin, H. Y., Lee, C. L., Lo, Y. T., Tu, R. Y., Chang, Y. H. et al. An at-risk population screening program for mucopolysaccharidoses by measuring urinary glycosaminoglycans in Taiwan. <i>Diagnostics</i> 2019; 9(4).	A5 – Studiendesign/-typ
131	Lin, H. Y., Lee, C. L., Chiu, P. C., Niu, D. M., Tsai, F. J. et al. Relationships among height, weight, body mass index, and age in taiwanese children with different types of mucopolysaccharidoses. <i>Diagnostics</i> 2019; 9(4).	A6 – Studiendauer
132	Kenth, J. J., Thompson, G., Fullwood, C., Wilkinson, S., Jones, S. et al. The characterisation of pulmonary function in patients with mucopolysaccharidoses IVA: A longitudinal analysis. <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> 2019; 20.	A2 – Intervention
133	Lin, H. Y., Lo, Y. T., Wang, T. J., Huang, S. F., Tu, R. Y. et al. Normalization of glycosaminoglycan-derived disaccharides detected by tandem mass spectrometry assay for the diagnosis of mucopolysaccharidosis. <i>Scientific reports</i> 2019; 9(1): 10755.	A4 – Endpunkte
134	Andrade, M. F. A., Guimarães, I. C. B., Acosta, A. X., Leão, E. K. E. A., Moreira, M. I. G. et al. Left ventricular assessment in patients with mucopolysaccharidosis using conventional echocardiography and myocardial deformation by two-dimensional speckle-tracking method. <i>Jornal de Pediatria</i> 2019; 95(4): 475-481.	A1 – Population
135	Tüysüz, B., Alkaya, D. U., Toksoy, G., Güneş, N., Yıldırım, T. et al. Mutation spectrum and pivotal features for differential diagnosis of Mucopolysaccharidosis IVA patients with severe and attenuated phenotype. <i>Gene</i> 2019; 704: 59-67.	A7 – Publikationstyp
136	Kumar, A. B., Hong, X., Yi, F., Wood, T., Gelb, M. H. Tandem mass spectrometry-based multiplex assays for α -mannosidosis and fucosidosis. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2019; 127(3): 207-211.	A1 – Population
137	Doherty, C., Stapleton, M., Piechnik, M., Mason, R. W., Mackenzie, W. G. et al. Effect of enzyme replacement	A7 – Publikationstyp

	therapy on the growth of patients with Morquio A. Journal of Human Genetics 2019; 64(7): 625-635.	
138	Fujitsuka, H., Sawamoto, K., Peracha, H., Mason, R. W., Mackenzie, W. et al. Biomarkers in patients with mucopolysaccharidosis type II and IV. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2019; 19.	A4 – Endpunkte
139	Canda, E., Köse, M., Kagnici, M., Dondurmaci, M., Uçar, S. K. et al. Evaluation of cardiovascular involvement and cytokine levels in patients with mucopolysaccharidosis. Journal of Pediatric Research 2019; 6(2): 121-127.	A7 – Publikationstyp
140	Jezela-Stanek, A., Rózdzyńska-świętkowska, A., Kulpanovich, A., Ciara, E., Marucha, J. et al. Novel data on growth phenotype and causative genotypes in 29 patients with Morquio (Morquio-Brailsford) syndrome from Central-Eastern Europe. Journal of Applied Genetics 2019; 60(2): 163-174.	A7 – Publikationstyp
141	Sornalingam, K., Javed, A., Aslam, T., Sergouniotis, P., Jones, S. et al. Variability in the ocular phenotype in mucopolysaccharidosis. British Journal of Ophthalmology 2019; 103(4): 504-510.	A5 – Studiendesign/-typ
142	Xie, J., Pan, J., Guo, D., Pan, W., Li, R. et al. Mutation analysis and pathogenicity identification of Mucopolysaccharidosis type IVA in 8 south China families. Gene 2019; 686: 261-269.	A4 – Endpunkte
143	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 and Vessels 2019; 34(2): 290-295.	A4 – Endpunkte
144	Verhofste, B. P., Glotzbecker, M. P., Hresko, M. T., Miller, P. E., Birch, C. M. et al. Perioperative acute neurological deficits in instrumented pediatric cervical spine fusions. Journal of Neurosurgery: Pediatrics 2019; 24(5): 528-538.	A5 – Studiendesign/-typ
145	Visocchi, M., Signorelli, F., Olivi, A., Caldarelli, M. Wiring or screwing at the craniovertebral junction in childhood: Past and present personal experience. Acta Neurochir. Suppl. 2019; 125: 253-258.	A5 – Studiendesign/-typ
146	Silveira, M. R. M. D., Buriti, A. K. L., Martins, A. M., Gil, D., Azevedo, M. F. Audiometric evaluation in individuals with mucopolysaccharidosis. Clinics (Sao Paulo, Brazil) 2018; 73: e523.	A7 – Publikationstyp
147	Facchina, G., Amaddeo, A., Baujat, G., Breton, S., Michot, C. et al. A retrospective study on sleep-disordered breathing in Morquio-A syndrome. American Journal of Medical Genetics, Part A 2018; 176(12): 2595-2603.	A6 – Studiendauer
148	Rigoldi, M., Verrecchia, E., Manna, R., Mascia, M. T. Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of	A5 – Studiendesign/-typ

	Mucopolysaccharidoses. Italian Journal of Pediatrics 2018; 44.	
149	Khan, S. A., Mason, R. W., Giugliani, R., Orii, K., Fukao, T. et al. Glycosaminoglycans analysis in blood and urine of patients with mucopolysaccharidosis. Molecular Genetics and Metabolism 2018; 125(1-2): 44-52.	A6 – Studiendauer
150	Moreno Giraldo, L. J., Escudero Rodríguez, Á. M., Sánchez Gómez, A., Satizabal Soto, J. M. Clinical and molecular characteristics of colombian patients with mucopolysaccharidosis IVA, and description of a new galns gene mutation. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2018; 16: 53-56.	A6 – Studiendauer
151	Pal, A. R., Mercer, J., Jones, S. A., Bruce, I. A., Bigger, B. W. Substrate accumulation and extracellular matrix remodelling promote persistent upper airway disease in mucopolysaccharidosis patients on enzyme replacement therapy. PLoS ONE 2018; 13(9).	A4 – Endpunkte
152	Broomfield, A., Zuberi, K., Mercer, J., Moss, G., Finnegan, N. et al. Outcomes from 18 years of cervical spine surgery in MPS IVA: a single centre's experience. Child's Nervous System 2018; 34(9): 1705-1716.	A5 – Studiendesign/-typ
153	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 Dr. Segolene Ayme. Orphanet Journal of Rare Diseases 2018; 13(1).	A4 – Endpunkte
154	Krenzlin, H., Ta-Chih, T., Lampe, C., Lampe, C., Knuf, M. et al. Stand-alone craniocervical decompression is feasible in children with mucopolysaccharidosis type I, IVA, and VI. Spine Journal 2018; 18(8): 1455-1459.	A2 – Intervention
155	Elbaz, U., Kirwan, C., Shen, C., Ali, A. Avoiding big bubble complications: Outcomes of layer-by-layer deep anterior lamellar keratoplasty in children. British Journal of Ophthalmology 2018; 102(8): 1103-1108.	A1 – Population
156	Ko, J. M., Park, K. S., Kang, Y., Nam, S. H., Kim, Y. et al. A new integrated newborn screening workflow can provide a shortcut to differential diagnosis and confirmation of inherited metabolic diseases. Yonsei Medical Journal 2018; 59(5): 652-661.	A5 – Studiendesign/-typ
157	Bochernitsan, A. N., Brusius-Facchin, A. C., Couto, R. R., Kubaski, F., dos Santos Lopes, S. S. et al. Spectrum of GALNS mutations and haplotype study in Brazilian patients with Mucopolysaccharidosis type IVA. Meta Gene 2018; 16: 77-84.	A4 – Endpunkte
158	Pintos-Morell, G., Blasco-Alonso, J., Couce, M. L., Gutiérrez-Solana, L. G., Guillén-Navarro, E. et al. Elosulfase alfa for mucopolysaccharidosis type IVA: Real-world	A5 – Studiendesign/-typ

	experience in 7 patients from the Spanish Morquio-A early access program. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2018; 15: 116-120.	
159	Tapiero-Rodriguez, S. M., Guio, J. C. A., Porras-Hurtado, G. L., García, N., Solano, M. et al. Determination of genotypic and clinical characteristics of Colombian patients with mucopolysaccharidosis IVA. Application of Clinical Genetics 2018; 11: 45-57.	A6 – Studiendauer
160	Hendriksz, C., Santra, S., Jones, S. A., Geberhiwot, T., Jesaitis, L. et al. Safety, immunogenicity, and clinical outcomes in patients with Morquio A syndrome participating in 2 sequential open-label studies of elosulfase alfa enzyme replacement therapy (MOR-002/MOR-100), representing 5years of treatment. Molecular Genetics and Metabolism 2018; 123(4): 479-487.	A2 – Intervention
161	Sarmento, D. J. D. S., de Araújo, T. K., Mesquita, G. D. Q. T. B., Diniz, D. N., Alves Fonseca, F. R. et al. Relationship Between Occlusal Features and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Mucopolysaccharidoses. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2018; 76(4): 785-792.	A4 – Endpunkte
162	Nagao, K., Morlet, T., Haley, E., Padilla, J., Nemith, J. et al. Neurophysiology of hearing in patients with mucopolysaccharidosis type IV. Molecular Genetics and Metabolism 2018; 123(4): 472-478.	A6 – Studiendauer
163	Koehne, T., Köhn, A., Friedrich, R. E., Kordes, U., Schinke, T. et al. Differences in maxillomandibular morphology among patients with mucopolysaccharidoses I, II, III, IV and VI: a retrospective MRI study. Clinical oral investigations 2018; 22(3): 1541-1549.	A5 – Studiendesign/-typ
164	Mashima, R., Ohira, M., Okuyama, T., Tatsumi, A. Quantification of the enzyme activities of iduronate-2-sulfatase, N-acetylgalactosamine-6-sulfatase and N-acetylgalactosamine-4-sulfatase using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2018; 14: 36-40.	A5 – Studiendesign/-typ
165	Szklanny, K., Gubrynowicz, R., Tylki-Szymańska, A. Voice alterations in patients with Morquio A syndrome. Journal of Applied Genetics 2018; 59(1): 73-80.	A6 – Studiendauer
166	Auray-Blais, C., Collette-Tremblay, J., Lavoie, P. UPLC-MS/MS analysis of KS from urine samples for monitoring & follow-up of Morquio A patients. Bioanalysis 2018; 10(15): 1181-1192.	A6 – Studiendauer
167	de Almeida-Barros, R. Q., de Medeiros, P. F. V., de Almeida Azevedo, M. Q., de Oliveira Lira Ortega, A., Yamamoto, A. T. A. et al. Evaluation of oral manifestations of patients with mucopolysaccharidosis IV and VI: clinical and imaging study. Clinical oral investigations 2018; 22(1): 201-208.	A4 – Endpunkte

168	Williams, N., Cundy, P. J., Eastwood, D. M. Surgical Management of Thoracolumbar Kyphosis in Patients with Mucopolysaccharidosis. <i>Spine</i> 2017; 42(23): 1817-1825.	A2 – Intervention
169	Hinderer, C., Katz, N., Louboutin, J. P., Bell, P., Tolar, J. et al. Abnormal polyamine metabolism is unique to the neuropathic forms of MPS: Potential for biomarker development and insight into pathogenesis. <i>Human Molecular Genetics</i> 2017; 26(19): 3837-3849.	A4 – Endpunkte
170	Shams, S., Barazandeh Tehrani, M., Civallo, G., Minookherad, K., Giugliani, R. et al. Diagnosing Mucopolysaccharidosis type IV a by the fluorometric assay of N-Acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase activity. <i>Journal of Diabetes and Metabolic Disorders</i> 2017; 16(1).	A4 – Endpunkte
171	Vargas-Gamarra, M. F., de Paula-Vernetta, C., Vitoria Miñana, I., Ibañez-Alcañiz, I., Cavallé-Garrido, L. et al. Audiological findings in children with mucopolysaccharidoses type I-IV. <i>Acta Otorrinolaringologica Espanola</i> 2017; 68(5): 262-268.	A5 – Studiendesign/-typ
172	Stepien, K. M., Stewart, F. J., Hendriksz, C. J. The factors affecting lipid profile in adult patients with Mucopolysaccharidosis. <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> 2017; 12: 35-40.	A6 – Studiendauer
173	Tanyildizi, Y., Gökce, S., Marini, F., Mayer, A. K., Kirschner, S. et al. Vessel shape alterations of the vertebrobasilar arteries in Mucopolysaccharidosis type IVa (Morquio A) patients. <i>European Journal of Radiology</i> 2017; 93: 128-133.	A4 – Endpunkte
174	Colmenares-Bonilla, D., Vasconcelos-Martinez, M., Guerra-Jasso, J., Ocampo-Perez, L. Guided growth may not be the best option for knee valgus deformity in adolescent patients with Morquio-A. <i>Musculoskeletal surgery</i> 2017; 101(2): 113-118.	A5 – Studiendesign/-typ
175	Ohden, K. L., Pitz, S., Ashworth, J., Magalhães, A., Marinho, D. R. et al. Outcomes of keratoplasty in the mucopolysaccharidoses: An international perspective. <i>British Journal of Ophthalmology</i> 2017; 101(7): 909-912.	A5 – Studiendesign/-typ
176	Khan, S. A., Peracha, H., Ballhausen, D., Wiesbauer, A., Rohrbach, M. et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2017; 121(3): 227-240.	A4 – Endpunkte
177	Chuang, C. K., Lin, H. Y., Wang, T. J., Huang, S. F., Lin, S. P. Bio-Plex immunoassay measuring the quantity of lysosomal N-acetylgalactosamine-6-sulfatase protein in dried blood spots for the screening of mucopolysaccharidosis IVA in newborn: A pilot study. <i>BMJ Open</i> 2017; 7(7).	A4 – Endpunkte
178	Donida, B., Marchetti, D. P., Jacques, C. E. D., Ribas, G., Deon, M. et al. Oxidative profile exhibited by Mucopolysaccharidosis type IVA patients at diagnosis:	A4 – Endpunkte

	Increased keratan urinary levels. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2017; 11: 46-53.	
179	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 Journal of Rare Diseases 2017; 12(1).	A7 – Publikationstyp
180	Kubaski, F., Suzuki, Y., Orii, K., Giugliani, R., Church, H. J. et al. Glycosaminoglycan levels in dried blood spots of patients with mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. Molecular Genetics and Metabolism 2017; 120(3): 247-254.	A6 – Studiendauer
181	Fateen, E. M., El Mawgoud, H. A., Eissa, N. R., Ibrahim, M. M., Aglan, M. S. et al. Four novel mutations in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene among Egyptian patients with Morquio A disease. Gene 2017; 600: 48-54.	A5 – Studiendesign/-typ
182	El Moustafa, K., Sivri, S., Karahan, S., Coşkun, T., Akbıyık, F. et al. Screening for mucopolysaccharidoses in the Turkish population: Analytical and clinical performance of an age-range specific, dye-based, urinary glycosaminoglycan assay. Clinica Chimica Acta 2017; 464: 72-78.	A1 – Population
183	Zampini, L., Padella, L., Marchesiello, R. L., Santoro, L., Monachesi, C. et al. Importance of the combined urinary procedure for the diagnosis of Mucopolysaccharidoses. Clinica Chimica Acta 2017; 464: 165-169.	A4 – Endpunkte
184	Wasielica-Poslednik, J., Politino, G., Schmidtman, I., Lorenz, K., Bell, K. et al. Influence of corneal opacity on intraocular pressure assessment in patients with lysosomal storage diseases. PLoS ONE 2017; 12(1).	A1 – Population
185	Colmenares-Bonilla, D., Esquitin-Garduño, N. Diagnosis of Morquio-A patients in Mexico: How far are we from prompt diagnosis? Intractable and Rare Diseases Research 2017; 6(2): 119-123.	A6 – Studiendauer
186	Bolourchi, M., Renella, P., Wang, R. Y. Aortic root dilatation in mucopolysaccharidosis I-VII. International Journal of Molecular Sciences 2016; 17(12).	A4 – Endpunkte
187	Selim, L., Abdelhamid, N., Salama, E., Elbadawy, A., Gamaleldin, I. et al. Cardiovascular abnormalities in Egyptian children with mucopolysaccharidoses. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2016; 10(11): SC05-SC08.	A5 – Studiendesign/-typ
188	Auray-Blais, C., Lavoie, P., Tomatsu, S., Valayannopoulos, V., Mitchell, J. J. et al. UPLC-MS/MS detection of disaccharides derived from glycosaminoglycans as biomarkers of mucopolysaccharidoses. Analytica Chimica Acta 2016; 936: 139-148.	A6 – Studiendauer
189	Sawamoto, K., Suzuki, Y., Mackenzie, W. G., Theroux, M. C., Pizarro, C. et al. Current therapies for Morquio A	A5 – Studiendesign/-typ

	syndrome and their clinical outcomes. Expert Opinion on Orphan Drugs 2016; 4(9): 941-951.	
190	Kampmann, C., Abu-Tair, T., Gökce, 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).	A4 – Endpunkte
191	Chkioua, L., Khedhiri, S., Hafsi, H., Grissa, O., Ben Turkia, H. et al. Molecular analysis in a GALNS study cohort of 15 Tunisian patients: description of a novel mutation. Diagnostic pathology 2016; 11(1): 51.	A5 – Studiendesign/-typ
192	Yasuda, E., Suzuki, Y., Shimada, T., Sawamoto, K., Mackenzie, W. G. et al. Activity of daily living for Morquio A syndrome. Molecular Genetics and Metabolism 2016; 118(2): 111-122.	A7 – Publikationstyp
193	Gökdoğan, C., Altinyay, Ş., Gökdoğan, O., Tutar, H., Gündüz, B. et al. Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 2016; 82(3): 281-284.	A5 – Studiendesign/-typ
194	Lin, H. Y., Chuang, C. K., Chen, M. R., Lin, S. M., Hung, C. L. et al. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI. Molecular Genetics and Metabolism 2016; 117(4): 431-437.	A4 – Endpunkte
195	Chen, X., Qiu, W., Ye, J., Han, L., Gu, X. et al. Demographic characteristics and distribution of lysosomal storage disorder subtypes in Eastern China. Journal of Human Genetics 2016; 61(4): 345-349.	A4 – Endpunkte
196	Al Kaissi, A., Kenis, V., Melchenko, E., Ghachem, M. B., Csepan, R. et al. Corrections of diverse forms of lower limb deformities in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome). African journal of paediatric surgery : AJPS 2016; 13(2): 88-94.	A5 – Studiendesign/-typ
197	Keilmann, A., Bendel, F., Nospes, S., Lampe, C., Läßig, A. K. Alterations of mucosa of the larynx and hypopharynx in patients with mucopolysaccharidoses. Journal of Laryngology and Otology 2016; 130(2): 194-200.	A4 – Endpunkte
198	Kecskemethy, H. H., Kubaski, F., Harcke, H. T., Tomatsu, S. Bone mineral density in MPS IV A (Morquio syndrome type A). Molecular Genetics and Metabolism 2016; 117(2): 144-149.	A4 – Endpunkte
199	Roberts, S. B., Dryden, R., Tsirikos, A. I. Thoracolumbar kyphosis in patients with mucopolysaccharidoses: Clinical outcomes and predictive radiographic factors for progression of deformity. Bone and Joint Journal 2016; 98B(2): 229-237.	A5 – Studiendesign/-typ
200	Auray-Blais, C., Lavoie, P., Maranda, B., Boutin, M. Evaluation of urinary keratan sulfate disaccharides in MPS	A5 – Studiendesign/-typ

	IVA patients using UPLC-MS/MS. Bioanalysis 2016; 8(3): 179-191.	
201	Cooper, G. A., Southorn, T., Eastwood, D. M., Edward Bache, C. Lower extremity deformity management in MPS IVA, morquio-brailsford syndrome: Preliminary report of hemiepiphysiodesis correction of genu valgum. Journal of Pediatric Orthopaedics 2016; 36(4): 376-381.	A2 – Intervention
202	Kumar, A. B., Spacil, Z., Ghomashchi, F., Masi, S., Sumida, T. et al. Fluorimetric assays for N-acetylgalactosamine-6-sulfatase and arylsulfatase B based on the natural substrates for confirmation of mucopolysaccharidoses types IVA and VI. Clinica Chimica Acta 2015; 451: 125-128.	A1 – Population
203	Seok, S., Lyu, I. J., Park, K. A., Oh, S. Y. Spectral domain optical coherence tomography imaging of mucopolysaccharidoses I, II, and VI A. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2015; 253(12): 2111-2119.	A5 – Studiendesign/-typ
204	Vanek, P., Homolkova, H., Benes, V., Zeman, J. Occipitocervical stabilization using bilateral laminar C2 screws in children with mucopolysaccharidosis IVA. European Spine Journal 2015; 24(12): 2756-2762.	A2 – Intervention
205	Guarany, N. R., Vanz, A. P., Wilke, M. V. M. B., Bender, D. D., Borges, M. D. et al. Mucopolysaccharidosis: Caregiver quality of life. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2015; 2015(January-December): 1-7.	A1 – Population
206	Pal, A. R., Brown, N., Jones, S. A., Bigger, B. W., Bruce, I. A. Obstructive sleep Apnea in MPS: A systematic review of pretreatment and posttreatment prevalence and severity. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2015; 2015(January-December): 1-10.	A7 – Publikationstyp
207	Kumar, A. B., Masi, S., Ghomashchi, F., Chennamaneni, N. K., Ito, M. et al. Tandem mass spectrometry has a larger analytical range than fluorescence assays of lysosomal enzymes: Application to newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses types II, IVA, and VI. Clinical Chemistry 2015; 61(11): 1363-1371.	A4 – Endpunkte
208	Langereis, E. J., Wagemans, T., Kulik, W., Lefeber, D. J., Van Lenthe, H. et al. A multiplex assay for the diagnosis of mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. PLoS ONE 2015; 10(9).	A6 – Studiendauer
209	Steward, M., Berezovskaya, Y., Zhou, H., Shediach, R., Sun, C. et al. Recombinant, truncated B. circulans keratanase-II: Description and characterisation of a novel enzyme for use in measuring urinary keratan sulphate levels via LC-MS/MS in Morquio A syndrome. Clinical Biochemistry 2015; 48(12): 796-802.	A5 – Studiendesign/-typ

210	Kubaski, F., Tomatsu, S., Patel, P., Shimada, T., Xie, L. et al. Non-invasive pulmonary function test on Morquio patients. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2015; 115(4): 186-192.	A7 – Publikationstyp
211	Cozma, C., Eichler, S., Wittmann, G., Bonet, A. F., Kramp, G. J. et al. Diagnosis of morquio syndrome in dried blood spots based on a new MRM-MS assay. <i>PLoS ONE</i> 2015; 10(7).	A4 – Endpunkte
212	Camelier, M., De Mari, J., Burin, M., Civallero, G., Giugliani, R. Extended use of dried-leukocytes impregnated in filter paper samples for detection of Pompe, Gaucher, and Morquio A diseases. <i>Clinica Chimica Acta</i> 2015; 446: 218-220.	A4 – Endpunkte
213	Donida, B., Marchetti, D. P., Biancini, G. B., Deon, M., Manini, P. R. et al. Oxidative stress and inflammation in mucopolysaccharidosis type IVA patients treated with enzyme replacement therapy. <i>Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease</i> 2015; 1852(5): 1012-1019.	A4 – Endpunkte
214	Caciotti, A., Tonin, R., Rigoldi, M., Ferri, L., Catarzi, S. et al. Optimizing the molecular diagnosis of GALNS: Novel methods to define and characterize morquio-A syndrome-associated mutations. <i>Human Mutation</i> 2015; 36(3): 357-368.	A5 – Studiendesign/-typ
215	Keilmann, A., Läßig, A. K., Pollak-Hainz, A., Mann, W. J., Beck, M. et al. Adenoids of patients with mucopolysaccharidoses demonstrate typical alterations. <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</i> 2015; 79(2): 115-118.	A4 – Endpunkte
216	Zhang, H., Wood, T., Young, S. P., Millington, D. S. A straightforward, quantitative ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for heparan sulfate, dermatan sulfate and chondroitin sulfate in urine: An improved clinical screening test for the mucopolysaccharidoses. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2015; 114(2): 123-128.	A5 – Studiendesign/-typ
217	Gaber, K. R., Ibrahim, M. M., Farag, M. K., Abdallah, Z. Y., Eldessouky, S. H. et al. Prenatal genetic testing, counseling and follow-up of 33 Egyptian pregnant females with history of mucopolysaccharidoses. <i>Egyptian Journal of Medical Human Genetics</i> 2015; 16(2): 159-163.	A1 – Population
218	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. <i>Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening</i> 2015; 2015.	A6 – Studiendauer
219	Ribeiro, E. M., Fonteles, C. S. R., Freitas, A. B., Alves, K. S. D. S., Monteiro, A. J. et al. A clinical multicenter study of orofacial features in 26 Brazilian patients with different types of mucopolysaccharidosis. <i>Cleft Palate-Craniofacial Journal</i> 2015; 52(3): 352-358.	A5 – Studiendesign/-typ

220	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 journal of rare diseases 2014; 9: 173.	A4 – Endpunkte
221	Bidchol, A. M., Dalal, A., Shah, H., S, S., Nampoothiri, S. et al. GALNS mutations in Indian patients with mucopolysaccharidosis IVA. American Journal of Medical Genetics, Part A 2014; 164(11): 2793-2801.	A4 – Endpunkte
222	Aldeeri, A. A., Alazami, A. M., Hijazi, H., Alzahrani, F., Alkuraya, F. S. Excessively redundant umbilical skin as a potential early clinical feature of Morquio syndrome and FKBP14-related Ehlers-Danlos syndrome. Clinical genetics 2014; 86(5): 469-472.	A5 – Studiendesign/-typ
223	Chistiakov, D. A., Savost'anov, K. V., Kuzenkova, L. M., Gevorkyan, A. K., Pushkov, A. A. et al. Molecular characteristics of patients with glycosaminoglycan storage disorders in Russia. Clinica Chimica Acta 2014; 436: 112-120.	A5 – Studiendesign/-typ
224	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 Journal of Rare Diseases 2014; 9(1).	A6 – Studiendauer
225	Lin, S. P., Shih, S. C., Chuang, C. K., Lee, K. S., Chen, M. R. et al. Characterization of pulmonary function impairments in patients with mucopolysaccharidoses - Changes with age and treatment. Pediatric Pulmonology 2014; 49(3): 277-284.	A7 – Publikationstyp
226	Lachman, R. S., Burton, B. K., Clarke, L. A., Hoffinger, S., Ikegawa, S. et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): Under-recognized and challenging to diagnose. Skeletal Radiology 2014; 43(3): 359-369.	A5 – Studiendesign/-typ
227	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 Journal of Rare Diseases 2014; 9(1).	A7 – Publikationstyp
228	Haddley, K. Elosulfase alfa. Drugs of Today 2014; 50(7): 475-483.	A5 – Studiendesign/-typ
229	Charollais-Thoenig, J., Demotz, S. A rare approach. EBR - European Biopharmaceutical Review 2014(SUMMER): 30-34.	Nicht verfügbar
230	Borlot, F., Arantes, P. R., Quaio, C. R., Franco, J. F. d. S., Lourenço, C. M. et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: Evidence of primary and secondary central nervous system involvement. American Journal of Medical Genetics, Part A 2014; 164(5): 1162-1169.	A4 – Endpunkte

231	Lin, H. Y., Shih, S. C., Chuang, C. K., Lee, K. S., Chen, M. R. et al. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2014; 111(4): 533-538.	A5 – Studiendesign/-typ
232	Lin, S. M., Lin, H. Y., Chuang, C. K., Lin, S. P., Chen, M. R. Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2014; 111(4): 493-498.	A4 – Endpunkte
233	O'Brien, A., Bompadre, V., Hale, S., White, K. K. Musculoskeletal function in patients with mucopolysaccharidosis using the pediatric outcomes data collection instrument. <i>Journal of Pediatric Orthopaedics</i> 2014; 34(6): 650-654.	A6 – Studiendauer
234	Morrone, A., Tylee, K. L., Al-Sayed, M., Brusius-Facchin, A. C., Caciotti, A. et al. Molecular testing of 163 patients with Morquio A (Mucopolysaccharidosis IVA) identifies 39 novel GALNS mutations. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2014; 112(2): 160-170.	A5 – Studiendesign/-typ
235	Gönültaş, B., Yılmaz, T., Sivri, H. S., Güçer, K. T., Kiliç, K. et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</i> 2014; 78(6): 944-949.	A4 – Endpunkte
236	Morimoto, N., Kitamura, M., Kosuga, M., Okuyama, T. CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2014; 112(2): 154-159.	A5 – Studiendesign/-typ
237	Sitoula, P., Mackenzie, W. G., Shah, S. A., Thacker, M., Ditro, C. et al. Occipitocervical fusion in skeletal dysplasia: A new surgical technique. <i>Spine</i> 2014; 39(15): E912-E918.	A5 – Studiendesign/-typ
238	Shimada, T., Kelly, J., LaMarr, W. A., van Vlies, N., Yasuda, E. et al. Novel heparan sulfate assay by using automated high-throughput mass spectrometry: Application to monitoring and screening for mucopolysaccharidoses. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2014; 113(1): 92-99.	A4 – Endpunkte
239	Lyseng-Williamson, K. A. Elosulfase alfa: A review of its use in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A Syndrome). <i>BioDrugs</i> 2014; 28(5): 465-475.	A7 – Publikationstyp
240	Olarte-Avellaneda, S., Rodríguez-López, A., Alméciga-Díaz, C. J., Barrera, L. A. Computational analysis of human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase enzyme: an update in genotype-phenotype correlation for Morquio A. <i>Molecular Biology Reports</i> 2014; 41(11): 7073-7088.	A4 – Endpunkte
241	Guilheiro, J. M., Chaves, M. D., Martins, A. M., Ribeiro, D. A., D'Almeida, V. Cytogenetic biomonitoring in mucopolysaccharosis I, II and IV patients treated with	A1 – Population

	enzyme replacement therapy. Toxicology Mechanisms and Methods 2014; 24(8): 603-607.	
242	Fonseca, F. R. A., Sarmiento, D. J. D. S., Vasconcelos Medeiros, P. F., Diniz, D. N., Dos Santos, M. T. B. R. Patients with mucopolysaccharidosis have tendencies towards vertical facial growth. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2014; 72(12): 2539-2546.	A5 – Studiendesign/-typ
243	He, D., Huang, Y., Ou, Z., Sheng, H., Li, S. et al. Molecular genetic assay of mucopolysaccharidosis IVA in South China. Gene 2013; 532(1): 46-52.	A4 – Endpunkte
244	Düng, V. C., Tomatsu, S., Montaña, A. M., Gottesman, G., Bober, M. B. et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Correlation between genotype, phenotype and keratan sulfate levels. Molecular Genetics and Metabolism 2013; 110(1-2): 129-138.	A6 – Studiendauer
245	Lin, H. Y., Shih, S. C., Chuang, C. K., Chen, M. R., Niu, D. M. et al. Assessment of bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in patients with mucopolysaccharidoses. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013; 8(1).	A5 – Studiendesign/-typ
246	Dede, O., Thacker, M. M., Rogers, K. J., Oto, M., Belthur, M. V. et al. Upper cervical fusion in children with Morquio syndrome: Intermediate to long-term results. Journal of Bone and Joint Surgery 2013; 95(13): 1228-1234.	A4 – Endpunkte
247	Mueller, P., Attenhofer Jost, C. H., Rohrbach, M., Valsangiacomo Buechel, E. R., Seifert, B. et al. Cardiac disease in children and young adults with various lysosomal storage diseases: Comparison of echocardiographic and ECG changes among clinical groups. IJC Heart and Vessels 2013; 2: 1-7.	A1 – Population
248	Park, H. D., Ko, A. R., Ki, C. S., Lee, S. Y., Kim, J. W. et al. Five novel mutations of GALNS in Korean patients with mucopolysaccharidosis IVA. American Journal of Medical Genetics, Part A 2013; 161(3): 509-517.	A5 – Studiendesign/-typ
249	Davison, J. E., Kearney, S., Horton, J., Foster, K., Peet, A. C. et al. Intellectual and neurological functioning in Morquio syndrome (MPS IVa). Journal of Inherited Metabolic Disease 2013; 36(2): 323-328.	A6 – Studiendauer
250	Pollard, L. M., Jones, J. R., Wood, T. C. Molecular characterization of 355 mucopolysaccharidosis patients reveals 104 novel mutations. Journal of Inherited Metabolic Disease 2013; 36(2): 179-187.	A4 – Endpunkte
251	Dhawale, A. A., Church, C., Henley, J., Holmes Jr, L., Thacker, M. M. et al. Gait pattern and lower extremity alignment in children with Morquio syndrome. Journal of Pediatric Orthopaedics Part B 2013; 22(1): 59-62.	A4 – Endpunkte

252	Solanki, G. A., Lo, W. B., Hendriksz, C. J. MRI morphometric characterisation of the paediatric cervical spine and spinal cord in children with MPS IVA (Morquio-Brailsford syndrome). <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> 2013; 36(2): 329-337.	A4 – Endpunkte
253	Hendriksz, C. J., Harmatz, P., Beck, M., Jones, S., Wood, T. et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2013; 110(1-2): 54-64.	A6 – Studiendauer
254	Lee, N. H., Cho, S. Y., Maeng, S. H., Jeon, T. Y., Sohn, Y. B. et al. Clinical, radiologic, and genetic features of Korean patients with Mucopolysaccharidosis IVA. <i>Korean Journal of Pediatrics</i> 2012; 55(11): 430-437.	A6 – Studiendauer
255	Theroux, M. C., Nerker, T., Ditro, C., MacKenzie, W. G. Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. <i>Paediatric Anaesthesia</i> 2012; 22(9): 901-907.	A2 – Intervention
256	Frawley, G., Fuenzalida, D., Donath, S., Yaplito-Lee, J., Peters, H. A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidoses. <i>Paediatric Anaesthesia</i> 2012; 22(8): 737-744.	A5 – Studiendesign/-typ
257	Dhawale, A. A., Thacker, M. M., Belthur, M. V., Rogers, K., Bober, M. B. et al. The lower extremity in morquio syndrome. <i>Journal of Pediatric Orthopaedics</i> 2012; 32(5): 534-540.	A4 – Endpunkte
258	Tunkel, D., Alade, Y., Kerbavaz, R., Smith, B., Rose-Hardison, D. et al. Hearing loss in skeletal dysplasia patients. <i>American Journal of Medical Genetics, Part A</i> 2012; 158 A(7): 1551-1555.	A5 – Studiendesign/-typ
259	Khedhiri, S., Chkioua, L., Bouzidi, H., Dandana, A., Ferchichi, S. et al. Mucopolysaccharidosis IVA within Tunisian patients: Confirmation of the two novel GALNS gene mutations. <i>Pathologie Biologie</i> 2012; 60(3): 190-192.	A4 – Endpunkte
260	Pajares, S., Alcalde, C., Couce, M., Del Toro, M., González-Meneses, A. et al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A) in Spain. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2012; 106(2): 196-201.	A5 – Studiendesign/-typ
261	Guarany, N. R., Schwartz, I. V. D., Guarany, F. C., Giugliani, R. Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. <i>Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine</i> 2012; 5(1): 37-46.	A5 – Studiendesign/-typ
262	Castilhos, R. M., Blank, D., Netto, C. B. O., Souza, C. F. M., Fernandes, L. N. T. et al. Severity score system for progressive myelopathy: Development and validation of a new clinical scale. <i>Brazilian Journal of Medical and Biological Research</i> 2012; 45(7): 565-572.	A5 – Studiendesign/-typ

263	Khedhiri, S., Chkioua, L., Ferchichi, S., Miled, A., Laradi, S. Polymorphisms in Tunisian patients with N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene deficiency: implication in Morquio A disease. Diagnostic pathology 2011; 6: 11.	A5 – Studiendesign/-typ
264	Hintze, J. P., Tomatsu, S., Fujii, T., Montaña, A. M., Yamaguchi, S. et al. Comparison of liquid chromatography-tandem mass spectrometry and sandwich ELISA for determination of keratan sulfate in plasma and urine. Biomarker Insights 2011; 6: 69-78.	A6 – Studiendauer
265	Camelier, M. V., Burin, M. G., De Mari, J., Vieira, T. A., Marasca, G. et al. Practical and reliable enzyme test for the detection of Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome type A) in dried blood samples. Clinica Chimica Acta 2011; 412(19-20): 1805-1808.	A4 – Endpunkte
266	Martell, L. A., Cunico, R. L., Ohh, J., Fulkerson, W., Furneaux, R. et al. Validation of an LC-MS/MS assay for detecting relevant disaccharides from keratan sulfate as a biomarker for Morquio A syndrome. Bioanalysis 2011; 3(16): 1855-1866.	A6 – Studiendauer
267	Langford-Smith, K. J., Mercer, J., Petty, J., Tylee, K., Church, H. et al. Heparin cofactor II-thrombin complex and dermatan sulphate:chondroitin sulphate ratio are biomarkers of short- and long-term treatment effects in mucopolysaccharide diseases. Journal of Inherited Metabolic Disease 2011; 34(2): 499-508.	A5 – Studiendesign/-typ
268	Khaliq, T., Sadilek, M., Scott, C. R., Turecek, F., Gelb, M. H. Tandem mass spectrometry for the direct assay of lysosomal enzymes in dried blood spots: Application to screening newborns for mucopolysaccharidosis IVA. Clinical Chemistry 2011; 57(1): 128-131.	A7 – Publikationstyp
269	Coman, D. J., Hayes, I. M., Collins, V., Sahhar, M., Wraith, J. E. et al. Enzyme replacement therapy and extended newborn screening for mucopolysaccharidoses: Opinions of treating physicians. Journal of Inherited Metabolic Disease 2011; 1: 9-15.	A1 – Population
270	Wang, Z., Zhang, W., Wang, Y., Meng, Y., Su, L. et al. Mucopolysaccharidosis IVA mutations in Chinese patients: 16 novel mutations. Journal of Human Genetics 2010; 55(8): 534-540.	A5 – Studiendesign/-typ
271	Rodriguez, M. E., Mackenzie, W. G., Ditro, C., Miller, T. L., Chidekel, A. et al. Skeletal dysplasias: Evaluation with impulse oscillometry and thoracoabdominal motion analysis. Pediatric Pulmonology 2010; 45(7): 679-686.	A4 – Endpunkte
272	Polgreen, L. E., Miller, B. S. Growth patterns and the use of growth hormone in the mucopolysaccharidoses. Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine 2010; 3(1): 25-38.	A5 – Studiendesign/-typ

273	Shah, M. Chondro-osteo-dystrophy (Morquios disease) 1961. JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association 2010; 60(3 Suppl 2): S38-41.	A5 – Studiendesign/-typ
274	Sheth, J. J., Sheth, F. J., Za, N. J., Gambhir, P. S., Dave, U. P. et al. Plasma chitotriosidase activity in children with lysosomal storage disorders. Indian Journal of Pediatrics 2010; 77(2): 203-205.	A1 – Population
275	Tomatsu, S., Montaña, A. M., Oguma, T., Dung, V. C., Oikawa, H. et al. Validation of keratan sulfate level in mucopolysaccharidosis type IVA by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Journal of Inherited Metabolic Disease 2010: 1-8.	A6 – Studiendauer
276	Yan, S., Wu, G. Descriptively quantitative relationship between mutated N-acetylgalactosamine-6-sulfatase and mucopolysaccharidosis IVA. Biopolymers 2009; 92(5): 399-404.	A5 – Studiendesign/-typ
277	Fesslová, V., Corti, P., Sersale, G., Rovelli, A., Russo, P. et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. Cardiology in the Young 2009; 19(2): 170-178.	A4 – Endpunkte
278	Visocchi, M., Fernandez, E., Ciampini, A., Di Rocco, C. Reducible and irreducible os odontoideum in childhood treated with posterior wiring, instrumentation and fusion. Past or present? Acta Neurochirurgica 2009; 151(10): 1265-1274.	A5 – Studiendesign/-typ
279	Khedhiri, S., Chkioua, L., Bouzidi, H., Dandana, A., Ben Turkia, H. et al. Mucopolysaccharidoses type I and IVA: Clinical features and consanguinity in Tunisia. Pathologie Biologie 2009; 57(5): 392-397.	A5 – Studiendesign/-typ
280	Lin, H. Y., Lin, S. P., Chuang, C. K., Niu, D. M., Chen, M. R. et al. Incidence of the Mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. American Journal of Medical Genetics, Part A 2009; 149(5): 960-964.	A4 – Endpunkte
281	Turra, G. S., Schwartz, I. V. D. Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: A cross-sectional study. Jornal de Pediatria 2009; 85(3): 254-260.	A8 – Sprache
282	Malm, G., Lund, A. M., Månsson, J. E., Heiberg, A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: Incidence and prevalence. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 2008; 97(11): 1577-1581.	A4 – Endpunkte
283	Menezes, A. H., Vogel, T. W. Specific entities affecting the craniocervical region: Syndromes affecting the craniocervical junction. Child's Nervous System 2008; 24(10): 1155-1163.	A5 – Studiendesign/-typ
284	Ahmed, R., Traynelis, V. C., Menezes, A. H. Fusions at the craniovertebral junction. Child's Nervous System 2008; 24(10): 1209-1224.	A5 – Studiendesign/-typ

285	Vieira, T., Schwartz, I., Muñoz, V., Pinto, L., Steiner, C. et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? American Journal of Medical Genetics, Part A 2008; 146(13): 1741-1747.	A6 – Studiendauer
286	Montaño, A. M., Tomatsu, S., Brusius, A., Smith, M., Orii, T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. American Journal of Medical Genetics, Part A 2008; 146(10): 1286-1295.	A7 – Publikationstyp
287	Andrade, F., Prieto, J. A., Elorz, J., Martín, S., Sanjurjo, P. et al. Stability of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolysaccharidoses. Clinica Chimica Acta 2008; 388(1-2): 73-77.	A4 – Endpunkte
288	Malinowska, M., Jakóbkiewicz-Banecka, J., Kloska, A., Tylki-Szymańska, A., Czartoryska, B. et al. Abnormalities in the hair morphology of patients with some but not all types of mucopolysaccharidoses. European Journal of Pediatrics 2008; 167(2): 203-209.	A5 – Studiendesign/-typ
289	Borowski, A., Thacker, M. M., Mackenzie, W. G., Littleton, A. G., Grissom, L. The use of computed tomography to assess acetabular morphology in Morquio-Brailsford syndrome. Journal of Pediatric Orthopaedics 2007; 27(8): 893-897.	A5 – Studiendesign/-typ
290	Montaño, A. M., Sukegawa, K., Kato, Z., Carrozzo, R., Di Natale, P. et al. Effect of "attenuated" mutations in mucopolysaccharidosis IVA on molecular phenotypes of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. Journal of Inherited Metabolic Disease 2007; 30(5): 758-767.	A5 – Studiendesign/-typ
291	Müller-Forell, W., Schulze Frenking, G., Amraoui, Y., Beck, M. Mucopolysaccharidose (MPS). Clinical and neuroradiological aspects of the different types. Clinical Neuroradiology 2007; 17(3): 141-158.	A5 – Studiendesign/-typ
292	Singh, M. N., Agrawal, A., Tilak, V., Singh, N. K. Mucopolysaccharidosis type IV (Morquio syndrome). Journal of Association of Physicians of India 2007; 55(JUNE): 434.	A5 – Studiendesign/-typ
293	Montaño, A. M., Tomatsu, S., Gottesman, G. S., Smith, M., Orii, T. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. Journal of Inherited Metabolic Disease 2007; 30(2): 165-174.	A6 – Studiendauer
294	Tomatsu, S., Montaño, A. M., Lopez, P., Trandafirescu, G., Gutierrez, M. A. et al. Determinant factors of spectrum of missense variants in mucopolysaccharidosis IVA gene. Molecular Genetics and Metabolism 2006; 89(1-2): 139-149.	A4 – Endpunkte
295	Laradi, S., Tukel, T., Khediri, S., Shabbeer, J., Erazo, M. et al. Mucopolysaccharidosis type IV: N-Acetylgalactosamine-6-sulfatase mutations in Tunisian patients. Molecular Genetics and Metabolism 2006; 87(3 SPEC. ISS.): 213-218.	A5 – Studiendesign/-typ

296	Ain, M. C., Chaichana, K. L., Schkrohowsky, J. G. Retrospective study of cervical arthrodesis in patients with various types of skeletal dysplasia. Spine 2006; 31(6): E169-E174.	A5 – Studiendesign/-typ
297	Tomatsu, S., Montaña, A. M., Nishioka, T., Gutierrez, M. A., Peña, O. M. et al. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). Human Mutation 2005; 26(6): 500-512.	A4 – Endpunkte
298	Baehner, F., Schmiedeskamp, C., Krummenauer, F., Miebach, E., Bajbouj, M. et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. Journal of Inherited Metabolic Disease 2005; 28(6): 1011-1017.	A4 – Endpunkte
299	Fischer-Szafarz, B., Czartoryska, B., Tylki-Szymanska, A. Serum hyaluronidase aberrations in metabolic and morphogenetic disorders. Glycoconjugate Journal 2005; 22(7-9): 395-400.	A5 – Studiendesign/-typ
300	Tomatsu, S., Gutierrez, M. A., Ishimaru, T., Peña, O. M., Montaña, A. M. et al. Heparan sulfate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. Journal of Inherited Metabolic Disease 2005; 28(5): 743-757.	A4 – Endpunkte
301	Ramsay, S. L., Maire, I., Bindloss, C., Fuller, M., Whitfield, P. D. et al. Determination of oligosaccharides and glycolipids in amniotic fluid by electrospray ionisation tandem mass spectrometry: In utero indicators of lysosomal storage diseases. Molecular Genetics and Metabolism 2004; 83(3): 231-238.	A5 – Studiendesign/-typ
302	Tomatsu, S., Dieter, T., Schwartz, I. V., Sarmient, P., Giugliani, R. et al. Identification of a common mutation in mucopolysaccharidosis IVA: Correlation among genotype, phenotype, and keratan sulfate. Journal of Human Genetics 2004; 49(9): 490-494.	A5 – Studiendesign/-typ
303	Meikle, P. J., Ranieri, E., Simonsen, H., Rozaklis, T., Ramsay, S. L. et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: Clinical evaluation of a two-tier strategy. Pediatrics 2004; 114(4): 909-916.	A4 – Endpunkte
304	Tomatsu, S., Nishioka, T., Montaña, A. M., Gutierrez, M. A., Pena, O. S. et al. Mucopolysaccharidosis IVA: identification of mutations and methylation study in GALNS gene. Journal of medical genetics 2004; 41(7): e98.	A5 – Studiendesign/-typ
305	Wilcox, W. R. Lysosomal storage disorders: The need for better pediatric recognition and comprehensive care. Journal of Pediatrics 2004; 144(5 SUPPL.): S3-S14.	A5 – Studiendesign/-typ
306	Muenzer, J. The mucopolysaccharidoses: A heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. Journal of Pediatrics 2004; 144(5 SUPPL.): S27-S34.	A5 – Studiendesign/-typ
307	Tomatsu, S., Okamura, K., Taketani, T., Oori, K. O., Nishioka, T. et al. Development and Testing of New Screening Method for Keratan Sulfate in	A6 – Studiendauer

	Mucopolysaccharidosis IVA. Pediatric Research 2004; 55(4): 592-597.	
308	Nelson, J., Crowhurst, J., Carey, B., Greed, L. Incidence of the Mucopolysaccharidoses in Western Australia. American Journal of Medical Genetics 2003; 123 A(3): 310-313.	A5 – Studiendesign/-typ
309	Ramsay, S. L., Meikle, P. J., Hopwood, J. J. Determination of monosaccharides and disaccharides in mucopolysaccharidoses patients by electrospray ionisation mass spectrometry. Molecular Genetics and Metabolism 2003; 78(3): 193-204.	A4 – Endpunkte
310	Montaño, A. M., Kaitila, I., Sukegawa, K., Tomatsu, S., Kato, Z. et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Characterization of a common mutation found in Finnish patients with attenuated phenotype. Human Genetics 2003; 113(2): 162-169.	A5 – Studiendesign/-typ
311	Rigante, D., Segni, G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. Cardiology 2002; 98(1-2): 18-20.	A4 – Endpunkte
312	Emre, S., Terzioğlu, M., Coşkun, T., Tokatli, A., Özalp, I. et al. Biochemical and molecular analysis of mucopolysaccharidoses in Turkey. Turkish Journal of Pediatrics 2002; 44(1): 13-17.	A4 – Endpunkte
313	Seto, T., Kono, K., Morimoto, K., Inoue, Y., Shintaku, H. et al. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidoses and the effect of bone marrow transplantation. Annals of Neurology 2001; 50(1): 79-92.	A5 – Studiendesign/-typ
314	Leighton, S. E. J., Papsin, B., Vellodi, A., Dinwiddie, R., Lane, R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2001; 58(2): 127-138.	A5 – Studiendesign/-typ
315	Chuang, C. K., Lin, S. P., Chung, S. F. Diagnostic screening for mucopolysaccharidoses by the dimethylmethylene blue method and two dimensional electrophoresis. Chinese Medical Journal (Taipei) 2001; 64(1): 15-22.	A1 – Population
316	Dalvie, S., Skinner, J., Vellodi, A., Noorden, M. H. H. Mobile thoracolumbar gibbus in morquio type A: The cause of paraparesis and its management. Journal of Pediatric Orthopaedics Part B 2001; 10(4): 328-330.	A5 – Studiendesign/-typ
317	Boor, R., Miebach, E., Brühl, K., Beck, M. Abnormal somatosensory evoked potentials indicate compressive cervical myelopathy in mucopolysaccharidoses. Neuropediatrics 2000; 31(3): 122-127.	A5 – Studiendesign/-typ
318	Sukegawa, K., Nakamura, H., Kato, Z., Tomatsu, S., Montaño, A. M. et al. Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IVA phenotypes. Human Molecular Genetics 2000; 9(9): 1283-1290.	A5 – Studiendesign/-typ

319	Rigante, D., Antuzzi, D., Ricci, R., Segni, G. Cervical myelopathy in mucopolysaccharidosis type IV. Clinical Neuropathology 1999; 18(2): 84-86.	A5 – Studiendesign/-typ
320	Yamada, N., Fukuda, S., Tomatsu, S., Muller, V., Hopwood, J. J. et al. Molecular heterogeneity in mucopolysaccharidosis IVA in Australia and Northern Ireland: Nine novel mutations including T312S, a common allele that confers a mild phenotype. Human Mutation 1998; 11(3): 202-208.	A5 – Studiendesign/-typ
321	Tomatsu, S., Fukuda, S., Cooper, A., Wraith, J. E., Yamagishi, A. et al. Fifteen polymorphisms in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene: Diagnostic implications in Morquio disease. Human Mutation 1998; 11(1): S42-S46.	A5 – Studiendesign/-typ
322	Kato, Z., Fukuda, S., Tomatsu, S., Vega, H., Yasunaga, T. et al. A novel common missense mutation G301C in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene in mucopolysaccharidosis IVA. Human Genetics 1997; 101(1): 97-101.	A8 – Sprache
323	Nelson, J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. Human Genetics 1997; 101(3): 355-358.	A4 – Endpunkte
324	Tomatsu, S., Fukuda, S., Cooper, A., Wraith, J. E., Ferreira, P. et al. Fourteen novel mucopolysaccharidosis IVA producing mutations in GALNS gene. Human Mutation 1997; 10(5): 368-375.	A5 – Studiendesign/-typ
325	Bunge, S., Kleijer, W. J., Tylki-Szymanska, A., Steglich, C., Beck, M. et al. Identification of 31 novel mutations in the N-acetylgalactosamine-6- sulfatase gene reveals excessive allelic heterogeneity among patients with morquio A syndrome. Human Mutation 1997; 10(3): 223-232.	A5 – Studiendesign/-typ
326	Hughes, D. G., Chadderton, R. D., Cowie, R. A., Wraith, J. E., Jenkins, J. P. R. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease. Neuroradiology 1997; 39(5): 381-385.	A5 – Studiendesign/-typ
327	Fukuda, S., Tomatsu, S., Cooper, A., Wraith, J. E., Kato, Z. et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A): Three novel small deletions in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene. Human Mutation 1996; 8(2): 187-190.	A5 – Studiendesign/-typ
328	Rezvi, G. M. M., Tomatsu, S., Fukuda, S., Yamagishi, A., Cooper, A. et al. Mucopolysaccharidosis IVA: A comparative study of polymorphic DNA haplotypes in the Caucasian and Japanese populations. Journal of Inherited Metabolic Disease 1996; 19(3): 301-308.	A8 – Sprache
329	Tomatsu, S., Fukuda, S., Yamagishi, A., Cooper, A., Wraith, J. E. et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Four new exonic mutations in patients with N- acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency. American Journal of Human Genetics 1996; 58(5): 950-962.	A5 – Studiendesign/-typ

330	Ransford, A. O., Crockard, H. A., Stevens, J. M., Modagheh, S. Occipito-atlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford syndrome - A ten-year experience. Journal of Bone and Joint Surgery - Series B 1996; 78(2): 307-313.	A5 – Studiendesign/-typ
331	Wasant, P., Wattanaweeradej, S., Raksadawan, N., Kolodny, E. H. Lysosomal storage disorders in Thailand: the Siriraj experience. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health 1995; 26 Suppl 1: 54-58.	Nicht verfügbar
332	Wasant, P., Waeteekul, S., Rimoin, D. L., Lachman, R. S. Genetic skeletal dysplasia in Thailand: the Siriraj experience. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health 1995; 26 Suppl 1: 59-67.	A1 – Population
333	Tomatsu, S., Fukuda, S., Cooper, A., Wraith, J. E., Rezvi, G. M. M. et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Identification of a common missense mutation I113F in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene. American Journal of Human Genetics 1995; 57(3): 556-563.	A5 – Studiendesign/-typ
334	Bax, M. C. O., Colville, G. A. Behaviour in mucopolysaccharide disorders. Archives of Disease in Childhood 1995; 73(1): 77-81.	A6 – Studiendauer
335	Hori, T., Tomatsu, S., Nakashima, Y., Uchiyama, A., Fukuda, S. et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: Common double deletion in the N- acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS). Genomics 1995; 26(3): 535-542.	A5 – Studiendesign/-typ
336	Tomatsu, S., Fukuda, S., Cooper, A., Wraith, J. E., Uchiyama, A. et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Structural gene alterations identified by Southern blot: Analysis and identification of racial differences. Human Genetics 1995; 95(4): 376-381.	A5 – Studiendesign/-typ
337	Tomatsu, S., Fukuda, S., Cooper, A., Wraith, J. E., Rezvi, G. M. M. et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: Identification of six novel mutations among non-Japanese patients. Human Molecular Genetics 1995; 4(4): 741-743.	A5 – Studiendesign/-typ
338	Iwata, H., Tomatsu, S., Fukuda, S., Uchiyama, A., Rezvi, G. M. M. et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Polymorphic haplotypes and informative RFLPs in the Japanese population. Human Genetics 1995; 95(3): 257-264.	A5 – Studiendesign/-typ
339	Ogawa, T., Tomatsu, S., Fukuda, S., Yamagishi, A., Rezvi, G. M. M. et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Screening and identification of mutations of the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene. Human Molecular Genetics 1995; 4(3): 341-349.	A5 – Studiendesign/-typ
340	Wippermann, C. F., Beck, M., Schranz, D., Huth, R., Michel-Behnke, I. et al. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. European Journal of Pediatrics 1995; 154(2): 98-101.	A4 – Endpunkte

341	Tomatsu, S., Fukuda, S., Uchiyama, A., Hori, T., Nakashima, Y. et al. Molecular analysis by southern blot for the N-acetylgalactosamine-6-sulphate sulphatase gene causing mucopolysaccharidosis IVA in the Japanese population. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> 1994; 17(5): 601-605.	A4 – Endpunkte
342	Piraud, M., Boyer, S., Mathieu, M., Maire, I. Diagnosis of mucopolysaccharidoses in a clinically selected population by urinary glycosaminoglycan analysis: A study of 2,000 urine samples. <i>Clinica Chimica Acta</i> 1993; 221(1-2): 171-181.	A4 – Endpunkte
343	Walsh, L. E., Moran, C. C. The mucopolysaccharidoses: Clinical and neuroradiographic features. <i>Neuroimaging Clinics of North America</i> 1993; 3(2): 291-303.	A5 – Studiendesign/-typ
344	Belani, K. G., Krivit, W., Carpenter, B. L. M., Braunlin, E., Buckley, J. J. et al. Children with mucopolysaccharidosis: Perioperative care, morbidity, mortality, and new findings. <i>Journal of Pediatric Surgery</i> 1993; 28(3): 403-410.	A5 – Studiendesign/-typ
345	Ogawa, T., Tomatsu, S., Fukuda, S., Masue, M., Sukegawa, K. et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis IVA N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase exonic point mutations. <i>Connective Tissue</i> 1992; 24(3): 177-178.	A5 – Studiendesign/-typ
346	Nakashima, Y., Tomatsu, S., Hori, T., Fukuda, Y., Fukuda, S. et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis IVA at the genome level. <i>Connective Tissue</i> 1992; 24(3): 179-180.	A4 – Endpunkte
347	Just, A., Vestring, T., Peters, P. E. Multiple skeletal deformities. <i>Radiologe</i> 1992; 32(3): 135-137.	A5 – Studiendesign/-typ
348	Stevens, J. M., Kendall, B. E., Crockard, H. A., Ransford, A. The odontoid process in Morquio-Brailsford's disease. The effects of occipitocervical fusion. <i>Journal of Bone and Joint Surgery - Series B</i> 1991; 73(5): 851-858.	A5 – Studiendesign/-typ
349	Collins, M. L. Z., Traboulsi, E. I., Maumenee, I. H. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. <i>Ophthalmology</i> 1990; 97(11): 1445-1449.	A4 – Endpunkte
350	Ozand, P. T., Gascon, G., Al Aqeel, A., Roberts, G., Dhalla, M. et al. Prevalence of different types of lysosomal storage diseases in Saudi Arabia. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> 1990; 13(6): 849-861.	A4 – Endpunkte
351	Nowakowski, R. W., Thompson, J. N., Edge, D. S. A screening method for mucopolysaccharidoses with increased urinary excretion of sulfated N-acetylhexosamines. <i>Biochemistry International</i> 1990; 22(3): 419-426.	A5 – Studiendesign/-typ
352	Blude, E. A., Reiff, D. B. De La Caffinière replacement arthroplasty in Morquio-Brailsford disease. <i>Radiography today</i> 1990; 56(642): 14-17.	A5 – Studiendesign/-typ
353	John, R. M., Hunter, D., Swanton, R. H. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 1990; 65(7): 746-749.	A5 – Studiendesign/-typ

354	Van Diggelen, O. P., Zhao, H., Kleijer, W. J., Janse, H. C., Poorthuis, B. J. H. M. et al. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Morquio disease type A (MPS IV A). <i>Clinica Chimica Acta</i> 1990; 187(2): 131-139.	A4 – Endpunkte
355	Nelson, J., Schields, M. D., Mulholland, H. C. Cardiovascular studies in the mucopolysaccharidoses. <i>Journal of Medical Genetics</i> 1990; 27(2): 94-100.	A5 – Studiendesign/-typ
356	John, V., John, M. Morquio-Brailsford-Syndrome as differential diagnosis of juvenile arthritis. <i>Aktuelle Rheumatologie</i> 1989; 14(6): 257-258.	A5 – Studiendesign/-typ
357	Wynne-Davies, R., Hall, C. M., Howell, C. J., Baker, G. C. W., Crossan, J. et al. Instability of the upper cervical spine. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 1989; 64(2): 283-288.	A5 – Studiendesign/-typ
358	De Jong, J. G. N., Wevers, R. A., Laarakkers, C., Poorthuis, B. J. H. M. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: A rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. <i>Clinical Chemistry</i> 1989; 35(7): 1472-1477.	A4 – Endpunkte
359	Whitley, C. B., Draper, K. A., Dutton, C. M., Brown, P. A., Severson, S. L. et al. Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. II. Rapid quantification of glycosaminoglycan in urine samples collected on a paper matrix. <i>Clinical Chemistry</i> 1989; 35(10): 2074-2081.	A5 – Studiendesign/-typ
360	Downs, J., Hewitt, C. Physiotherapy management of occipito-cervical fusion in patients with Morquio syndrome (mucopolysaccharidosis type IVA). <i>Physiotherapy</i> 1988; 74(7): 321-324.	A5 – Studiendesign/-typ
361	Kulkarni, M. V., Williams, J. C., Yeakley, J. W., Andrews, J. L., McArdle, C. B. et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of the cranio-cervical manifestations of the mucopolysaccharidoses. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> 1987; 5(5): 317-323.	A5 – Studiendesign/-typ
362	Coppa, G. V., Catassi, C., Gabrielli, O., Giorgi, P. L., Dall'Amico, R. et al. Clinical application of a new simple method for the identification of mucopolysaccharidoses. <i>Helvetica Paediatrica Acta</i> 1987; 42(5-6): 419-423.	A4 – Endpunkte
363	Eggli, K. D., Dorst, J. P. The mucopolysaccharidoses and related conditions. <i>Seminars in roentgenology</i> 1986; 21(4): 275-294.	A5 – Studiendesign/-typ
364	Huang, K. C., Sukegawa, K., Orii, T. Glycosaminoglycan excretion in random samples of urine. <i>Clinica Chimica Acta</i> 1985; 151(2): 141-146.	A4 – Endpunkte
365	Hopwood, J. J., Elliott, H. Urinary excretion of sulphated N-acetylhexosamines in patients with various mucopolysaccharidoses. <i>Biochemical Journal</i> 1985; 229(3): 579-586.	A5 – Studiendesign/-typ

366	Edwards, M. K., Harwood Nash, D. C., Fitz, C. R., Chuang, S. H. CT metrizamide myelography of the cervical spine in Morquio syndrome. American Journal of Neuroradiology 1982; 3(6): 666-669.	A5 – Studiendesign/-typ
367	Holzgreve, W., Groebe, H., Von Figura, K. Morquio syndrome: Clinical findings in 11 patients with MPS IV A and 2 patients with MPS IV B. Human Genetics 1981; 57(4): 360-365.	A5 – Studiendesign/-typ
368	Von Haessler, A., Kirchner, M., Friedrich, H., Machill, G. The mucopolysaccharidoses. II. Diagnostic problems of MPS-types demonstrated on patients of a children's hospital. Kinderärztliche Praxis 1980; 48(9): 455-470.	A5 – Studiendesign/-typ
369	Pramuljo, H. S., Tamaela, L. A., Karyomanggolo, W. T. Morquio's disease. Paediatrica Indonesiana 1980; 20(5-6): 130-138.	A5 – Studiendesign/-typ
370	Yamano, T., Shimada, M., Okada, S. Electron microscopic examination of skin and conjunctival biopsy specimens in neuronal storage diseases. Brain and Development 1979; 1(1): 16-25.	A5 – Studiendesign/-typ
371	Longdon, K., Pennock, C. A. Abnormal keratan sulphate excretion. Annals of Clinical Biochemistry 1979; 16(3): 152-154.	A5 – Studiendesign/-typ
372	Lustmann, J. Dentinoenamel junction area in primary teeth affected by Morquio's syndrome. Journal of Dental Research 1978; 57(3): 475-479.	A5 – Studiendesign/-typ
373	Hertzberg, R. The etiology of congenital cataract. Metabolic Ophthalmology 1978; 2(2-4): 291.	A5 – Studiendesign/-typ
374	Kalra, K. Morquio-Brails Ford's disease--a mucopolysaccharide disorders. Indian pediatrics 1978; 15(12): 1055-1059.	A5 – Studiendesign/-typ
375	Lipson, S. J. Dysplasia of the odontoid process in Morquio's syndrome causing quadriparesis. Journal of Bone and Joint Surgery - Series A 1977; 59(3): 340-344.	A5 – Studiendesign/-typ
376	Morquio, L. On a form of familial osseous dystrophy. Clinical Orthopaedics and Related Research 1976; 114: 10-11.	A5 – Studiendesign/-typ
377	Kopits, S. E. Orthopedic complications of dwarfism. Clinical Orthopaedics and Related Research 1976; 114: 153-179.	A5 – Studiendesign/-typ
378	Jakab, L., Pozsonyi, T., Konyar, E., Szenasi, P. Morquio's syndrome. Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung 1975; 69(20): 1070-1075.	A8 – Sprache
379	Fazlullah, S. Morquio's dyschondroplasia with overlapping skeletal features of gargoylism. JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association 1975; 25(1): 12-14.	Nicht verfügbar
380	Leung, L. S., Weinstein, G. W., Hobson, R. R. Further electroretinographic studies of patients with	A5 – Studiendesign/-typ

	mucopolysaccharidoses. Birth defects original article series 1971; 7(3): 32-40.	
381	Buntine, D. W. The Morquio syndrome: a comparison of features in the infant and the adult. The Medical journal of Australia 1967; 2(23): 1040-1042.	A5 – Studiendesign/-typ
382	Stritzler, C. Morquio's syndrome? Archives of dermatology 1965; 92(2): 210-211.	A5 – Studiendesign/-typ
383	Aberfeld, D. C., Hinterbuchner, L. P., Schneider, M. Myotonia, dwarfism, diffuse bone disease and unusual ocular and facial abnormalities (a new syndrome). Brain : a journal of neurology 1965; 88(2): 313-322.	A5 – Studiendesign/-typ
384	Wallis, P. G. Marquio's disease. Developmental medicine and child neurology 1965; 7(4): 432.	A5 – Studiendesign/-typ
385	Vachtenheim, J., Novak, D. On Morquio-Brailsford disease. Zeitschrift für Rheumaforschung 1962; 21: 297-307.	A5 – Studiendesign/-typ
386	Schwartz, S. Unsuspected osteochondrodystrophy (Morquio's disease). Arthritis and rheumatism 1959; 2: 559-567.	A5 – Studiendesign/-typ
387	Schroder, G. Study of polytopic endochondral dysostosis of the Morquio type. Archiv für Kinderheilkunde 1958; 157(1): 52-59.	A5 – Studiendesign/-typ
388	Martell, L., Lau, K., Mei, M., Burnett, V., Decker, C. et al. Biomarker analysis of Morquio syndrome: identification of disease state and drug responsive markers. Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 84.	A4 – Endpunkte
389	Vinod, A., Raj, S. N., Anand, A., Shirly, A. D. Dental Considerations for the Treatment of Patients with Morquio Syndrome. Int J Clin Pediatr Dent 2022; 15(6): 707-710.	A4 – Endpunkte
390	Lee, C. L., Lin, H. Y., Chuang, C. K., Chiu, H. C., Tu, R. Y. et al. Functional independence of Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. Mol Genet Genomic Med 2019; 7(8): e790.	A7 – Publikationstyp
391	Jurecka, A., Ługowska, A., Golda, A., Czartoryska, B., Tylki-Szymańska, A. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland. J Appl Genet 2015; 56(2): 205-10.	A4 – Endpunkte
392	Colmenares-Bonilla, D., Colin-Gonzalez, C., Gonzalez-Segoviano, A., Esquivel Garcia, E., Vela-Huerta, M. M. et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Based on History and Clinical Features: Evidence from the Bajío Region of Mexico. Cureus 2018; 10(11): e3617.	A5 – Studiendesign/-typ
393	Doherty, C., Kubaski, F., Tomatsu, S., Shaffer, T. H. Non-invasive pulmonary function test on Morquio patients. J Rare Dis Res Treat 2017; 2(2): 55-62.	A7 – Publikationstyp
394	Ashworth, J., Flaherty, M., Pitz, S., Ramlee, A. Assessment and diagnosis of suspected glaucoma in patients with	A5 – Studiendesign/-typ

	mucopolysaccharidosis. Acta Ophthalmol 2015; 93(2): e111-7.	
395	Rózdżyńska-Świątkowska, A., Zielińska, A., Tyłki-Szymańska, A. Comparison of growth dynamics in different types of MPS: an attempt to explain the causes. Orphanet J Rare Dis 2022; 17(1): 339.	A7 – Publikationstyp
396	Colville, G. A., Bax, M. A. Early presentation in the mucopolysaccharide disorders. Child Care Health Dev 1996; 22(1): 31-6.	A4 – Endpunkte
397	Corte, A. D., de Souza, C. F. M., Anés, M., Maeda, F. K., Lokossou, A. et al. Correlation of CSF flow using phase-contrast MRI with ventriculomegaly and CSF opening pressure in mucopolysaccharidoses. Fluids Barriers CNS 2017; 14(1): 23.	A4 – Endpunkte
398	Melchior, J. C., Clausen, J., Dyggve, H. V. THE MUCOPOLYSACCHARIDOSES. A CLINICAL AND BIOCHEMICAL SURVEY. Clin Pediatr (Phila) 1965; 4: 468-80.	A5 – Studiendesign/-typ
399	Ruckenstein, M. J., Macdonald, R. E., Clarke, J. T., Forte, V. The management of otolaryngological problems in the mucopolysaccharidoses: a retrospective review. J Otolaryngol 1991; 20(3): 177-83.	A5 – Studiendesign/-typ
400	Suschke, H. J., Kunze, D., Rosenbeck, R., Richter, S., Krejci, K. [Diagnosis of Morquio's disease]. Fortschr Med 1974; 92(14): 603-8.	A5 – Studiendesign/-typ
401	Burlingame, R. W., Thomas, G. H., Stevens, R. L., Schmid, K., Moser, H. W. Direct quantitation of glycosaminoglycans in 2 mL of urine from patients with mucopolysaccharidoses. Clin Chem 1981; 27(1): 124-8.	A5 – Studiendesign/-typ
402	Kim, I., Sung, J., Ji Ahn, Y., Im, M., Kim, M. J. et al. Risk and clinical characteristics of spinal cord compression across different mucopolysaccharidosis types: A retrospective cohort study. Medicine (United States) 2024; 103(42): e40113.	A4 – Endpunkte
403	Noor, M., Mehana, O., de la Mata, G., Aslam, T., Parry, N. et al. Retinopathy in Mucopolysaccharidoses. Ophthalmology 2024.	A7 – Publikationstyp
404	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. Genetics in Medicine 2024; 26(12).	A6 – Studiendauer
405	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 (United States) 2025; 104(2): e41128.	A5 – Studiendesign/-typ
406	Yalcin, K., Uygun, V., Ozturk Hismi, B., Celen, S., Ozturkmen, S. et al. Hematopoietic stem cell transplantation	A2 – Intervention

	in children with mucopolysaccharidosis IVA: single center experience. Bone Marrow Transplant 2025; 60(1): 47-51.	
407	Sung, J., Kim, I., Im, M., Ahn, Y. J., Kim, S. M. et al. Long-term outcomes of enzyme replacement therapy from a large cohort of Korean patients with mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). Molecular Genetics and Metabolism Reports 2025; 42.	A7 – Publikationstyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-160: Treffer der Suche in Studienregistern mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	ClinicalTrials.gov, Hospital de Clinicas de Porto Alegre. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effects of Losartan on Cardiovascular Disease in Patients With Mucopolysaccharidoses IV A and VI. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03632213 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2018	A2 – Intervention
2	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01415427 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A3 – Komparator
3	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Longitudinal Clinical Assessment Study of Subjects With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00787995 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2008	A2 – Intervention
4	ClinicalTrials.gov, Emory University. Discovering New Biomarkers for Monitoring Disease Progression in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (MPSIVA). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01733615 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A2 – Intervention

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
5	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01242111 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A5 – Studiendesign/-typ
6	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 110 in Subjects With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00884949 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2009	A2 – Intervention
7	ClinicalTrials.gov, Ali, N., Emory University. Psychological Concomitants of Morquio A Syndrome - Longitudinal Effects of Enzyme Replacement Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02208661 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014	A7 – Publikationstyp
8	ClinicalTrials.gov, GOIZET, Association Aquitaine de Recherche Clinique en Rhumatologie. Natural History of Atypical Morquio A Disease: a 5-years Prospective Study in a Series of 9 Adult Patients Followed in a Single Expert Center. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03204370 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A5 – Studiendesign/-typ
9	ClinicalTrials.gov, Rogers, R. C., Greenwood Genetic Center. Screening an Orthopedic Population for Mildly-affected Individuals With Morquio Syndrome Type A and Maroteaux-Lamy Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01961518 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A2 – Intervention
10	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Open-label BMN 110 US Expanded Access Program (BMN 110 US EAP) to Provide BMN 110 to Patients Diagnosed With MPS IVA. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01858103 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A5 – Studiendesign/-typ
11	ClinicalTrials.gov, Santra, S., Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust. Dynamic Gait Analysis in Children With Mucopolysaccharidosis Type IVa. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02153255 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014	A2 – Intervention

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
12	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University. Gait Analysis in Patients With MPS IVA Treated With Enzyme Replacement Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01920828 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A2 – Intervention
13	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) Who Have Limited Ambulation. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01697319 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A5 – Studiendesign/-typ
14	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Randomized, Double-Blind, Pilot Study of the Safety and Physiological Effects of Two Doses of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01609062 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A3 – Komparator
15	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 110 in Pediatric Patients Less Than 5 Years of Age With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01515956 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A5 – Studiendesign/-typ
16	ClinicalTrials.gov, CENTOGENE GmbH Rostock. Biomarker for Morquio Disease AN INTERNATIONAL, MULTICENTER, EPIDEMIOLOGICAL PROTOCOL. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01457456 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A2 – Intervention
17	ClinicalTrials.gov, Tomatsu, S., Nemours Children's Clinic, N. Non-invasive Functional Assessment and Pathogenesis of Morquio A (NIFAMA). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284006 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A2 – Intervention
18	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Observational Morquio A Registry Study (MARS). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02294877 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014	A5 – Studiendesign/-typ

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
19	ClinicalTrials.gov, Harmatz, P., California, U. o. A Proof of Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Voxzogo (Vosoritide) for the Treatment of Growth Deficits in MPS IVA and VI. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05845749 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A2 – Intervention
20	ClinicalTrials.gov, Mendelsohn, N., Children's Hospitals and Clinics of Minnesota. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Disorders in Patients Presenting With Bilateral Hip Disease. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01707433 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A2 – Intervention
21	ClinicalTrials.gov, Ali, N., Emory University. Psychological Concomitants of Morquio Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01752296 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A2 – Intervention
22	ClinicalTrials.gov, Ali, N., Emory University. Pregnancy With Morquio Syndrome - What Are Patients' Perspectives and Has ERT Changed Them? URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03150069 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A5 – Studiendesign/-typ
23	ClinicalTrials.gov, CENTOGENE GmbH Rostock. Induced Pluripotent Stem Cells for the Development of Novel Drug Therapies for Hepatic and Neurological Morquio Disease. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03872713 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2019	A2 – Intervention
24	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter Open-Label, Phase 3B Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Australian Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01966029 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A5 – Studiendesign/-typ
25	ClinicalTrials.gov, Roth, J., Children's Hospital of Eastern Ontario. Ultrasound Findings of Finger, Wrist and Knee Joints in Mucopolysaccharidosis. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02067650 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A2 – Intervention
26	ClinicalTrials.gov, University of Minnesota. Longitudinal Studies of Brain Structure and Function in MPS Disorders. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01870375 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A2 – Intervention

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
27	ClinicalTrials.gov, Sanofi. A Phase I, First-in-human, Two-part, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Single and Repeated Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous Doses of SAR442501 in Healthy Adult Subjects. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05846009 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A1 – Population
28	ClinicalTrials.gov, Sanofi. A Phase 2, Open-label, Multi-center, 2-stage Sequential Cohort, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Subcutaneous SAR442501 in Pediatric Participants With Achondroplasia. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06067425 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A1 – Population
29	ClinicalTrials.gov, University of California. Registry of Patients Diagnosed With Lysosomal Storage Diseases. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05619900 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A2 – Intervention
30	ClinicalTrials.gov, Clínica de Hidroterapia e Recuperacao Funcional. Morquio's Syndrome: a Case Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00609440 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2008	A2 – Intervention
31	ClinicalTrials.gov, Stockler, S., University of British Columbia. Natural History of Morquio B and Late-Onset GM1 Gangliosidosis. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04320329 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
32	ClinicalTrials.gov, Mackenzie, T., University of California. PEARL (PrEnAtal Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Disorders). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04532047 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
33	ClinicalTrials.gov, National MPS Society. Unrecognized Mucopolysaccharidosis I, II, IVA, and VI in the Pediatric Rheumatology Population. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01675674 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A2 – Intervention
34	ClinicalTrials.gov, Albert Einstein College of Medicine. ScreenPlus: A Comprehensive, Flexible, Multi-disorder Newborn Screening Program. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05368038 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A1 – Population

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
35	ClinicalTrials.gov, Rajan, D. S., University of Pittsburgh. Longitudinal Study of Neurodegenerative Disorders. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03333200 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A1 – Population
36	ClinicalTrials.gov, SphinCS Lyso Gemeinnützige UG. Eight At One Stroke: Attention Gangliosidoses A Registry Study for Patients With Gangliosidoses. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624789 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
37	ClinicalTrials.gov, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. Mucopolysaccharidosis Patients in France in the Era of Specific Therapeutics. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06036693 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A2 – Intervention
38	ClinicalTrials.gov, QED Therapeutics Inc. Phase 2, Open-Label, Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of Infigratinib, an FGFR 1-3-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, in Children with Achondroplasia: PROPEL 2. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04265651 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
39	ClinicalTrials.gov, QED Therapeutics Inc. A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Infigratinib in Children 3 to <18 Years of Age with Achondroplasia: PROPEL 3. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06164951 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A1 – Population
40	ClinicalTrials.gov, QED Therapeutics Inc. Prospective Clinical Assessment Study in Children with Hypochondroplasia: ACCEL. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06410976 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2024	A1 – Population
41	ClinicalTrials.gov, QED Therapeutics Inc. Phase 2, Open-Label, Long-Term, Extension (OLE) Study of Infigratinib, an FGFR 1-3-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, in Children with Achondroplasia: PROPEL OLE. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145010 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2021	A1 – Population
42	ClinicalTrials.gov, QED Therapeutics Inc. Prospective Clinical Assessment Study in Children with Achondroplasia: the PROPEL Trial. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035811 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2019	A1 – Population

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
43	ClinicalTrials.gov, Servais, L., Centre Hospitalier Universitaire de Liege. Universal Genomic Newborn Screening in the Wallonia-Brussels Federation: Baby Detect. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687474 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A1 – Population
44	ClinicalTrials.gov, RTI International. Early Check: A Collaborative Innovation to Facilitate Pre-Symptomatic Clinical Trials in Newborns. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655223 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2018	A1 – Population
EU-CTR		
1	EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 110 in Pediatric Patients Less Than 5 Years of Age with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003197-84 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A5 – Studiendesign/-typ
2	EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) Who Have Limited Ambulation. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005703-33 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A5 – Studiendesign/-typ
3	EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020199-45 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A3 – Komparator
4	EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Randomized, Double-Blind, Pilot Study of the Safety and Physiological Effects of Two Doses of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005682-20 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A3 – Komparator

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
5	EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 110 in Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007365-23 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2009	A2 – Intervention
6	EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021048-16 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A5 – Studiendesign/-typ
7	EU-CTR, Natural course, effects of enzyme therapy and health economic aspects in patients with mucopolysaccharidosis type I, II and VI. Long-term follow-up of untreated patients and patients receiving com. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001453-26 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2007	A1 – Population
8	EU-CTR, Inventiva S.A. A phase IIa study to investigate safety, Pharmacokinetics, and efficacy of odiparcil in patients 16 years and above with mucopolysaccharidosis (MPS) type VI. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002158-35 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A1 – Population
ICTRP		
1	ICTRP, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. MPS (RaDiCo Cohort) (RaDiCo-MPS). URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06036693 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A2 – Intervention
2	ICTRP, Harmatz, P., University of California. Safety and Efficacy of Voxzogo for Growth Deficits in MPS IVA and VI. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05845749 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A2 – Intervention
3	ICTRP, Harmatz, P., University of California. Baby Detect : Genomic Newborn Screening. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05687474 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A1 – Population

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
4	ICTRP, Bermingham, D., Spineart S.A. Neck stabilization using the PERLA® Occipital fixation system. URL: https://www.isrctn.com/ISRCTN82579275 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A1 – Population
5	ICTRP, University of California. Registry of Patients Diagnosed With Lysosomal Storage Diseases. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05619900 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A2 – Intervention
6	ICTRP, Albert Einstein College of Medicine. ScreenPlus: A Comprehensive, Flexible, Multi-disorder Newborn Screening Program. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05368038 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A1 – Population
7	ICTRP, Tomatsu, S., Nemours Children's Clinic. Non-invasive Functional Assessment and Pathogenesis of Morquio A. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05284006 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A2 – Intervention
8	ICTRP, SphinCS Lyso Gemeinnützige UG. Registry Gangliosidoses. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04624789 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
9	ICTRP, Mackenzie, T., University of California. In Utero Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04532047 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
10	ICTRP, Stockler, S., University of British Columbia. Natural History of Morquio B and Late-Onset of GM1 Gangliosidosis. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320329 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
11	ICTRP, Universidade Federal de Pernambuco. Effect of Respiratory Muscular Training of Mucopolysaccharidosis patients on movements and respiratory volumes, functionality and quality of life. URL: http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9ttmzj , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2019	A1 – Population
12	ICTRP, CENTOGENE GmbH Rostock. Establishment of Human Cellular Disease Models for Morquio Disease. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872713 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2019	A2 – Intervention

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
13	ICTRP, RTI International. Early Check: Expanded Screening in Newborns. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655223 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2018	A1 – Population
14	ICTRP, Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Evaluation of Losartan on Cardiovascular Disease in Patients With Mucopolysaccharidoses IV A and VI. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03632213 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2018	A2 – Intervention
15	ICTRP, GOIZET, Association Aquitaine de Recherche Clinique en Rhumatologie. Natural History of Atypical Morquio A Disease. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03204370 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A5 – Studiendesign/-typ
16	ICTRP, Ali, N., Emory University. Pregnancy With Morquio Syndrome - What Are Patients' Perspectives and Has ERT Changed Them? URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03150069 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A5 – Studiendesign/-typ
17	ICTRP, Rajan, D. S., University of Pittsburgh. Longitudinal Study of Neurodegenerative Disorders. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03333200 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A1 – Population
18	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Observational Morquio A Registry Study (MARS). URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02294877 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014	A5 – Studiendesign/-typ
19	ICTRP, Ali, N., Emory University. Psychological Concomitants of Morquio A Syndrome - Longitudinal Effects of Enzyme Replacement Therapy (The MAPLE Study). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02208661 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014	A7 – Publikationstyp
20	ICTRP, Santra, S., Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust. Dynamic Gait Analysis in Children With Mucopolysaccharidosis Type IVa <Scientific_title/> <Acronym/>. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02153255 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014	A2 – Intervention

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
21	ICTRP, Rogers, R. C., Greenwood Genetic Center. Screening an Orthopedic Population for Mildly-affected Individuals With Morquio Syndrome A and Maroteaux-Lamy Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01961518 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A2 – Intervention
22	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. BMN 110 Phase 3B in Australian Patients. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01966029 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A5 – Studiendesign/-typ
23	ICTRP, Roth, J., Children's Hospital of Eastern Ontario. Ultrasound Findings of Finger, Wrist and Knee Joints in Mucopolysaccharidosis. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067650 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A2 – Intervention
24	ICTRP, Oregon Health and Science University. Gait Analysis in MPS IVA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01920828 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A2 – Intervention
25	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. BMN 110 US Expanded Access Program. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01858103 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A5 – Studiendesign/-typ
26	ICTRP, Ali, N., Emory University. Psychological Concomitants of Morquio Syndrome (The MAP Study). URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01752296 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A2 – Intervention
27	ICTRP, Hegde, M., Emory University. Discovering New Biomarkers For Monitoring Disease Progression in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01733615 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A2 – Intervention
28	ICTRP, Mendelsohn, N., Children's Hospitals and Clinics of Minnesota. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Disorders in Patients Presenting With Bilateral Hip Disease. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01707433 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A2 – Intervention
29	ICTRP, National MPS Society. Study to Detect Unrecognized Mucopolysaccharidosis in Children Visiting Rheumatology, Hand or Skeletal Dysplasia Clinics. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01675674 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A2 – Intervention

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
30	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. Safety and Exercise Study of Two Doses of BMN 110 for Morquio A Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01609062 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A3 – Komparator
31	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Physiological Effects of Two Doses of BMN 110 in MPS IVA Patients. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005682-20 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A3 – Komparator
32	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Clinical Trial Study to Evaluate how Effective and Safe is the Drug BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) Who Have Limited Ambulation. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005703-33 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A5 – Studiendesign/-typ
33	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. Study of BMN 110 in Pediatric Patients < 5 Years of Age With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01515956 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A5 – Studiendesign/-typ
34	ICTRP, CENTOGENE GmbH Rostock. Biomarker for Morquio Disease (BioMorquio). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01457456 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A2 – Intervention
35	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 110 in MPS IVA Patients Less Than 5 Years of Age. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003197-84 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A5 – Studiendesign/-typ
36	ICTRP, University of Minnesota. Longitudinal Studies of Brain Structure and Function in MPS Disorders. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01870375 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A2 – Intervention
37	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/35977 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A3 – Komparator

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
38	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020199-45 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A3 – Komparator
39	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021048-16 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A5 – Studiendesign/-typ
40	ICTRP, Erasmus Mc, Universitair Medisch Centrum Rotterdam. VKS/Erasmus MC Mucopolysaccharidosis Survey. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/35162 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A5 – Studiendesign/-typ
41	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Longitudinal Clinical Assessment Study of Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/36408 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A2 – Intervention
42	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 110 in Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007365-23 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2009	A2 – Intervention
43	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of BMN 110 in Subjects With Mucopolysaccharidosis IVA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00884949 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2009	A2 – Intervention
44	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Clinical Assessment Study of Subjects With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00787995 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2008	A2 – Intervention

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
45	ICTRP, Clínica de Hidroterapia e Recuperacao Funcional. Morquio's Syndrome: a Case Study. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00609440 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2008	A2 – Intervention
46	ICTRP, Erasmus Mc, Universitair Medisch Centrum Rotterdam. Natural course, effects of enzyme therapy and health economic aspects in patients with mucopolysaccharidosis type I, II and VI. Long-term follow-up of untreated patients and patients receiving commercially available Aldurazyme, Elaprase and Naglazyme. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/35691 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2007	A1 – Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-161: Treffer der Suche in Studienregistern mit Ausschlussgrund – weitere Untersuchungen

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	ClinicalTrials.gov, Hospital de Clinicas de Porto Alegre. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effects of Losartan on Cardiovascular Disease in Patients With Mucopolysaccharidoses IV A and VI. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03632213 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2018	A7 - Publikationstyp
2	ClinicalTrials.gov, Emory University. Discovering New Biomarkers for Monitoring Disease Progression in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (MPSIVA). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01733615 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A4 – Endpunkte
3	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01242111 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A2 – Intervention
4	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 110 in Subjects With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00884949 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2009	A2 – Intervention
5	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/Week and 2.0 mg/kg/Every Other Week BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01275066 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A6 – Studiendauer
6	ClinicalTrials.gov, Ali, N., Emory University. Psychological Concomitants of Morquio A Syndrome - Longitudinal Effects of Enzyme Replacement Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02208661 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014	A7 – Publikationstyp

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
7	ClinicalTrials.gov, GOIZET, Association Aquitaine de Recherche Clinique en Rhumatologie. Natural History of Atypical Morquio A Disease: a 5-years Prospective Study in a Series of 9 Adult Patients Followed in a Single Expert Center. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03204370 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A7 – Publikationstyp
8	ClinicalTrials.gov, Rogers, R. C., Greenwood Genetic Center. Screening an Orthopedic Population for Mildly-affected Individuals With Morquio Syndrome Type A and Maroteaux-Lamy Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01961518 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A5 – Studiendesign/-typ
9	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Open-label BMN 110 US Expanded Access Program (BMN 110 US EAP) to Provide BMN 110 to Patients Diagnosed With MPS IVA. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01858103 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A4 – Endpunkte
10	ClinicalTrials.gov, Santra, S., Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust. Dynamic Gait Analysis in Children With Mucopolysaccharidosis Type IVa. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02153255 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014	A7 – Publikationstyp
11	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University. Gait Analysis in Patients With MPS IVA Treated With Enzyme Replacement Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01920828 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A7 – Publikationstyp
12	ClinicalTrials.gov, CENTOGENE GmbH Rostock. Biomarker for Morquio Disease AN INTERNATIONAL, MULTICENTER, EPIDEMIOLOGICAL PROTOCOL. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01457456 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A4 – Endpunkte
13	ClinicalTrials.gov, Tomatsu, S., Nemours Children's Clinic, N. Non-invasive Functional Assessment and Pathogenesis of Morquio A (NIFAMA). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284006 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A7 – Publikationstyp

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
14	ClinicalTrials.gov, Harmatz, P., California, U. o. A Proof of Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Voxzogo (Vosoritide) for the Treatment of Growth Deficits in MPS IVA and VI. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05845749 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A2 – Intervention
15	ClinicalTrials.gov, Mendelsohn, N., Children's Hospitals and Clinics of Minnesota. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Disorders in Patients Presenting With Bilateral Hip Disease. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01707433 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A4 – Endpunkte
16	ClinicalTrials.gov, Ali, N., Emory University. Psychological Concomitants of Morquio Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01752296 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A7 – Publikationstyp
17	ClinicalTrials.gov, Ali, N., Emory University. Pregnancy With Morquio Syndrome - What Are Patients' Perspectives and Has ERT Changed Them? URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03150069 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A7 – Publikationstyp
18	ClinicalTrials.gov, CENTOGENE GmbH Rostock. Induced Pluripotent Stem Cells for the Development of Novel Drug Therapies for Hepatic and Neurological Morquio Disease. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03872713 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2019	A5 – Studiendesign/-typ
19	ClinicalTrials.gov, Roth, J., Children's Hospital of Eastern Ontario. Ultrasound Findings of Finger, Wrist and Knee Joints in Mucopolysaccharidosis. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02067650 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A7 – Publikationstyp
20	ClinicalTrials.gov, University of Minnesota. Longitudinal Studies of Brain Structure and Function in MPS Disorders. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01870375 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A7 – Publikationstyp

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
21	ClinicalTrials.gov, Sanofi. A Phase I, First-in-human, Two-part, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Single and Repeated Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous Doses of SAR442501 in Healthy Adult Subjects. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05846009 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A1 – Population
22	ClinicalTrials.gov, Sanofi. A Phase 2, Open-label, Multi-center, 2-stage Sequential Cohort, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Subcutaneous SAR442501 in Pediatric Participants With Achondroplasia. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06067425 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A1 – Population
23	ClinicalTrials.gov, University of California. Registry of Patients Diagnosed With Lysosomal Storage Diseases. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05619900 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A7 – Publikationstyp
24	ClinicalTrials.gov, Clínica de Hidroterapia e Recuperacao Funcional. Morquio's Syndrome: a Case Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00609440 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2008	A5 – Studiendesign/-typ
25	ClinicalTrials.gov, Stockler, S., University of British Columbia. Natural History of Morquio B and Late-Onset GM1 Gangliosidosis. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04320329 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
26	ClinicalTrials.gov, Mackenzie, T., University of California. PEARL (PrEnAtal Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Disorders). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04532047 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
27	ClinicalTrials.gov, National MPS Society. Unrecognized Mucopolysaccharidosis I, II, IVA, and VI in the Pediatric Rheumatology Population. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01675674 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A4 – Endpunkte
28	ClinicalTrials.gov, Albert Einstein College of Medicine. ScreenPlus: A Comprehensive, Flexible, Multi-disorder Newborn Screening Program. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05368038 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A1 – Population

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
29	ClinicalTrials.gov, Rajan, D. S., University of Pittsburgh. Longitudinal Study of Neurodegenerative Disorders. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03333200 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A1 – Population
30	ClinicalTrials.gov, SphinCS Lyso Gemeinnützige UG. Eight At One Stroke: Attention Gangliosidoses A Registry Study for Patients With Gangliosidoses. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624789 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
31	ClinicalTrials.gov, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. Mucopolysaccharidosis Patients in France in the Era of Specific Therapeutics. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06036693 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A7 – Publikationstyp
32	ClinicalTrials.gov, QED Therapeutics Inc. Phase 2, Open-Label, Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of Infigratinib, an FGFR 1-3-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, in Children with Achondroplasia: PROPEL 2. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04265651 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
33	ClinicalTrials.gov, QED Therapeutics Inc. A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Infigratinib in Children 3 to <18 Years of Age with Achondroplasia: PROPEL 3. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06164951 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A1 – Population
34	ClinicalTrials.gov, QED Therapeutics Inc. Prospective Clinical Assessment Study in Children with Hypochondroplasia: ACCEL. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06410976 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2024	A1 – Population
35	ClinicalTrials.gov, QED Therapeutics Inc. Phase 2, Open-Label, Long-Term, Extension (OLE) Study of Infigratinib, an FGFR 1-3-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, in Children with Achondroplasia: PROPEL OLE. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145010 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2021	A1 – Population
36	ClinicalTrials.gov, QED Therapeutics Inc. Prospective Clinical Assessment Study in Children with Achondroplasia: the PROPEL Trial. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035811 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2019	A1 – Population

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
37	ClinicalTrials.gov, Servais, L., Centre Hospitalier Universitaire de Liege. Universal Genomic Newborn Screening in the Wallonia-Brussels Federation: Baby Detect. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687474 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A1 – Population
38	ClinicalTrials.gov, RTI International. Early Check: A Collaborative Innovation to Facilitate Pre-Symptomatic Clinical Trials in Newborns. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655223 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2018	A1 – Population
EU-CTR		
1	EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with M. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020198-18 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A6 – Studiendauer
2	EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 110 in Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007365-23 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2009	A2 – Intervention
3	EU-CTR, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021048-16 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A2 – Intervention
4	EU-CTR, Natural course, effects of enzyme therapy and health economic aspects in patients with mucopolysaccharidosis type I, II and VI. Long-term follow-up of untreated patients and patients receiving com. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001453-26 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2007	A1 – Population

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
5	EU-CTR, Inventiva S.A. A phase IIa study to investigate safety, Pharmacokinetics, and efficacy of odiparcil in patients 16 years and above with mucopolysaccharidosis (MPS) type VI. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002158-35 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A1 – Population
ICTRP		
1	ICTRP, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. MPS (RaDiCo Cohort) (RaDiCo-MPS). URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06036693 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A7 – Publikationstyp
2	ICTRP, Harmatz, P., University of California. Safety and Efficacy of Voxzogo for Growth Deficits in MPS IVA and VI. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05845749 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2023	A2 – Intervention
3	ICTRP, Harmatz, P., University of California. Baby Detect : Genomic Newborn Screening. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05687474 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A1 – Population
4	ICTRP, Bermingham, D., Spineart S.A. Neck stabilization using the PERLA® Occipital fixation system. URL: https://www.isrctn.com/ISRCTN82579275 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A1 – Population
5	ICTRP, University of California. Registry of Patients Diagnosed With Lysosomal Storage Diseases. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05619900 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A7 – Publikationstyp
6	ICTRP, Albert Einstein College of Medicine. ScreenPlus: A Comprehensive, Flexible, Multi-disorder Newborn Screening Program. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05368038 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A1 – Population
7	ICTRP, Tomatsu, S., Nemours Children's Clinic. Non-invasive Functional Assessment and Pathogenesis of Morquio A. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05284006 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2022	A7 – Publikationstyp

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
8	ICTRP, SphinCS Lyso Gemeinnutzige UG. Registry Gangliosidoses. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04624789 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
9	ICTRP, Mackenzie, T., University of California. In Utero Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04532047 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
10	ICTRP, Stockler, S., University of British Columbia. Natural History of Morquio B and Late-Onset of GM1 Gangliosidosis. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320329 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2020	A1 – Population
11	ICTRP, Universidade Federal de Pernambuco. Effect of Respiratory Muscular Training of Mucopolysaccharidosis patients on movements and respiratory volumes, functionality and quality of life. URL: http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9ttmzj , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2019	A1 – Population
12	ICTRP, CENTOGENE GmbH Rostock. Establishment of Human Cellular Disease Models for Morquio Disease. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872713 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2019	A5 – Studiendesign/-typ
13	ICTRP, RTI International. Early Check: Expanded Screening in Newborns. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655223 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2018	A1 – Population
14	ICTRP, Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Evaluation of Losartan on Cardiovascular Disease in Patients With Mucopolysaccharidoses IV A and VI. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03632213 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2018	A7 – Publikationstyp
15	ICTRP, GOIZET, Association Aquitaine de Recherche Clinique en Rhumatologie. Natural History of Atypical Morquio A Disease. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03204370 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A7 – Publikationstyp

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
16	ICTRP, Ali, N., Emory University. Pregnancy With Morquio Syndrome - What Are Patients' Perspectives and Has ERT Changed Them? URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03150069 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A7 – Publikationstyp
17	ICTRP, Rajan, D. S., University of Pittsburgh. Longitudinal Study of Neurodegenerative Disorders. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03333200 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2017	A1 – Population
18	ICTRP, Ali, N., Emory University. Psychological Concomitants of Morquio A Syndrome - Longitudinal Effects of Enzyme Replacement Therapy (The MAPLE Study). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02208661 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014	A7 – Publikationstyp
19	ICTRP, Santra, S., Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust. Dynamic Gait Analysis in Children With Mucopolysaccharidosis Type IVa <Scientific_title/> <Acronym/>. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02153255 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2014	A7 – Publikationstyp
20	ICTRP, Rogers, R. C., Greenwood Genetic Center. Screening an Orthopedic Population for Mildly-affected Individuals With Morquio Syndrome A and Maroteaux-Lamy Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01961518 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A5 – Studiendesign/-typ
21	ICTRP, Roth, J., Children's Hospital of Eastern Ontario. Ultrasound Findings of Finger, Wrist and Knee Joints in Mucopolysaccharidosis. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067650 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A7 – Publikationstyp
22	ICTRP, Oregon Health and Science University. Gait Analysis in MPS IVA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01920828 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A7 – Publikationstyp
23	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. BMN 110 US Expanded Access Program. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01858103 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2013	A7 – Publikationstyp

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
24	ICTRP, Ali, N., Emory University. Psychological Concomitants of Morquio Syndrome (The MAP Study). URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01752296 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A7 – Publikationstyp
25	ICTRP, Hegde, M., Emory University. Discovering New Biomarkers For Monitoring Disease Progression in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01733615 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A4 – Endpunkte
26	ICTRP, Mendelsohn, N., Children's Hospitals and Clinics of Minnesota. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Disorders in Patients Presenting With Bilateral Hip Disease. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01707433 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A4 – Endpunkte
27	ICTRP, National MPS Society. Study to Detect Unrecognized Mucopolysaccharidosis in Children Visiting Rheumatology, Hand or Skeletal Dysplasia Clinics. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01675674 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2012	A4 – Endpunkte
28	ICTRP, CENTOGENE GmbH Rostock. Biomarker for Morquio Disease (BioMorquio). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01457456 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A4 – Endpunkte
29	ICTRP, University of Minnesota. Longitudinal Studies of Brain Structure and Function in MPS Disorders. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01870375 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A7 – Publikationstyp
30	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/36522 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2011	A6 – Studiendauer
31	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020198-18 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A6 – Studiendauer

Nr.	Treffer	Ausschlussgrund
32	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021048-16 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A2 – Intervention
33	ICTRP, Erasmus Mc, Universitair Medisch Centrum Rotterdam. VKS/Erasmus MC Mucopolysaccharidosis Survey. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/35162 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2010	A7 – Publikationstyp
34	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 110 in Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007365-23 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2009	A2 – Intervention
35	ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of BMN 110 in Subjects With Mucopolysaccharidosis IVA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00884949 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2009	A2 – Intervention
36	ICTRP, Clínica de Hidroterapia e Recuperacao Funcional. Morquio's Syndrome: a Case Study. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00609440 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2008	A5 – Studiendesign/-typ
37	ICTRP, Erasmus Mc, Universitair Medisch Centrum Rotterdam. Natural course, effects of enzyme therapy and health economic aspects in patients with mucopolysaccharidosis type I, II and VI. Long-term follow-up of untreated patients and patients receiving commercially available Aldurazyme, Elaprase and Naglazyme. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/35691 , [Aufgerufen am: 06.02.2025]. 2007	A1 – Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-162 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-162 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Ziel:</u> Fähigkeit von BMN 110 2,0 mg/kg/QW und 2,0 mg/kg/QOW im Vergleich zu Placebo, die Ausdauer von Patienten mit MPS IVA zu erhöhen, gemessen mittels 6MWT vom Ausgangswert bis Woche 24 <u>Sekundäre Ziele:</u> 3MSCT und KS-Spiegel im Urin, jeweils Baseline bis Woche 24 Für tertiäre Ziele s. Zeile 6. Sicherheit und Verträglichkeit von BMN 110 2,0 mg/kg KG/QW oder QOW über 24 Wochen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multinationale Parallelgruppen-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1:1 (BMN 110 2,0 mg/kg/QW oder QOW oder Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (04.10.2010, vor Studienbeginn):</u> Einschluss eines dritten Behandlungsarms (BMN 110 2,0 mg/kg/QOW) mit einem möglicherweise besseren Sicherheitsprofil und höherer Akzeptanz verbunden mit einer möglichen höheren Compliance, Dosisregime ausgewählt auf Basis der intra-lysosomalen Halbwertszeit von BMN 110 von 5-7 d in Morquio-Fibroblasten, das Dosisregime ähnelt demjenigen anderer ERTs mit vergleichbarer intralysosomaler oder Gewebe-Halbwertszeit Zusätzliche Stratifizierung nach Altersgruppen (5-11, 12-18 und ≥ 19 Jahre) und 6MWT-Kategorien (≤ 200 m und > 200 m) Implementierung eines zusätzlichen ARRB, um schwere und schwerwiegende Infusionsreaktionen zu bewerten Auf Empfehlung der EMA und FDA wurden einige der im Studienprotokoll geplanten Analysen im SAP Version 1.0 (24.08.2012) vor Entblindung des Datensatzes (19.10.2012) modifiziert oder ergänzt: • Änderung der Imputationsmethoden, um fehlende Werte bei den Ausdauertests (6MWT und 3MSCT) zu ersetzen • Änderung einer Kovariate in der primären Analyse des 6MWT (6MWT-Stratifizierung [≤ 200 m, > 200 m] anstelle 6MWT Ausgangswert), da der 6MWT ein Stratifizierungskriterium war (bereits in Amendment 1 des Studienprotokolls geändert, 04.10.2010) • Zusätzliche, unterstützende Responder-Analyse der Ausdauertests (6MWT, 3MSC) basierend auf der Kumulative Distributionsfunktion • 3MSCT: Die Zahl der Stufen (in 3 min) sowie die Änderung und prozentuale Änderung vom Ausgangswert im Protokoll wurde durch Stufen/min (sekundärer Endpunkt) sowie die absolute und prozentuale Änderung im SAP ersetzt. Einige Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erreichten das Ende der Treppe vor 3 min, so dass die Rate als akkurateres Maß angesehen wurde. • Zusätzlicher kombinierter Endpunkt bestehend aus 6MWT, 3MSCT und MVV • Änderung der Definition der ITT-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate erhalten hatten (SAP) anstelle alle randomisierten Patienten (Protokoll) Nach Finalisierung des SAPs wurde beschlossen statt der prozentualen Änderung die absolute Änderung des MVV vom Ausgangswert als Komponente des kombinierten Endpunktes auszuwerten, um eine gleiche Wichtung der Komponenten zu ermöglichen. Die Auswertung der Wachstumsrate wurde spezifiziert, um eine genauere Schätzung zu ermöglichen. Die Länge der Wirbelkörper wurde nicht wie im SAP vorgegeben ausgewertet, da nach der Eingangsuntersuchung keine Werte vorlagen. Im Studienprotokoll wurde nicht festgelegt, wer die Echokardiogramme auswerten sollte. Entsprechend des SAPs sollten die Echokardiogramme lokal und zentral ausgewertet werden, wobei die unabhängige zentrale Auswertung Priorität hatte. Da diese Entscheidung nach Einschluss einiger Patienten getroffen wurde, lagen für diese Patienten keine standardisierten Auswertungen vor. Die Sensitivitätsanalysen des 3MSCT wurden im SAP spezifiziert (Stufen/min als Zielgröße).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Alter ≥ 5 Jahre • Dokumentierte, klinische Diagnose von MPS IVA auf Basis klinischer Zeichen und Symptome und dokumentierter, reduzierter Fibroblasten- oder Leukozyten GALNS-Enzymaktivität oder genetischer Testung • Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder im Fall jüngerer Patienten (<18 oder <16 Jahre je nach Region) des legal autorisierten Stellvertreters • Mittlerer Screening-6MWT zwischen ≥ 30 m und ≤ 325 m • Akzeptable Methode der Empfängnisverhütung bei sexuell aktiven Patienten • Negativer Schwangerschaftstest bei der Screening-Untersuchung und Bereitschaft zu weiteren Schwangerschaftstests während der Studie <u>Ausschlusskriterien:</u> • Frühere hämatopoetische Stammzelltransplantation • Frühere Behandlung mit BMN 110 • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Komponenten von BMN 110 • Größere Operation innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt oder geplante schwere Operationen während der 24-wöchigen Behandlung • Schwangere oder stillende Mütter (Screening) oder Patienten, die planen, während der Studie schwanger zu werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anwendung eines in der Erprobung befindlichen Produkts oder Medizinprodukts innerhalb von 30 d vor der Screening-Untersuchung oder Notwendigkeit eines investigativen Stoffes jeder Art vor Abschluss aller geplanten Studierenerhebungen - Begleiterkrankungen oder -bedingungen einschließlich aber nicht begrenzt auf Wirbelsäuleninstabilität, klinisch signifikante Kompression des Rückenmarks oder schwere kardiale Erkrankungen, die mit der Teilnahme an der Studie oder der Sicherheit aus Sicht des Prüfarztes interferieren könnten - Jedweder Zustand, der aus Sicht des Prüfarztes den Patienten einem höheren Risiko schlechter Compliance oder eines vorzeitigen Abbruchs der Studie aussetzt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	33 Studienzentren in 17 Ländern (Argentinien, Brasilien, Kanada, Kolumbien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Portugal, Katar, Saudi-Arabien, Südkorea, Taiwan, Niederlande, UK, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	BMN 110 2,0 mg/kg/QW BMN 110 2,0 mg/kg/QOW alternierend mit Placebo Placebo (Vehikel von BMN 110 verdünnt in 0.9% NaCl) jeweils einmal wöchentlich (7±3 d) i.v. im Abstand von mindestens 4 d über etwa 4 h, zu Beginn niedrige Flussrate (3 oder 6 ml/h) mit gradueller Steigerung alle 15 min bis der maximale Fluss (36 bzw. 72 ml/h bei Verdünnung in 100 bzw. 250 ml Kochsalzlösung) erreicht wird, um das Risiko möglicher Infusionsreaktionen zu minimieren Vor jeder Infusion Gabe von Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen, bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion oder anderen Risikofaktoren (z.B. Historie allergischer Reaktionen) sedierende Antihistaminika und Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Steroiden möglich, Gabe von Antipyretika im Ermessen des Arztes
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Veränderung des 6MWT vom Ausgangspunkt bis Woche 24 (entsprechend ATS-Richtlinie [14]) <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Veränderung des 3MSCT (Stufen/min, supportiv: Zahl der erklommenen Stufen) - KS-Spiegel im Urin (normalisiert auf Kreatinin), jeweils Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 - Supportive Wirksamkeitsendpunkte: - MVV - Kombinationsendpunkt aus 6MWT, 3MSCT und MVV, jeweils Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 <u>Tertiäre Zielkriterien:</u> - PK-Parameter von BMN 110 in einer Subgruppe von Patienten - Respiratorische Funktionen (FET, FEV₁, FIVC, FVC, MVV, entsprechend der ATS-Richtlinie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Biochemische Inflammationsmarker (TNFα) und Marker des Knochen- und Knorpel-metabolismus (CTX1 und PIIANP) - MPS HAQ - Anthropometrische Messungen (Körperlänge, Stehgröße, Größe im Sitzen, Gewicht, z-Scores der Stehgröße und Wachstumsrate) - Röntgenbilder der unteren Extremitäten - Hörvermögen gemessen mittels Audiometrie (3 Zentren) - Echokardiogramm - Hornhauttrübung evaluiert mittels klinischer Untersuchung <u>Sicherheitsparameter:</u> - UEs, klinische Routine-Labortests (Serum-chemie, Hämatologie und Urinanalyse), Vitalzeichen, Echokardiogramme, EKGs, körperliche Untersuchung einschließlich Neurologie, Begleitmedikationen, Immunogenitätsstests <u>Training der Prüfarzte:</u> Das für die Ausdauer Tests (6MWT und 3MSCT) verantwortliche Klinikpersonal unterzog sich einem Qualifizierungs- und Trainingsprogramm, das aus einem initialen Prüfertreffen und mindestens zwei Trainingseinheiten vor Ort bestand. Die Zentren und das zuständige Personal wurden dabei zertifiziert. In den meisten Zentren fand das Programm vor Einschluss des ersten Patienten statt. Den Studienzentren wurde ein Safety Management Plan zur Einschätzung und Bewertung von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs zur Verfügung gestellt. Entsprechend des Safety Management Plans, fanden monatliche Telefonkonferenzen zwischen dem klinischen Monitor und den Prüfarzten statt, wie IAR zu überwachen, zu handhaben und zu berichten sind.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die audiometrischen Untersuchungen, EKGs und Untersuchungen zur Hornhauttrübung wurden in Amendment 1 (vor Studienbeginn) ergänzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer üblichen SD der Laufstrecke im 6MWT von 65 m bei einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0.05, wurde geschätzt, dass etwa 162 Patienten (54/Gruppe) ausreichen, um einen Unterschied von 40 m der mittleren Gehstrecke im 6MWT bei einer Teststärke von >90% nachweisen zu können. Zur Adjustierung der Multiplizität wurde die Hochberg-Prozedur eingesetzt. Verglichen mit der SD in einer ähnlichen Population in einer früheren Studie (45-61 m in Woche 24-48) wurde die SD von 65 m als konservativ eingestuft.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formale Zwischenanalyse war nicht geplant. Ein unabhängiges Statistikzentrum führte etwa alle 4 Monate Analysen durch, die einem unabhängigen Datenüberwachungs-komitee (DMC) zugeleitet wurden. Die Vertreter des DMCs waren unabhängig vom Sponsor und nicht an klinischen Studien mit BMN 110 beteiligt. Weder Vertreter des Statistikzentrums noch des DMCs hatten direkten Kontakt mit dem Studienpersonal oder den Patienten. Die Aufgabe des DMCs bestand hauptsächlich darin, im Falle eventuell auftretender schwerer Sicherheitsprobleme Empfehlungen hinsichtlich des weiteren Verlaufs der Studie gegenüber dem Sponsor abzugeben. Für einen Studienabbruch war ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einstimmiges Votum des DMCs erforderlich. Während der geschlossenen Sitzungen des DMCs und eines unabhängigen Statistikers durfte kein Vertreter des Sponsors anwesend sein. Die während der geschlossenen Sitzungen diskutierten Zwischenberichte waren verblindet und waren nur dem geschlossenen Kreis der DMC-Mitglieder zugänglich. Sollte ein DMC-Mitglied die Entblindung der Behandlungsarme fordern, sollte diese Frage direkt und vertraulich an den unabhängigen Statistiker gerichtet werden, der niemanden außerhalb des DMCs von dieser Frage informieren sollte. Der Vorsitzende des DMCs behielt einen Datensatz pro geschlossenem Expertentreffen. Ein unabhängiges ARRB war im Falle schwerer oder schwerwiegender Infusionsreaktionen verfügbar. Die Mitglieder des ARRB waren nicht direkt in die Studie involviert. Die Vertreter des ARRB kommunizierten direkt mit dem klinischen Monitor oder Mitgliedern des Studienteams. <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt 20 % der Teilnehmer der Studie eine nicht akzeptable Toxizität hinsichtlich Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen allergischer Art entwickeln, sollte der Sponsor das DMC konsultieren, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Studie zu evaluieren. Hinsichtlich UEs anderer Art, sollte das DMC konsultiert werden, wenn zwei Patienten dasselbe schwere UE oder SUE entwickelten und das Ereignis nach Meinung des Prüfarztes mit der Behandlung in Zusammenhang stand. In diesem Fall sollte das DMC das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Studie bewerten
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	“Interactive Web Response System” (IWRS) oder “Interactive Voice Response System” (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach 6MWT Kategorien (≤ 200 m und > 200 m bei der Screening-Untersuchung) und Altersgruppen (5-11, 12-18 und ≥ 19 Jahre).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das Randomisierungsschema wurde durch einen unabhängigen Drittanbieter erstellt, sodass die Patienten, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Mitarbeiter des Sponsors verblindet waren.
10	Randomisierung, Durchführung	Das Randomisierungsschema wurde durch unabhängige Dritte erstellt und die Patienten wurden den Behandlungen innerhalb der Studienzentren entsprechend des Randomisierungsschemas zugeteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein interner, nicht verblindeter Mitarbeiter des Sponsors, der an der Studie nicht direkt beteiligt war, überprüfte vor der ersten Dosierung die Gruppenzuteilung, um sicher zu stellen, dass alle Patienten die zugeteilte Behandlung erhielten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war doppelblind und die Prüfpräparate waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal waren verblindet und hatten bis zur finalen Auswertung der Studie keine Kenntnis der Gruppenzuteilung. Im Falle eines schweren oder lebensbedrohlichen UEs konnte die Verblindung des Prüfarztes nach formaler, schriftlicher Genehmigung durch einen Monitor des Sponsors gebrochen werden, was in der Studie allerdings nicht vorgekommen ist.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre, supportive und sekundäre Zielparameter:</u> ANCOVA-Modell (Mittelwert aus zwei Messungen) mit den Kovariaten Gehstrecke im 6MWT zum Ausgangspunkt und Altersklassen, Hochberg-Methode zur Adjustierung für Multiplizität (Typ I-Fehler von 0.05) Für sekundäre und andere Zielparameter wurde der jeweilige Baseline-Wert als zusätzliche Kovariate in das ANCOVA-Modell eingeschlossen. Fehlende Werte: Imputation des Einzelwertes, wenn nur ein 6MWT- oder 3MSC-Ergebnis pro Zeitpunkt vorlag Patienten, die verstarben oder physisch nicht in der Lage waren, an den Tests teilzunehmen: Imputation des Wertes 0 bei 6MWT und 3 MSC, Imputation des schlechtesten Wertes im Datensatz für respiratorische Funktion Alle übrigen fehlenden Werte (nicht Tod oder physisches Unvermögen): Multiple Imputation <u>Tertiäre Zielparameter:</u> Deskriptive Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Supportive Analyse:</u> ANCOVA-Modell mit Messwiederholungen (nicht MVV und kombinierter Endpunkt), Kovariaten analog Primäranalyse <u>Sensitivitätsanalysen:</u> 6MWT, 3MSC, uKS, MVV (jeweils ANCOVA): Gepoolter Placebomittelwert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		LOCF (nicht für MVV und kombinierten Endpunkt) Effekt der Auswertung von Mittelwerten der replikativen Tests (6MWT und 3MSCT): Imputation der Einzelwerte (1. bzw. 2. Test) und des jeweils besten Wertes Verletzung der Annahmen zur Verteilung (z.B. Normalverteilung, Ausreißer): Gewichtete Änderung bis Woche 24 Effekt von Ausreißern: Analyse ohne größte Ausreißer Heterogenität des Behandlungseffekts: Analyse mit jeweils einer zusätzlichen Kovariate pro Endpunkt (Interaktion zwischen Behandlung und Baseline 6MWT, ≤ 200 m, > 200 m, Behandlung und Baseline 3MSCT, Behandlung und Baseline uKS, Behandlung und MVV, Behandlung und kombinierter Endpunkt Baseline) Kontinuierliche Baseline-Werte: Austausch der kategorialen 6MWT-Stratifizierung gegen kontinuierliche 6MWT-Werte Evaluation der Behandlung: Behandlung als alleiniger Faktor im Modell (ANOVA) Zusätzliche Kovariaten <u>Subgruppenanalysen</u> 6MWT-Kategorien (Baseline): ≤ 200 m, > 200 m Altersgruppen (Baseline): 5-11, 12-18, ≥ 19 Jahre Geschlecht: weiblich / männlich Ethnische Herkunft: weiß / nicht weiß Region: Nordamerika (Canada, USA), Europa (Dänemark, Frankreich, Deutschland, UK, Italien, Niederlande, Portugal) und Andere (Brasilien, Kolumbien, Japan, Korea, Katar, Saudi-Arabien, Taiwan)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-18
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo: a) 60 (100%), b) 59 (98.3%), c) 59 (98.3%) BMN 110 2,0 mg/kg/QOW: a) 59 (100%), b) 59 (100%), c) 59 (100%) BMN 110 2,0 mg/kg/QW: a) 58 (100%), b) 57 (98.3%), c) 58 (100%)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	Placebo: n=1 Patient (1.7%) erhielt keine Infusion, da die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte (protokollgemäß aus der ITT-Population ausgeschlossen) BMN 110 2,0 mg/kg/QW: n=1 Patientin (1.7%) widerrief die Einwilligungs-erklärung, da die Patientin sich außerstande fühlte, sich an das einmal wöchentliche Infusionsregime zu halten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 01.02.2011 (erste Aufnahme eines Patienten) und dem 16.08.2012 (letzte Dosis verabreicht) verabreicht. Die Teilnehmer der Studie hatten die Möglichkeit an einer nachfolgenden offenen Studie teilzunehmen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

^a nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: 3MSCT = 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; ARRB = Prüfungsausschuss für allergische Reaktionen; ATS = American Thoracic Society; CTX1 = C-terminal crosslinked C-telopeptide; DMC = Datenüberwachungskomitee; EKG = Elektrokardiogramm; EMA = Europäische Arzneimittelagentur; ERT = Enzyersatztherapie; FDA = U.S. Food and Drug Administration; FET = Forcierte Expirationszeit; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FIVC = Forcierte Vitalkapazität der Einatmung; FVC = Forcierte Vitalkapazität; GALNS = N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase; ITT = Intention-to-treat; i.v. = intravenös; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; KS = Keratansulfat; LOCF = Last Observation Carried Forward; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA; MVV = Atemgrenzwert; NaCl = Natriumchlorid; PIIANP = Typ-IIA-Kollagen-N-Propeptid; QOW = jede zweite Woche; QW = jede Woche; SAP = statistischer Analyseplan; SD = Standardabweichung; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNFα = Tumornekrosefaktor; UE = unerwünschte Ereignisse; UK = Vereinigtes Königreich; uKS = Keratansulfat im Urin; USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-005

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Ziel:</u> Bestimmung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/Woche und 2,0 mg/kg jede zweite Woche) bei Patienten mit MPS IVA. <u>Sekundäre Ziele:</u> Bestimmung der Langzeitwirkung von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/Woche und 2,0 mg/kg jede zweite Woche) auf Veränderungen biochemischer Entzündungsmarker sowie auf den Knochen- und Knorpelstoffwechsel bei Patienten mit MPS IVA. Bestimmung der Wahrnehmung von Einschränkung und Besserung unter der Behandlung mit 2,0 mg/kg/Woche und 2,0 mg/kg jede zweite Woche bei Patienten mit MPS IVA.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) einschließlich Zuteilungsverhältnis	MOR-004: Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multinationale Parallelgruppenstudie, Zuteilungsverhältnis 1:1:1 (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/Woche, Elosulfase alfa 2,0 mg/kg jede zweite Woche oder Placebo) MOR-005: Doppelblinde, randomisierte, mehrarmige, multinationale Extensionsstudie von MOR-004. MOR-005 bestand aus zwei Teilen: Teil 1: Die ursprünglich in die Elosulfase alfa Gruppe (MOR-004) randomisierten Patienten erhielten weiterhin 2,0 mg/kg/Woche oder 2,0 mg/kg jede zweite Woche (MOR-005). Die ursprünglich in die Placebogruppe randomisierten Patienten (MOR-004) wurden in eine der beiden mit Elosulfase alfa behandelten Gruppen (2,0 mg/kg/Woche oder 2,0 mg/kg jede zweite Woche) umrandomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1). Kohorten in Teil 1: • Kohorte PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und in der Studie MOR-005 jede zweite Woche mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden • Kohorte PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und in der Studie MOR-005 mit 2,0 mg/kg/Woche Elosulfase alfa behandelt wurden • Kohorte QOW-QOW: Patienten, die in MOR-004 und MOR-005 jede zweite Woche 2,0 mg/kg Elosulfase alfa erhielten • Kohorte QW-QW: Patienten, die in MOR-004 und MOR-005 2,0 mg/kg/Woche Elosulfase alfa erhielten Nach Analyse der primären Endergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in MOR-004 und auf Empfehlung des Data Monitoring Committee (DMC) wurden 2,0 mg/kg/Woche als Dosis für Teil 2 von MOR-005 festgelegt. Teil 1 wurde am 30. November 2012 abgeschlossen. In Teil 2 erhielten alle Patienten 2,0 mg/kg/Woche.

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
		Mit Beginn von Teil 2 von MOR-005 am 1. 12. 2012 wurden alle Patienten auf 2,0 mg/kg/Woche umgestellt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Protokollveränderung 1 (13. 12. 2011)</u> Verwendung eines Patient Impression Questionnaire (PIQ) und verbesserte Überwachung der Infusion des Prüfpräparats. Zur Verbesserung der Klarheit und Folgerichtigkeit wurden geringfügige und administrative Veränderungen vorgenommen. Landesspezifische Protokollveränderungen hatten keinen nachteiligen Einfluss auf die Auswertung der Studie oder signifikante Auswirkungen auf ihre Durchführung oder auf die Sicherheit der Patienten. <u>Veränderungen im statistischen Analysenplan:</u> Die SAP v.1.0 vom 16. 10. 2012 und ein Addendum (Addenda) zu MOR-005 SAP sind Anhang 16.1.9 zu entnehmen. Das Addendum v.1 (16. 1. 2013) enthält die Kriterien für die PP-Population, bestimmt die Patienten, die diese Kriterien erfüllen und wurde vor der endgültigen Datenbanksperre und der Aufhebung der Verblindung der Studie MOR-005 abgeschlossen. Nach der ursprünglichen Datenbanksperre sollte der Zulassungsantrag auf Empfehlung einer Zulassungsbehörde mindestens 50 Patienten umfassen, die ein Jahr lang mit der vorgeschlagenen Dosis behandelt werden. Demgemäß wurde eine zweite Datenbanksperre vorgenommen und das Addendum zur statistischen Analyse wurde auf v.2 aktualisiert (6. 2. 2013). Für die im Addendum v.2 dokumentierte PP-Population galten die im ursprünglichen Addendum dokumentierten Kriterien. Version 3 des Addendums (13. 3. 2013) brachte eine weitere Klarstellung der Kriterien ohne Veränderung der aus der PP-Population ausgeschlossenen Patienten oder Untersuchungen. Nach Abschluss des SAP wurde festgestellt, dass die Sensitivitätsanalyse der Zensur der PP-Population für orthopädische Chirurgie versehentlich als geplante Analyse belassen wurde. Da jedoch die postoperativen Daten von Patienten mit einem orthopädischen Eingriff in der PP-Population ausgeschlossen wurden, wurde diese überflüssige Analyse nicht aufgeführt. Da der abschließende CSR in den meisten Fällen auf einer mindestens 120wöchigen Nachbeobachtung beruht, wäre eine große Datenmenge bei der PP-Analyse unberücksichtigt geblieben. Aus diesem Grund wurde anstelle der PP-Population eine MPP-Population gebildet (SAP Addendum v.5 [22. 8. 2016]). Bei der abschließenden Datenbanksperre bestand für alle Patienten der kombinierten Studie MOR-004/005 die Möglichkeit einer Auswertung für einen Zeitraum von über 120 Wochen. Bei der Prüfarzteversammlung am 8. 2. 2015, bei der die Analysen der Daten für Woche 120 vorgelegt wurden, herrschte Einigkeit darüber, dass die PP-Analysenpopulation zu restriktiv ist, da die Daten auf unter 50 % der Patienten in Woche 120 beschränkt werden. Die Kriterien wurden modifiziert und waren damit einfacher und nicht so restriktiv. Nach den MPP-Kriterien, welche die PP-Kriterien ersetzen, werden folgende Patienten aus der Analyse der ITT-Population ausgeschlossen: Patienten, die sich in den ersten 120 Wochen der Studie MOR-004/005 aufgrund einer Prüfung des Klinischen Monitors einem orthopädischen Eingriff unterzogen haben. Patienten, die in den ersten 120 Wochen der Studie MOR-004/005 weniger als 80 % der Dosis erhalten hatten. In einem gesonderten Statistical Analysis Plan (SAP; 16. 10. 2012) werden die geplanten Analysen genau beschrieben. Die Modified Per-protocol (MPP)-Population wird in einem Addendum zum SAP (22. 8. 2016) beschrieben. Der SAP ersetzt das Protokoll und enthält weitere Einzelheiten über die geplante statistische Analyse.

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
4	Probanden/ Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss- kriterien für Probanden/Patient en	<u>MOR-004:</u> <u>Einschlusskriterien</u> Alter ≥ 5 Jahre Dokumentierte, klinische Diagnose von MPS IVA auf Basis klinischer Zeichen und Symptome und dokumentierte, reduzierte Fibroblasten- oder Leukozyten GALNS-Enzymaktivität oder genetischer Testung Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder im Falle jüngerer Patienten (<18 oder < 16 Jahre, je nach Region) seines gesetzlichen Vertreters Mittlerer Screening-6MWT zwischen ≥ 30 m und ≤ 325 m Akzeptable Empfängnisverhütungsmethode bei sexuell aktiven Patientinnen Negativer Schwangerschaftstest bei der Screening-Untersuchung und Bereitschaft zu weiteren Schwangerschaftstests während der Studie <u>Ausschlusskriterien</u> Frühere hämatopoetische Stammzellentransplantation Frühere Behandlung mit Elosulfase alfa Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen von Elosulfase alfa Größere Operation in den drei Monaten vor Studieneintritt oder geplante schwere Operationen während der 24wöchigen Behandlung Schwangere oder stillende Mütter (Screening) oder Patientinnen, die eine Schwangerschaft während der Studie planen Anwendung eines in der Erprobung befindlichen Produkts oder Arzneimittels innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Untersuchung oder Bedarf an einer Prüfsubstanz jeglicher Art vor Abschluss aller geplanten Studierhebungen Begleitenden oder -erkrankungenⁱ unter anderem einschließlich Wirbelsäuleninstabilität, klinisch signifikante Kompression des Rückenmarks oder schwere Herzerkrankungen, die sich nach Meinung des Prüfarztes auf die Teilnahme an der Studie und auf die Sicherheit störend auswirken könnten Eine Erkrankung jeglicher Art, die nach Meinung des Prüfarztes für den Patienten mit einem erhöhten Risiko einer schlechten Compliance oder eines vorzeitigen Abbruchs der Studie verbunden ist <u>MOR-005</u> <u>Einschlusskriterien</u> • Teilnahme an der Studie MOR-004 bis zu ihrem Abschluss • Bereitschaft, eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Oder bei Patienten unter 18 Jahren (oder einer anderen Altersgrenze gemäß regionalen Gesetzen oder Verordnungen) schriftliche Zustimmung (falls erforderlich) und Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung durch einen gesetzlichen Vertreter nach Erläuterung der Art der Studie und noch vor Durchführung forschungsbezogener Verfahren. • Bereitschaft sexuell aktiver Patientinnen zur Anwendung einer akzeptablen Empfängnisverhütungsmethode während der Teilnahme an der Studie.

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
		- Bei gebärfähigen Patientinnen negativer Schwangerschaftstest zu Beginn der Studie und Bereitschaft zu weiteren Schwangerschaftstests während der Studie <u>Ausschlusskriterien:</u> - Schwangere oder stillende Mütter zu Beginn der Studie oder (von der Patientin oder ihrem Partner) geplante Schwangerschaft während der Studie - Anwendung eines Prüfpräparats (außer Elosulfase alfa in der Studie MOR-004) oder eines in der Erprobung befindlichen Medizinprodukts innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studie oder Bedarf an einer Prüfsubstanz vor Abschluss aller geplanten Studierhebungen - Teilnahme an einer früheren Studie von Elosulfase alfa (mit Ausnahme von MOR-004) - Begleitleiden oder -erkrankungen unter anderem einschließlich Wirbelsäuleninstabilität, klinisch signifikante Kompression des Rückenmarks oder schwere Herzerkrankungen, die sich nach Meinung des Prüfarztes auf die Teilnahme an der Studie störend auswirken oder ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten - Eine Erkrankung jeglicher Art, die nach Meinung des Prüfarztes für den Patienten mit einem erhöhten Risiko einer schlechten Compliance oder eines vorzeitigen Abbruchs der Studie verbunden ist
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	37 Studienzentren in 19 Ländern: Großbritannien, Vereinigte Staaten, Frankreich, Kanada, Brasilien, Kolumbien, Argentinien, Dänemark, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Norwegen, Portugal, Katar, Saudi-Arabien, Südkorea, Taiwan und Türkei
5	Interventionen Genaue Angaben zu den geplanten Interventionen in jeder Gruppe, zur Verabreichung usw.	Teil 1: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/Woche Elosulfase alfa 2,0 mg/kg jede zweite Woche, alternierend mit Placebo Teil 2: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/Woche In Teil 1 wurde eine Placebolösung i. v. in einem Volumen entsprechend dem erforderlichen Volumen für 2,0 mg/kg verdünnt in 0,9 % Natriumchlorid verabreicht, in alternierenden Wochen für den Studienarm mit 2,0 mg/kg jede zweite Woche zur Verblindung der Wochen mit der aktiven Substanz. Die Dauer der Infusion betrug ca. 4 Stunden. Das Placebo bestand aus den gleichen Hilfsstoffen, war äußerlich von der aktiven Substanz nicht zu unterscheiden und wurde auf die gleiche Weise hergestellt wie Elosulfase alfa. In Teil 2 kam die Placebolösung nicht zur Anwendung. Die Infusionen wurden in jedem Fall einmal wöchentlich (7 ± 3 Tage) i. v. im Abstand von mindestens 4 Tagen über etwa 4 Stunden verabreicht, zu Beginn mit einer niedrigen Flussrate (3 oder 6 ml/h), mit gradueller Steigerung alle 15 Minuten bis zum Erreichen einer maximalen Flussrate (36/72 ml/h, verdünnt mit 100/250 ml Kochsalzlösung), um das Risiko möglicher Infusionsreaktionen zu minimieren. Vor jeder Infusion Gabe von Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen, bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion oder anderen Risikofaktoren (z. B. Historie allergischer Reaktionen) sedierende Antihistaminika und Prämedikation mit

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
		zusätzlichen Arzneimitteln wie H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Steroiden möglich, Gabe von Antipyretika im Ermessen des Arztes
6	Endpunkte	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium</u> - Bestimmung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/Woche und 2,0 mg/kg jede zweite Woche) bei Patienten mit MPS IVA Sekundäres Zielkriterium - Bestimmung der Langzeitwirkung von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/Woche und 2,0 mg/kg jede zweite Woche) auf Veränderungen biochemischer Entzündungsmarker sowie auf den Knochen- und Knorpelstoffwechsel bei Patienten mit MPS IVA <u>Wirksamkeitsparameter</u> <u>6MWT</u> Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden zwei 6MWTs durchgeführt. Am gleichen Tag wurde nur 1 Test durchgeführt. Die Patienten wurden gebeten, innerhalb von 6 Minuten möglichst weit zu gehen. Gehhilfen waren zulässig, mussten aber während der gesamten Studie verwendet werden. Sie durften in der Studie MOR-005 nicht verwendet werden, wenn sie in der Studie MOR-004 nicht eingesetzt worden waren. Unmittelbar vor Beginn des 6MWT, unmittelbar nach dessen Beendigung und 2 Minuten danach mussten Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung mit dem Pulsoximeter gemessen werden. <u>3MSCT</u> Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden zwei 3MSCTs durchgeführt. Am gleichen Tag wurde nur 1 Test durchgeführt. Die Patienten wurden aufgefordert, 3 Minuten lang eine Treppe mit Geländer, welches zur Unterstützung genutzt werden konnte, hinaufzugehen. Die Anzahl der erklommenen Stufen wurde nach 1, 2 und 3 Minuten festgehalten. Unmittelbar vor Beginn des 3MSCT, unmittelbar nach dessen Beendigung und 2 Minuten danach wurden Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung mit dem Pulsoximeter gemessen. <u>Lungenfunktionsprüfungen</u> Die respiratorischen Funktionen einschließlich forcierte expiratorische Zeit (FET), forciertes expiratorisches Sekundenvolumen (FEV1), forcierte inspiratorische Vitalkapazität (FIVC), forcierte Vitalkapazität (FVC) und maximal erreichbares Atemvolumen (MVV) wurden gemäß den Standards der American Thoracic Society gemessen. Anthropometrische Messungen Zur Bestimmung der Körpergröße (Stehgröße und Größe im Sitzen) wurde eine zweite Messung vorgenommen. Wenn sie von der ersten Messung um mehr als 1 cm abwich, folgte noch eine dritte Messung. - Stehgröße - Länge - Größe im Sitzen - Gewicht Ferner wurde die normalisierte Stehgröße und die Wachstumsrate berechnet.

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
		<u>MPS HAQ</u> Der Gesundheitsfragebogen MPS HAQ war bei Patienten unter 14 Jahren durch die Eltern oder einen Vormund auszufüllen. Um die Variabilität zu minimieren, sollten der Fragebogen bei der Eingangsvisite und weitere Fragebögen stets von der gleichen Person ausgefüllt werden. Der MPS HAQ ist ein aus 52 Fragen bestehendes Instrument zur Bestimmung der Funktions- und Leistungsfähigkeit bei Kindern und Erwachsenen mit MPS. Er entstand ursprünglich zur Auswertung der Eigenständigkeit und der Mobilität von MPS I-Patienten und kommt zurzeit im internationalen MPS I Register zur Anwendung. Zertifizierte Übersetzungen von Fragebögen aus dem Englischen in andere Sprachen wurden nach Bedarf in verschiedenen Regionen bereitgestellt. - Die Punktezahl in der Domäne "Eigenständigkeit" wurde aus den Ergebnissen bei den ersten 27 Fragen berechnet. Dazu gehören Essen/Trinken, Ankleiden, Baden, Körperpflege, Zähneputzen und Toilettengang: $\text{Self-care Domain Score} = \frac{\text{Sum of scores from the first 27 questions}}{27 - \# \text{ of missed questions in these questions}}$ - Die Punktezahl in der Domäne "Mobilität" wurde aus 10 Fragen über Mobilität, Gehen und Treppensteigen berechnet: $\text{Mobility Domain Score} = \frac{\text{Sum of scores from questions 28 through 32, 35 through 39}}{10 - \# \text{ of Missed questions from these 10 questions}}$ - In der Domäne „Unterstützung durch Betreuer“ wurde die Punktezahl als Summe der Antworten auf die Fragen 40 bis 52 ermittelt. Eine höhere Punktezahl in einer dieser Domänen entspricht einer stärkeren Einschränkung der Funktionalität. Die Fragen Nr. 33 und 34 (Verwendung eines Rollstuhls und von Gehhilfen) werden zwar auch als mobilitätsbezogen betrachtet, kommen jedoch bei der Berechnung der Punktezahl in der Domäne „Mobilität“ nicht zur Anwendung. <u>Sicherheitsparameter</u> Die Bestimmung der Sicherheit in dieser Studie beruht auf der Auswertung von UE, Begleitmedikationen, klinische Laborprüfungen, Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule, EKG, Echokardiogrammen, Messungen der Vitalkapazität, körperlichen Untersuchungen und Immunogenitätstests. <u>Datenerhebungszeiten</u> Die Studie besteht aus 2 Teilen: - Teil 1: Randomisiert und doppelblind bis zur Bestimmung der optimalen Elosulfase alfa-Dosis auf Grundlage der finalen primären Wirksamkeitsanalyse aus MOR-004 - Teil 2: offene Behandlung mit Elosulfase alfa mit einer einheitlichen optimalen Dosis

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation																																																																																																																																																																																																		
		In Teil 1 unterzogen sich die Patienten alle 12 Wochen Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfungen einschließlich Keratansulfat und Kreatinin im Urin, körperlichen Untersuchungen, klinischen Laborprüfungen, Immunogenitätstests und gegebenenfalls Schwangerschaftstests. Der 6MWT und der 3MSCT wurden in den Wochen 12 und 24 durchgeführt und danach alle 24 Wochen. Ferner wurden anthropometrische Parameter gemessen und Atmungsfunktionsprüfungen durchgeführt. Der MPS HAQ wurde ausgefüllt, und alle 24 Wochen wurden Blutproben zur Bestimmung exploratorischer Biomarker genommen. Der Patient Impression Questionnaire musste zur Beurteilung der gefühlten Einschränkung und einer Besserung von den Patienten eine Stunde (± 15 Minuten) nach dem zweiten 3MSCT bei der Eingangsvisite und in Woche 24 ausgefüllt werden. In Teil 2 wurden alle 24 Wochen Wirksamkeits- und Sicherheitsprüfungen einschließlich Keratansulfat und Kreatinin im Urin, körperliche Untersuchungen, klinische Laborprüfungen, Immunogenitätstests und gegebenenfalls Schwangerschaftstests durchgeführt. Der MPS HAQ wurde ausgefüllt, anthropometrische Parameter wurden gemessen und alle 24 Wochen wurden Blutproben zur Bestimmung exploratorischer Biomarker genommen. Prüfungen der respiratorischen Funktion, EKG, ECHO, 6MWT und 3MSCT wurden im Verlauf des zweiten Teils der Studie alle 48 Wochen durchgeführt. In ausgewählten Prüfzentren wurden alle 24 Wochen audiometrische Prüfungen vorgenommen. Alle 72 Wochen (etwa alle 18 Monate) wurden Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule, Lendenwirbelsäule und – bei Patienten im Alter von ≤20 Jahren – der unteren Extremitäten gemacht. Die Vitalzeichen wurden unmittelbar vor, während und unmittelbar nach jeder Infusion des Prüfpräparats gemessen. Zur Gewährleistung einer geeigneten Dosierung wurde das Gewicht der Patienten alle 4 Wochen bestimmt. Im gesamten Verlauf der Studie wurden UE und Veränderungen der Begleitmedikation festgehalten.																																																																																																																																																																																																		
Tabelle 9.5.1.1: Zeitlicher Ablauf																																																																																																																																																																																																				
		<table><tr><th></th><th></th><th colspan="5">Teil 1: Verblindete Behandlungsphase^a</th><th colspan="5">Teil 2: Offene Behandlungsphase</th><th rowspan="2">Untersuchung Studienabbr</th></tr><tr><th>Beurteilung und Ereignisse^c</th><th>Base- line^d</th><th>Woche 0 und wöchentlich</th><th>Alle 4 Wochen</th><th>Woche 12</th><th>Alle 12 Wochen (nach Wo. 12)</th><th>Alle 24 Wochen</th><th>Wöchentl. oder 14tägig^e</th><th>Alle 4 Wo.</th><th>Alle 24 Wo.</th><th>Alle 48 Wo..</th><th>Alle 72 Wo..</th></tr><tr><td>Einstverständniserklärung</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Prüfung Einschluss-/ Ausschlusskriterien</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Weiterhin unerwünschte Ereignisse (wie in MOR-004)</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Vitalzeichen^f</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Körpergewicht (Vorbereitung des Studienpräparats)</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Körperliche Untersuchung^g</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Audiometrische Untersuchung^h</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Anthropometrische Messungenⁱ</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>6-Minuten-Gehtest (6MWT)^j</td><td>X</td><td></td><td></td><td>XX</td><td></td><td>XX</td><td></td><td></td><td></td><td>XX</td><td></td><td>XX</td></tr><tr><td>3-Minuten-Treppensteigen- Test (3MSCT)^j</td><td>X</td><td></td><td></td><td>XX</td><td></td><td>XX</td><td></td><td></td><td></td><td>XX</td><td></td><td>XX</td></tr><tr><td>Lungenfunktionsprüfungen</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>Elektrokardiogramm^k</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr><tr><td>Echokardiogramm^l</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr></table>			Teil 1: Verblindete Behandlungsphase ^a					Teil 2: Offene Behandlungsphase					Untersuchung Studienabbr	Beurteilung und Ereignisse ^c	Base- line ^d	Woche 0 und wöchentlich	Alle 4 Wochen	Woche 12	Alle 12 Wochen (nach Wo. 12)	Alle 24 Wochen	Wöchentl. oder 14tägig ^e	Alle 4 Wo.	Alle 24 Wo.	Alle 48 Wo..	Alle 72 Wo..	Einstverständniserklärung	X												Prüfung Einschluss-/ Ausschlusskriterien	X												Weiterhin unerwünschte Ereignisse (wie in MOR-004)	X												Vitalzeichen ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Körpergewicht (Vorbereitung des Studienpräparats)	X		X	X	X	X		X	X	X	X		Körperliche Untersuchung ^g	X			X	X	X			X	X	X	X	Audiometrische Untersuchung ^h	X					X			X	X	X		Anthropometrische Messungen ⁱ	X					X			X	X	X	X	6-Minuten-Gehtest (6MWT) ^j	X			XX		XX				XX		XX	3-Minuten-Treppensteigen- Test (3MSCT) ^j	X			XX		XX				XX		XX	Lungenfunktionsprüfungen	X					X				X		X	Elektrokardiogramm ^k	X									X		X	Echokardiogramm ^l	X									X		X
		Teil 1: Verblindete Behandlungsphase ^a					Teil 2: Offene Behandlungsphase					Untersuchung Studienabbr																																																																																																																																																																																								
Beurteilung und Ereignisse ^c	Base- line ^d	Woche 0 und wöchentlich	Alle 4 Wochen	Woche 12	Alle 12 Wochen (nach Wo. 12)	Alle 24 Wochen	Wöchentl. oder 14tägig ^e	Alle 4 Wo.	Alle 24 Wo.	Alle 48 Wo..	Alle 72 Wo..																																																																																																																																																																																									
Einstverständniserklärung	X																																																																																																																																																																																																			
Prüfung Einschluss-/ Ausschlusskriterien	X																																																																																																																																																																																																			
Weiterhin unerwünschte Ereignisse (wie in MOR-004)	X																																																																																																																																																																																																			
Vitalzeichen ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																								
Körpergewicht (Vorbereitung des Studienpräparats)	X		X	X	X	X		X	X	X	X																																																																																																																																																																																									
Körperliche Untersuchung ^g	X			X	X	X			X	X	X	X																																																																																																																																																																																								
Audiometrische Untersuchung ^h	X					X			X	X	X																																																																																																																																																																																									
Anthropometrische Messungen ⁱ	X					X			X	X	X	X																																																																																																																																																																																								
6-Minuten-Gehtest (6MWT) ^j	X			XX		XX				XX		XX																																																																																																																																																																																								
3-Minuten-Treppensteigen- Test (3MSCT) ^j	X			XX		XX				XX		XX																																																																																																																																																																																								
Lungenfunktionsprüfungen	X					X				X		X																																																																																																																																																																																								
Elektrokardiogramm ^k	X									X		X																																																																																																																																																																																								
Echokardiogramm ^l	X									X		X																																																																																																																																																																																								

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation																																																																																																																																																					
		Röntgenbild der Halswirbelsäule (Flexion/Extension) ^j	X									X	X																																																																																																																																										
		Röntgenbild der Lendenwirbelsäule und der unteren Extremitäten ^j	X									X	X																																																																																																																																										
		MPS-Gesundheitsfragebogen	X					X			X	X	X	X																																																																																																																																									
		Patient Impression Questionnaire ^h	X					X																																																																																																																																															
		Klinische Labortests ^g	X			X	X	X			X	X	X	X																																																																																																																																									
		<table><tr><td></td><td></td><td colspan="5">Teil 1: Verblindete Behandlungsphase^a</td><td colspan="5">Teil 2: Offene Behandlungsphase</td><td rowspan="2">Untersuchung Studienabbr</td></tr><tr><td>Beurteilung und Ereignisse^e</td><td>Baseline^d</td><td>Woche 0 und wöchentlich</td><td>Alle 4 Wochen</td><td>Woche 12</td><td>Alle 12 Wochen (nach Wo. 12)</td><td>Alle 24 Wochen</td><td>Wöchentl. oder 14tägig^e</td><td>Alle 4 Wo.</td><td>Alle 24 Wo.</td><td>Alle 48 Wo.</td><td>Alle 72 Wo.</td></tr><tr><td>Keratansulfat und Kreatinin im Urin^a</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Entzündungsmarker im Blut</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Biochemische Marker des Knochen- und Knorpelstoffwechsels im Blut</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Schwangerschaftstest (Urin)^f</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Immunogenitätstest^g</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Auswertung unerwünschter Ereignisse^{e,i,j}</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Begleitmedikamente</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>Verabreichung der Prüfsubstanz^{e,g}</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr></table>															Teil 1: Verblindete Behandlungsphase ^a					Teil 2: Offene Behandlungsphase					Untersuchung Studienabbr	Beurteilung und Ereignisse ^e	Baseline ^d	Woche 0 und wöchentlich	Alle 4 Wochen	Woche 12	Alle 12 Wochen (nach Wo. 12)	Alle 24 Wochen	Wöchentl. oder 14tägig ^e	Alle 4 Wo.	Alle 24 Wo.	Alle 48 Wo.	Alle 72 Wo.	Keratansulfat und Kreatinin im Urin ^a	X			X	X	X			X	X	X	X		Entzündungsmarker im Blut	X					X			X	X	X	X		Biochemische Marker des Knochen- und Knorpelstoffwechsels im Blut	X					X			X	X	X	X		Schwangerschaftstest (Urin) ^f	X			X	X	X			X	X	X	X		Immunogenitätstest ^g	X			X	X	X			X	X	X	X		Auswertung unerwünschter Ereignisse ^{e,i,j}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Begleitmedikamente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Verabreichung der Prüfsubstanz ^{e,g}		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
		Teil 1: Verblindete Behandlungsphase ^a					Teil 2: Offene Behandlungsphase					Untersuchung Studienabbr																																																																																																																																											
Beurteilung und Ereignisse ^e	Baseline ^d	Woche 0 und wöchentlich	Alle 4 Wochen	Woche 12	Alle 12 Wochen (nach Wo. 12)	Alle 24 Wochen	Wöchentl. oder 14tägig ^e	Alle 4 Wo.	Alle 24 Wo.	Alle 48 Wo.	Alle 72 Wo.																																																																																																																																												
Keratansulfat und Kreatinin im Urin ^a	X			X	X	X			X	X	X	X																																																																																																																																											
Entzündungsmarker im Blut	X					X			X	X	X	X																																																																																																																																											
Biochemische Marker des Knochen- und Knorpelstoffwechsels im Blut	X					X			X	X	X	X																																																																																																																																											
Schwangerschaftstest (Urin) ^f	X			X	X	X			X	X	X	X																																																																																																																																											
Immunogenitätstest ^g	X			X	X	X			X	X	X	X																																																																																																																																											
Auswertung unerwünschter Ereignisse ^{e,i,j}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																										
Begleitmedikamente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																										
Verabreichung der Prüfsubstanz ^{e,g}		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																											
^a Den Patienten und dem Personal der Prüfzentren war die Gruppenzuteilung nicht bekannt. ^b Nach Festlegung der Dosierung für Teil 2 aufgrund der Ergebnisse von MOR-004 wurde die Verblindung der Patienten und des Personals der Prüfzentren aufgehoben und alle Patienten begannen die Behandlung mit 2,0 mg/kg/Woche. ^c Für die Untersuchungen war ein Fenster von ± 3 Tagen vorgesehen. Sofern nicht anders angegeben, können die alle 12, 24 und 48 Wochen durchgeführten Auswertungen bis zu 5 Tagen vor Infusion des Prüfpräparats vorgenommen werden. Gegenstand weiterer Beurteilungen waren Gesundheitszustand und Entwicklungsstand der Patienten. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Auswertungen vor der Infusion des Prüfpräparats vorgenommen. ^d Vor Durchführung studienspezifischer Aktivitäten wurde eine Einverständniserklärung eingeholt (bei der letzten Untersuchung der vorausgehenden Studie nicht durchgeführte Auswertungen). Die Auswertungen bei der letzten Untersuchung in der Studie MOR-004 dienten als Baseline für MOR-005. Sofern nicht anders angegeben, erfolgten die Baseline-Auswertungen für MOR-005 innerhalb von 10 Tagen vor der Infusion in Woche 0 dieser Studie. Die erste Untersuchung in MOR-005 erfolgte am gleichen Tag wie die letzte Untersuchung in MOR-004. ^e In Teil 2 erhielten alle Patienten 2,0 mg/kg/Woche. ^f Am Tag der Infusion wurden die Vitalzeichen zu den folgenden Zeitpunkten gemessen: Nach einer 5minütigen Ruhepause unmittelbar (< 30 min) vor Beginn der Infusion, unmittelbar vor jeder Veränderung der Infusionsrate bis zum Erreichen der maximalen Infusionsrate, stündlich einmal während der Infusion, unmittelbar (< 30 min) nach dem Ende der Infusion und mindestens 60 Minuten (+ 15 Minuten) nach der Infusion. ^g Zur körperlichen Untersuchung gehörte eine neurologische Untersuchung. Ferner wurde festgestellt, ob der Patient an einer Hornhautrötung litt. ^h In ausgewählten Prüfzentren fanden audiometrische Untersuchungen statt. ⁱ Bei den anthropometrischen Messungen wurden Stehgröße, Länge, Größe im Sitzen und Gewicht bestimmt. Bei jeder Bestimmung der Größe wurde eine zweite Messung vorgenommen und bei einem Unterschied > 1 cm zwischen den beiden Messungen folgte noch eine dritte Bestimmung. ^j Am gleichen Tag wurde nur 1 Test durchgeführt. Der 6MWT wurde vor dem 3MSCT und nicht am gleichen Tag durchgeführt. Die 6 MWTs und 3 MSCTs wurden in den 5 Tagen vor Infusion des Prüfpräparats in folgender Reihenfolge vorgenommen: 6MWT, 3MSCT, 6 MWT, 3MSCT. Die Baseline-Belastungstests wurden innerhalb von 8 Tagen vor der Infusion in Woche 0 durchgeführt. Der Zeitplan für die Auswertung der Belastbarkeit in MOR-004 (Woche 24) hatte Vorrang gegenüber der Ansetzung von Belastungstests in MOR-005 (MOR-005-Baseline). In Teil 1 erfolgten diese Bestimmungen bei den Untersuchungen in den Wochen 12 und 24, danach alle 24 Wochen. In Teil 2 wurden sie alle 48 Wochen durchgeführt. Um Schwierigkeiten																																																																																																																																																							

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
		bei der Zeitplanung für Woche 12 zu vermeiden, wurden 3 MSCTs innerhalb von 5 Tagen vor den Infusionen in Woche 11 oder Woche 13 durchgeführt. Für die Untersuchung in Woche 24 wurden 3MSCTs innerhalb von 5 Tagen vor der Infusion in Woche 23 vorgenommen. Alle 24 Wochen (in Teil 1) bzw. alle 48 Wochen (in Teil 2) wurden die 6 MWTs und 3MSCTs innerhalb von 5 Tagen vor der Infusion in den angesetzten Untersuchungswochen in der vorausgehenden oder darauffolgenden Woche vorgenommen (z. B. für die Untersuchungen in Woche 48 erfolgten die Belastungstests innerhalb von 5 Tagen vor der Infusion in Woche 47, 48 oder 49). ^k Die Daten aus dem innerhalb von 3 Monaten vor der Rekrutierung aufgezeichneten EKG und Echokardiogramm wurden möglicherweise für das Baseline-EKG und Baseline-ECHO verwendet, sofern die erforderlichen Datenfelder verfügbar waren. ^l Wenn in der Studie MOR-004 Röntgenbilder der HWS, LWS und der unteren Extremitäten aufgezeichnet wurden, wurden jeweils 72 Wochen nach den vorherigen Aufnahmen erneut Röntgenbilder angefertigt. Wenn in der Studie MOR-004 und in den letzten 72 Wochen keine Röntgenbilder der HWS, LWS und der unteren Extremitäten aufgezeichnet wurden, wurden Röntgenbilder zu Beginn der Studie MOR-005 und danach alle 72 Wochen angefertigt. Bei der Abschlussvisite oder bei der Visite nach vorzeitiger Beendigung der Studie wurden Röntgenbilder der HWS, LWS und der unteren Extremitäten aufgezeichnet, wenn die vorausgehenden Aufnahmen über 72 Wochen vor diesen Zeitpunkten gemacht worden waren. Röntgenbilder der unteren Extremitäten wurden nur bei Patienten im Alter von ≤ 20 Jahren angefertigt. ^m Der Patient Impression Questionnaire war bei Baseline und nur in Woche 24 innerhalb einer Stunde (± 15 min) nach dem zweiten MSCT (in Teil 1) auszufüllen. ⁿ Die klinischen Labortests umfassten Hämatologie, Chemie und Harnanalyse. Die Proben wurden vor Verabreichung des Prüfpräparats genommen. ^o Die Proben wurden dem ersten Morgenurin entnommen. ^p Nur bei Patientinnen im gebärfähigen Alter. In unklaren Situationen wurden weitere Schwangerschaftstests durchgeführt. Bei einem positiven oder fraglichen Ergebnis des Urintests wurde ein Bluttest durchgeführt. ^q Vor den Infusionen des Prüfpräparats wurden Blutproben zur Bestimmung der Immunogenität genommen. Dabei wurde auf spezifische Gesamtantikörper (TAbs) gegen BMN 110, neutralisierende Antikörper (NAb), Immunglobulin G (IgG), Immunglobulin E (IgE), Immunglobulin M (IgM) und Gesamt-IgE geprüft. Auf Gesamt-IgE wurde bei allen Patienten nur zu Beginn der Studie geprüft. Im Falle eines negativen Befunds für TAb, entfiel bei dieser Probe die Bestimmung von NAb, IgG und IgM. ^r Bei der Eingangsvisite der Studie MOR-005 wurden UE ab Beginn der Infusion festgehalten. In MOR-004 aufgetretene und weiterhin bestehende UE wurden zu Beginn von MOR-005 aufgezeichnet. SUE wurden ab der ersten Infusion des Prüfpräparats und nach der letzten Visite noch 30 Tage lang aufgezeichnet. In MOR-005 wurden SUE jedoch nur nach Unterzeichnung einer Einverständniserklärung und nach Auftreten des SUE vor der ersten Verabreichung des Prüfpräparats, aber 30 Tage NACH Teilnahme an MOR-004 berichtet. ^s Bei Patienten mit einem möglicherweise in Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehenden SUE oder mit einem anderen, aus der Sicht des Prüfarztes bedrohlichen UE wurden weitere Blutproben entnommen und auf PK, Immunogenität oder andere sicherheitsrelevante Werte geprüft. ^t Das Prüfzentrum musste nach der Infusion 48 Stunden lang in telefonischem Kontakt mit dem Patienten bleiben, um seinen Gesundheitszustand zu überwachen. ^u Patienten, bei denen eine schwerwiegende Infusionsreaktion oder eine Infusionsreaktion auftrat, die eine Unterbrechung oder Beendigung der Infusion erforderlich machte, wurden weitere Blutproben entnommen und folgende Tests durchgeführt: Komplementkomponente 4, Serumtryptase, Gesamt-IgE und substanzspezifisches IgE. Proben für die Prüfung auf Komplementkomponente 4, Serumtryptase und Gesamt IgE wurden kurz nach Unterbrechung oder Beendigung der Infusion genommen. Da rekombinante humane N-Acetylgalactosamin-6-sulfatase (rhGALNS) diese Tests beeinträchtigt, wurde eine Probe für substanzspezifische IgE erst 6 - 8 Stunden nach der Infusion genommen. Die Probe wurde bevorzugt am Tag nach der Infusionsreaktion genommen, was aber nicht immer durchführbar war. Im Falle einer positiven Probe wurde das verbleibende Serum für eine weitere Bestimmung der substanzspezifischen IgE verwendet. ^v Die Infusionen des Prüfpräparats wurden wöchentlich (alle 7 ± 3 Tage) verabreicht, mit einem Intervall von mindestens 3 aufeinanderfolgenden Kalendertagen. ^w Die erste Verabreichung des Studienpräparats im Rahmen dieses Protokolls (MOR-005, Woche 0) erfolgte zu Baseline (Abschlussvisite [Woche 24] von MOR-004) ± 3 Tage.

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
		<u>Schulung der Prüfarzte</u> Der für die Belastungsproben (6MWT und 3MSCT) zuständige Ärztetab unterzog sich bei MOR-004 einem Zertifizierungs- und Schulungsprogramm, das aus einem ersten Prüfarztetreffen und aus mindestens 2 lokalen Schulungsveranstaltungen bestand. Die Prüfbzentren und das zuständige Personal wurden im Rahmen dieses Programms zertifiziert. In den meisten Zentren wurde das Programm noch vor der Aufnahme des ersten Patienten durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zur Ermittlung der subjektiven Wahrnehmung des Patienten bezüglich seiner Einschränkung oder Besserung als exploratorisches Ziel wurde in Teil 1 bei der Eingangsvsiste und bei der Untersuchung in Woche 24 eine Stunde (± 15 Minuten) nach dem zweiten 3MSCT ein Patient Impression Questionnaire (PIQ) ausgefüllt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl in dieser Studie beruht auf den Patienten, die in MOR-004 aufgenommen wurden und die Studie abgeschlossen haben. Es handelte sich um 175 Patienten. In der Studie MOR-004 liegt der Fallzahl die Annahme zugrunde, dass im 6MWT die Standardabweichung der Gehstrecke 65 m beträgt, bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. Wir gingen davon aus, dass ca. 162 Patienten (54 in jeder Gruppe) genügen müssten, um im 6 MWT bei der mittleren Gehstrecke einen Unterschied von 40 m nachweisen zu können (Power >90 %). Zur Anpassung der Multiplizität wurde das Hochberg-Verfahren verwendet. Im Vergleich zur SD einer ähnlichen Population in einer früheren Studie (45 - 61 m in den Wochen 24 - 48) wurde eine SD von 65 m als konservativ betrachtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formelle Zwischenanalyse war nicht geplant. Eine unverblindete Analyse der Studie MOR-005 für eine Kurzfassung des CSR sollte durchgeführt werden, wenn der letzte Patient MOR-004 abgeschlossen hat. Die Kurzfassung des CSR war Teil des Zulassungsantrags für Elosulfase alfa und enthielt zusammenfassende Angaben zur Sicherheit und eine Zusammenfassung ausgewählter Wirksamkeitsendpunkte wie 6MWT, 3MSCT, normalisierter KS-Gehalt des Urins, RFTs und anthropometrische Endpunkte bis zum 4. 1. 2013. Zur Aktualisierung der Wirksamkeitsanalysen in den eingereichten Unterlagen wurde am 13. 9. 2013 eine zweite Analyse durchgeführt. Zur Veröffentlichung wurde eine weitere Analyse durchgeführt, nachdem alle Patienten die 120-wöchige Behandlung abgeschlossen hatten (MOR-005 und MOR-005 mit Nachbeobachtung) (17. 10. 2016). Ein unabhängiges Statistikzentrum führte etwa alle 4 Monate Analysen durch, die einem unabhängigen Datenüberwachungskomitee (DMC) zugeleitet wurden. Der Umfang der Analysen wurde in einem DMC-Dokument dargestellt. Das DMC hatte Zugriff auf die Zuordnung der einzelnen Patienten zu den verschiedenen Gruppen. Um ein mögliches Bias bei der Durchführung der Studie zu minimieren, hatten das ISC und die Mitglieder des DMC keinen direkten Kontakt mit dem Personal des Studienzentrums oder den Patienten. Entsprechend der Satzung des DMC, wurden BioMarin wichtige Sicherheitsprobleme und Empfehlungen zur Veränderung oder zum Abschluss der Studie aufgrund der Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter mitgeteilt. Protokolle aller Sitzungen wurden vom DMC während der gesamten Studiendauer aufbewahrt und von BioMarin nach Abschluss der Studie archiviert. Weitere Angaben zu diesem Thema sind der DMC-Satzung zu entnehmen.

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
		Kriterien für den Studienabbruch Der Prüfarzt oder BioMarin kann Patienten nach eigenem Ermessen von der Studie oder der Behandlung ausschließen. Gründe für einen Ausschluss aus der Studie oder der Behandlung sind unter anderem: • Schwerwiegendes oder inakzeptables UE • Klinisch signifikante Anomalie von Laborwerten • Patient benötigt Arzneimittel oder medizinische Maßnahmen, die laut Protokoll nicht erlaubt sind • Patient hält sich nicht an die im Protokoll aufgeführten Anforderungen der Studie • Patient wurde versehentlich in die Studie aufgenommen und erfüllt die Einschlusskriterien nicht • Patient wird bei der Nachbeobachtung aus den Augen verloren • Patientin wird schwanger Im Falle eines Studienabbruchs sollte der Patient gefragt werden, ob er einer Teilnahme an der Auswertung der Studie für die verbleibende Studiendauer zustimmt, vorausgesetzt dass diese Teilnahme nach dem Urteil des Prüfarztes keine schädliche Wirkung auf die Gesundheit, Sicherheit oder das Wohlbefinden des Patienten hat. Der Prüfarzt muss jeden Patienten aus der Studie nehmen, der dies wünscht. Nach Möglichkeit sollten die für den ETV aufgeführten Tests und Bestimmungen durchgeführt werden. Vor dem vorzeitigen Ausschluss eines Patienten aus der Studie muss sich der Prüfarzt mit dem Medical Monitor von BioMarin in Verbindung setzen. BioMarin behält sich das Recht vor, die Studie aus klinischen oder administrativen Gründen abubrechen und einen Prüfarzt oder ein Prüfzentrum wegen einer geringen Fallzahl oder wegen Noncompliance von einer weiteren Teilnahme auszuschließen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Randomisierungsmethode	IWRS oder IVRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten, welche die Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllen und vorher in der Studie MOR-004 mit 2,0 mg/kg/Woche oder 2,0 mg/kg jede zweite Woche Elosulfase alfa behandelt wurden, erhalten bei Aufnahme in MOR-005 die gleiche Dosis. Patienten, die in MOR-004 zur Placebogruppe randomisiert wurden, werden 1:1 zu 2,0 mg/kg/Woche oder 2,0 mg/kg jede zweite Woche umrandomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das Randomisierungsschema wurde durch einen unabhängigen Drittanbieter erstellt, so dass die Patienten, die Prüfarzte, das klinische Studienpersonal und die Mitarbeiter des Sponsors verblindet waren.

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wurde durch unabhängige Dritte erstellt, und die Patienten wurden den Behandlungen innerhalb der Studienzentren entsprechend dem Randomisierungsschema zugeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet? Wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Teil 1 der Studie war doppelblind und die Patienten, Prüfarzte, das Personal der Prüfsentren und BioMarin hatten keine Kenntnis von der Gruppenzuordnung. Elosulfase alfa und das Placebo waren äußerlich nicht zu unterscheiden. Das Placebo enthielt die auch in der Formulierung von Elosulfase alfa verwendeten Hilfsstoffe. Das Studienpräparat war durch eine Studiennummer und eine einmalige Identifikationsnummer gekennzeichnet. Im Falle eines schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen UEs, bei dem die Behandlung bei bekannter Gruppenzuordnung ermittelt oder signifikant verändert worden wäre, konnte die Verblindung des Prüfarztes auf dessen Verlangen unverzüglich aufgehoben werden, was in der Studie allerdings nicht vorkam. Nach Aufhebung der Verblindung für die finale primäre Wirksamkeitsanalyse der Studie MOR-004 wurde BioMarin bezüglich der Gruppenzuteilung in MOR-005 entblindet. Die Patienten, Prüfarzte und das Personal des Prüfzentrums hatten weiterhin keine Kenntnis der Gruppenzuteilung, bis die optimale Elosulfase alfa-Dosis festgelegt worden war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zu den Wirksamkeitskriterien gehörten Ausdauer Tests (6MWT und 3MSCT), die auf Kreatinin normalisierte KS-Konzentration im Urin, RFT, anthropometrische Messungen, MPS HAQ sowie Röntgenbilder der Lendenwirbelsäule und der unteren Extremitäten. 6MWT, 3MSCT, normalisierte KS-Konzentration im Urin, Prüfung der respiratorischen Funktion In der Hauptstudie MOR-004 wurden bei der ITT-Population im Rahmen der primären Analyse mehrmalige ANCOVA-Messungen der in Woche 24 beobachteten Veränderungen gegenüber Baseline durchgeführt. Diese Veränderungen wurden im Studienbericht angegeben. Da alle Patienten in Teil 2 der Studie MOR-005 lange Zeit 2,0 mg/kg/Woche erhielten, wurden für diesen Abschlussbericht keine statistischen Prüfungen vorgenommen. Die Daten wurden nach randomisierten Gruppen und nach Untersuchungen

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
		zusammengefasst. Ebenso wurde mit allen nach Untersuchungen gepoolten randomisierten Gruppen verfahren. Veränderungen und prozentuale Veränderungen gegenüber Baseline wurden deskriptiv nach Untersuchung und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Als Baseline wurde der Behandlungsbeginn in Studie MOR-004 festgelegt. Beispiele für Mittelwerte der Veränderungen gegenüber Baseline und ihre Standardfehler nach Behandlung bei protokollgemäßen Untersuchungen werden für alle Behandlungsgruppen in Form von Liniendiagrammen dargestellt. Anthropometrische Messungen In der Hauptstudie MOR-004 wurden als primäre Analyse in der ITT-Population mehrmalige ANCOVA-Messungen der Veränderungen der Wachstumsrate gegenüber Baseline vorgenommen. Diese Analyse beschränkte sich auf männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren. Die geschätzten Mittelwerte der kleinsten Quadrate und die Konfidenzintervalle für die Behandlungsgruppen bei den einzelnen protokollgemäßen Untersuchungen wurden in Tabellenform dargestellt. In Teil 1 und 2 der Studie MOR-005 werden deskriptive Statistiken aller anthropometrischen Messungen (Stehgröße, Länge, Größe im Sitzen, Gewicht, normalisierte Stehgröße, Wachstumsrate) bei den protokollgemäßen Untersuchungen angeboten.
12b	Weitere 'Analysen, z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Supportive Analyse Zur Durchführung der Sensitivitätsanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die MPP-Population herangezogen. Subgruppenanalysen Im Protokoll der Studie MOR-005 waren keine Subgruppenanalysen vorgesehen.
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (einschließlich Flow Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-18
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) die geplante Behandlung/Intervention wirklich erhalten haben, c) in der Analyse des primären	PBO-QOW a) 29 (100%), b) 29 (100%), c)¹ 20 (69%) PBO-QW a) 29 (100%), b) 29 (100%), c)¹ 19 (65,5%) QOW-QOW a) 59 (100%), b) 59 (100%), c)¹ 42 (71,2%) QW-QW a) 56 (100%), b) 56 (100%), c)¹ 43 (76,8%) Gesamt a) 173 (100%), b) 173 (100%), c)¹ 124 (71,7%)

Item ^a	Charakteristika	Studieninformation
	Zielkriteriums berücksichtigt wurden ¹ (MPP-Analyse)	
13b	Bei jeder Gruppe: Beschreibung von aus den Augen verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung, mit Angabe von Gründen	PBO-QOW: 1 (3,4%): Abbruch durch den Patienten PBO-QW: 1 (3,4%): Bei der Nachbeobachtung aus den Augen verloren QOW-QOW: 4 (6,8%): Abbruch durch den Patienten, 3 (5,1%) unerwünschtes Ereignis, 1 (1,7%) bei der Nachbeobachtung aus den Augen verloren, 1 (1,7%) andere Gründe QW-QW 2 (3,6%) Abbruch durch den Patienten, 1 (1,8%) unerwünschtes Ereignis Gesamt 7 (4,0%) Abbruch durch den Patienten, 4 (2,3%) unerwünschtes Ereignis, 2 (1,2%) bei der Nachbeobachtung aus den Augen verloren, 1 (0,6%) andere Gründe
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Rekrutierung der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 12. 7. 2011 und dem 16. 6. 2016 durchgeführt.
14b	Nähere Angaben zum Grund für den Abschluss oder die Beendigung der Studie	Die Studie wurde wie geplant beendet.
^a Gemäß CONSORT 2010. Abkürzungen: 3MST = 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; ARRB: unabhängiger Prüfungsausschuss für allergische Reaktionen ; CSR = klinischer Studienbericht; DMC = Datenüberwachungskomitee; EKG = Elektrokardiogramm; ETV = Untersuchung bei Studienabbruch; FET = Forcierte expiratorische Zeit; FIVC = Forcierte inspiratorische Vitalkapazität; FVC = Forcierte Vitalkapazität; FEV1 = Forciertes expiratorisches Sekundenvolumen; GALNS = N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase; ITT = Intention-to-treat; i.v. = intravenös; IVRS = Sprachdialogsystem; IWRS = Web-basiertes Sprachdialogsystem; KS = Keratansulfat; MPP = Modified per protocol; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; MPS = Mucopolysaccharidose; MVV = maximal erreichbares Atemvolumen; PBO = Placebo; PIQ = Patient Impression Questionnaire; QOW = jede zweite Woche; QW = pro Woche; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SAP = statistischer Analysenplan; UE = unerwünschtes Ereignis; v = Version		

Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie MOR-001 war es, die Ausdauer und die Atmungsfunktion bei MPS IVA-Patienten zu quantifizieren und das Spektrum der Symptome und biochemischen Anomalien bei MPS IVA im Laufe der Zeit besser zu charakterisieren [47].
Methoden		
4	Studiendesign	Die Studie MOR-001 ist eine multizentrische, multinationale, longitudinale Studie zur klinischen Bewertung von Patienten mit Mukopolysaccharidose IVA (Morquio-Syndrom) [47]. Ursprünglich handelte es sich bei MOR-001 um eine Querschnittsstudie mit einer einzigen Visite bei MPS IVA-Patienten ohne Einschränkungen hinsichtlich Alter und Schweregrad der Symptome, in die der erste Patient 2008 aufgenommen wurde [8]. Um genauere Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf von MPS IVA zu gewinnen, wurde die Studie MOR-001 mit Amendment 2 vom 22. September 2009 [47] zur Längsschnittstudie erweitert und 2011 als solche an allen Zentren genehmigt [8].
5	Setting	Die Studie MOR-001 fand an insgesamt an 15 Zentren in 10 verschiedenen Ländern (UK, USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Kanada, Mexiko, Taiwan, Argentinien, Brasilien) statt [157]. Der erste Patient wurde im Jahr 2008 eingeschlossen [25]. Ab Amendment 2 (Umwandlung zur longitudinalen Studie) war geplant, dass die Patienten bis zu 10 Jahre lang in der Studie blieben, es sei denn, ein Patient wurde in eine interventionelle klinische Prüfung aufgenommen oder die Studie wird aus klinischen oder formalen Gründen beendet [47]. Die Studie wurde im Juli 2014 vorzeitig abgebrochen [157], da mit der Marktzulassung Elosulfase alfa nun kommerziell zur Verfügung stand und das MARS Register neu initiiert wurde. Die Visiten fanden jährlich (± 3 Monate) statt und bei jeder Visite wurde die Anamnese erhoben, klinische Bewertungen durchgeführt und der Keratansulfat-Spiegel im Urin bestimmt. Der 6MWT, 3MSCT und die respiratorischen Funktionstests wurden entsprechend veröffentlichten Richtlinien ausgeführt [47]. Da es sich bei der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf um eine Beobachtungsstudie handelte, war der genaue Zeitpunkt der Nachbeobachtungsvisiten unterschiedlich. Die Zeitfenster für die Visiten lagen zwischen Tag 270 und 609 für die Bewertung in Jahr 1 bzw. Tag 610 bis 944 im 2. Jahr [25]. Tatsächlich fanden die Visiten im Schnitt (SD) in Jahr 1 an Tag 446 (74) und in Jahr 2 an Tag 749 statt, oder nach etwa 64 bzw. 107 Wochen [25].
6	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Schriftliche, unterzeichnete Einverständniserklärung des Patienten (oder ihrer gesetzlich bevollmächtigten Vertreter) nach Aufklärung, nachdem die Art der Studie erklärt wurde und vor jeglichen forschungsbezogenen Verfahren; Patienten, die die länderspezifischen und lokalen Altersanforderungen für eine Einwilligung nach Aufklärung nicht erfüllen, müssen willens und in der Lage sein, eine schriftliche Einwilligung zu geben,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nachdem die Art der Studie erklärt wurde und vor jeglichen forschungsbezogenen Verfahren • Patienten mit Bestätigung der Diagnose MPS IVA entweder durch einen molekulargenetischen Test oder durch eine dokumentierte reduzierte GALNS-Aktivität im Vergleich zum Normalbereich des Labors für die Enzymaktivität der GALNS • Willen und Fähigkeit, die Studienprozeduren durchzuführen <u>Ausschlusskriterien:</u> • Verwendung von interventionellen Präparaten und Medizingeräten im Rahmen anderer klinischer Studien ≤ 30 Tage vor Screening • Vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantation • Begleiterkrankungen bzw. Zustände, welche die Studienteilnahme beeinträchtigen oder ein Sicherheitsrisiko darstellen würden <u>Phase 3-matched Subjects:</u> In Studie MOR-001 wurde zudem eine Studien Population analysiert, die den Einschlusskriterien der Studie MOR-004/005 entsprechen [25]: • Alter zu Baseline ≥ 5 Jahre • 6MWT zu Baseline ≥ 30 m und ≤ 325 m Anmerkung: Die Population „Phase-3-matched Subjects“ ist nicht identisch zur gematchten Population innerhalb dieses Dossiers, da innerhalb dieses Dossiers die „Phase 3-matched Subjects“ als Ausgangspopulation für das Propensity Score Matching herangezogen wurde. Somit stellt die gematchte Population innerhalb dieses Dossiers eine Subpopulation der „Phase 3-matched Subjects“ dar.
7	Variablen	Die folgenden Informationen wurden erhoben [47]: • Medical History: ○ Aufzeichnung der GALNS-Genmutation im CRF; wenn die GALNS-Genmutation bei Studienbeginn nicht dokumentiert ist, führt der Studienort (unter Verwendung lokaler Methoden und nach optionaler Zustimmung des Probanden oder des gesetzlichen Vertreters) die Analyse so bald wie möglich durch ○ Aktualisierungen seit dem letzten Besuch ○ Bewertung der Begleitmedikation ○ Wachstumsgeschichte ○ An ausgewählten Studienorten und nur nach Zustimmung des Probanden können Magnetresonanztomographie-Filme der Wirbelsäule, die außerhalb des Protokolls als Teil der Standardbehandlung beim Morquio-Syndrom durchgeführt wurden, gesammelt und zentral überprüft werden • Unterzieht sich ein Patient einem nicht zur Studie gehörenden Verfahren oder Ereignis, bei dem Gewebe entnommen wird (z. B. Haut, Muskeln, Weichgewebe, Knochen oder Zähne), kann dieses Gewebe jederzeit während der Studie als operations- oder ereignisbezogene Gewebeprobe entnommen werden, sofern der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient oder sein gesetzlicher Vormund zuvor seine freiwillige Zustimmung erteilt hat. • Vitalparameter ○ Systolischer und diastolischer Blutdruck (mm Hg), Herzfrequenz (Schläge/Minute), Atemfrequenz (Atemzüge/Minute) und Temperatur (°C) ○ Größe, Gewicht, Länge und Kniehöhe im Sitzen; Stehhöhe (bei Personen, die stehen können) und Kopfumfang (bei Personen unter 3 Jahren) • Körperliche Untersuchung • Bewertung der Sehschärfe • Auditives Assessment (Visite 2 und nachfolgende Visiten an ausgewählten Standorten) • Klinische Bewertungen ○ 6MWT ○ 3MSCT (außer wenn kontraindiziert) ○ Respiratorische Funktionstests (FET, FEV1, FIVC, FVC, MVV) ○ Elektrokardiogramm (Daten aus einem Elektrokardiogramm, das innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie oder innerhalb von 3 Monaten vor jedem weiteren Studienbesuch durchgeführt wurde, können ersetzt werden) ○ Echokardiogramm (optional; Daten eines Echokardiogramms, das innerhalb von 1 Jahr vor der Aufnahme in die Studie oder innerhalb von 3 Monaten vor jedem weiteren Studienbesuch durchgeführt wurde, können ersetzt werden) ○ MPS HAQ ○ PIQ • Laborparameter ○ GAGs, inkl. Keratansulfat, im Plasma ○ GAGs, inkl. Keratansulfat und Kreatinin im Urin ○ Inflammatorische Zytokine und biochemische Marker des Knochen- und Knorpelstoffwechsels (bei allen Probanden erhoben; bei einer zufällig ausgewählten Untergruppe von Probanden gemessen)
8	Datenquellen / Messungen	Alle Parameter wurden prospektiv erhoben (Ausnahme: Medical History, teilweise Elektro- und Echokardiogramm). Die Messung der Endpunkte erfolgte unter standardisierten Bedingungen gemäß international gültigen Standards [47]. Informationen zur Operationalisierung der Endpunkte sind in Tabelle 4-91, Tabelle 4-97, Tabelle 4-102, Tabelle 4-108, Tabelle 4-118 im Detail dargestellt.
9	Verzerrung	Die Verzerrung wurde minimiert, indem eine prospektive Erhebung aller Parameter (Ausnahme: Medical History, teilweise Elektro- und Echokardiogramm) und eine Messung der Endpunkte gemäß international gültigen Standards durchgeführt wurde [47].

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zudem waren die Ein- und Ausschlusskriterien breit gefasst (siehe Item 6) und es wurden über 300 MPS IVA-Patienten eingeschlossen [47]. Somit ist die Studienpopulation repräsentativ für die Erkrankung.
10	Fallzahl	Ursprünglich war geplant zwischen 200 – 300 Patienten einzuschließen, entsprechend 5 – 10 % der Gesamtpopulation der MPS IVA-Patienten [Protokoll 1 bis Amendment 2]. Mit Amendment 3 wurde die erwartete Stichprobengröße auf 500 Patienten erweitert [47]. Die Stichprobengröße wurde so gewählt, dass sie eine repräsentative Auswahl der gesamten Krankheitspopulation darstellt [47].
11	Quantitative Variablen	Es waren keine Gruppierungen vorgesehen. Die Auswertungen erfolgten deskriptiv (siehe Item 12).
12	Statistische Methoden	Die statistische Analyse war deskriptiv. Es war keine Analyse der unerwünschten Ereignisse geplant, da in dieser Studie kein Studienmedikament verabreicht wurde. Die deskriptiven Statistiken umfassen die Anzahl der Patienten, den Mittelwert, den Median, die Standardabweichung, das Minimum und das Maximum für kontinuierliche Variablen sowie die Anzahl und den Prozentsatz für kategoriale Variablen [47].
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Das Flow-Chart zum Patientenfluss ist in Abbildung 4-19 dargestellt. Zum Datenschnitt vom 22. August 2013 wurden insgesamt n = 353 Patienten in die Studie eingeschlossen [25]. Davon wiesen n = 184 Patienten longitudinale Daten auf [25]. Insgesamt n = 97 der Patienten mit longitudinalen Daten erfüllten die Einschlusskriterien der Studien MOR-004/005 (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT 30 – 325 m, jeweils zu Baseline) [25]. Innerhalb dieses Dokuments wurde die Population der MOR-001 Patienten, die die Einschlusskriterien der Studien MOR-004/004 erfüllen, weiterhin eingeschränkt, um einen auswertbaren Patientenpool für das Propensity Score Matching zu erhalten. Dazu wurde die Population zuerst auf solche Patienten beschränkt, die zu Jahr 1 einen Wert für den 6MWT vorliegen haben, da nur dann eine Analyse des primären Endpunktes im indirekten Vergleich mit Studie MOR-005 möglich ist. Es verblieben n = 77 Patienten mit einem 6MWT zu Jahr 1. Anschließend wurden weitere n = 6 Patienten ausgeschlossen, da sie fehlende Werte für die Variablen, die zum Propensity Score Matching verwendet wurden, hatten. Die auswertbare Population bestand somit aus n = 71 Patienten. Von diesen fanden n = 52 Patienten im 1:1-Matching einen Matching-Partner aus Studie MOR-005.
^a nach STROBE Version 4. Abkürzungen: 3MSCT = 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; CRF = Case Report Form; GAGs = Glykosaminoglykane; FET = Forcierte Expirationszeit; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FIVC = Forcierte Vitalkapazität der Einatmung; FVC = Forcierte Vitalkapazität; GALNS = N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase; MARS = Morquio A Register-Studie; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA; MVV = Atemgrenzwert; PIQ = Patient Impression Questionnaire; SD = Standardabweichung; UK = Vereinigtes Königreich; USA = Vereinigte Staaten von Amerika		

Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Ziel:</u> Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von BMN 110-Infusionen in einer Dosis von 2,0 mg/kg/Woche über einen 52 Wochen-Zeitraum bei Patienten mit MPS IVA, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion des Studienmedikaments < 5 Jahre alt waren. <u>Sekundäre Ziele:</u> Reduktion der KS-Spiegel im Urin Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit Für tertiäre Ziele s. Zeile 6.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine offene, multinationale klinische Studie der Phase 2 zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von BMN 110 bei pädiatrischen Patienten im Alter von < 5 Jahren mit MPS IVA (BMN 110 2,0 mg/kg/Woche)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (25.07.2011):</u> - Aufnahme von Abbruchkriterien in das Protokoll der MOR-007 Studie. - Die Verwendung von Antihistaminika und fiebersenkenden Mitteln vor der Infusion des Studienmedikaments wurde dahingehend klarifiziert, dass alle Patienten mit einer altersgemäßen Dosis von Antihistaminika und fiebersenkenden Medikamenten, nach Ermessen des Prüfarztes, aufgrund des Risikos einer paradoxen ZNS-Stimulation oder von Krampfanfällen bei Neugeborenen, mit einer altersgerechten Dosis von Antihistaminika und fiebersenkenden Mitteln vorbehandelt werden. - Die Altersbeschränkung für das PedsQL™-Instrument wurde aufgehoben, da neue Elternberichte für Säuglinge von 0–12 Monaten und 13–24 Monaten kürzlich eingeführt wurden. - Außerdem wurden verwaltungstechnische Überarbeitungen vorgenommen, um die Klarheit und Kohärenz zu verbessern. <u>Amendment 2 (23.12.2011):</u> - Das Besuchszeitfenster wurde von ±4 Tagen auf ±3 Tage geändert, um sicherzustellen, dass der Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Infusionen mindestens 4 Tage beträgt. - Zusätzliche Erfassung von Genotypdaten als Teil der Krankengeschichte eines Patienten. Wenn der Genotyp eines Patienten zum Zeitpunkt des Studieneintritts nicht bekannt ist, wird eine Blutprobe zu Studienbeginn oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie entnommen, um eine Genotypisierung aller Patienten der Studie zu ermöglichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zusätzliche Erfassung des Alters des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose von Morquio A als Teil der Krankengeschichte des Patienten. • Messung des Kopfumfangs als zusätzliche anthropometrische Messung bei allen Patienten zu denselben Zeitpunkten wie die anderen anthropometrischen Messungen. • Die Erfassung der Vitalzeichen, die nicht nur an Infusionstagen erfolgt, wurde um die Erfassung der O₂-Sättigung mittels Pulsoximetrie ergänzt. • Es wurde klargestellt, dass GAG im Urin in zweifacher Ausführung getestet wird. • Es wurde geklärt, welche Körperteile mittels Dual-Emissions-Röntgenabsorptiometrie (DXA) untersucht werden sollen. Wenn möglich, werden sowohl ein Ganzkörperscan als auch ein DXA-Scan der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Wenn nur ein Scan durchgeführt wird, ist ein DXA-Scan der Lendenwirbelsäule zu bevorzugen. Wenn jedoch nur ein Scan durchgeführt wird, sollte der Prüfarzt sicherstellen, dass derselbe Scan-Typ (d. h. Ganzkörper- oder Lendenwirbelsäulen-Scan) sowohl bei der Screening-Untersuchung als auch bei der Untersuchung in Woche 52 (oder bei vorzeitiger Beendigung) durchgeführt wird. Obwohl es sich bei dem tatsächlich durchgeführten Scan um einen Ganzkörperscan handelt, wird für eine genaue Berechnung der Knochendichte in dieser Altersgruppe der Kopf von der Analyse ausgeschlossen. Die Erlaubnis, beim Screening einen DXA-Scan zu verwenden, der innerhalb der letzten 3 Monate durchgeführt wurde, wurde aufgehoben. • Das Einschlusskriterium wurde dahingehend präzisiert, dass die Patienten zum Zeitpunkt der ersten Infusion des Studienmedikaments <5 Jahre alt sein müssen. • Es wurde festgelegt, dass die anthropometrischen Messungen in zweifacher Ausführung durchgeführt werden (3. Messung, wenn die ersten beiden Messungen außerhalb des angegebenen Fehlerbereichs liegen). • Hinzufügen von Typ-IIA-Kollagen-N-Propeptid (PIIANP) als Bewertungskriterium zu Beginn der Studie, in Woche 25 und in Woche 52, um die Wirkung der ERT durch Messung von PIIANP als Marker für die Knochenbildung bei Morbus Morquio A zu charakterisieren. • Zusätzliche Entnahme einer Blutprobe für KS-Plasma zu Beginn der Studie und in den Wochen 4, 8 und 52. • Zusätzliche Entnahme von Zahnproben, bei Studienpatienten, die einen Zahnverlust erlitten haben, sofern verfügbar, um eine Charakterisierung der bei Morquio A beobachteten Zahnanomalien zu ermöglichen. • Aktualisierte Formulierungen zur Verdünnung von BMN 110 für Kinder mit unterschiedlichem Gewicht. • Es wurde klargestellt, dass radiologische, echokardiografische, elektrokardiografische und magnetische Magnetresonanztomographie zentral gesammelt und überprüft werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Es wurde ein telefonischer Kontakt nach der Infusion hinzugefügt, der 48 Stunden nach jeder Infusion des Studienmedikaments mit einem Dokument erfolgen sollte, das an den Sponsor geschickt wurde. - Der Name und die Kontaktinformationen für den Medical Monitor wurden geändert. - Es wurden administrative Änderungen vorgenommen, um die Klarheit und Konsistenz zu verbessern. <u>Amendment 3 (27.07.2012):</u> - Ergänzung einer Langzeit-Extensionsphase, um Langzeit-Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu generieren. Eine Interimsanalyse und ein Interims-CSR werden durchgeführt, wenn der letzte Patient die Woche 52 erreicht hat. - Die Formulierungen zur Verwendung von Antihistaminika und fiebersenkenden Mitteln wurden geändert. - Die zweite Urinsammlung am Tag der Infusion wurde gestrichen, da diese für Kinder in dem Alter schwierig ist. - Die Aussage, dass 100 % der Daten quellengeprüft sein werden, wurde entfernt. - Weitere kleinere Änderungen wurden vorgenommen, um die Konsistenz und Klarheit zu verbessern.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Alter <5 Jahre vor der ersten Medikamentengabe - Dokumentierte, klinische Diagnose von MPS IVA auf Basis klinischer Zeichen und Symptome und dokumentierter, reduzierter Fibroblasten- oder Leukozyten GALNS-Enzymaktivität oder genetischer Testung - Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder im Fall jüngerer Patienten (<18 oder <16 Jahre je nach Region) des legal autorisierten Stellvertreters <u>Ausschlusskriterien:</u> - Frühere hämatopoetische Stammzelltransplantation - Frühere Behandlung mit BMN 110 - Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Komponenten von BMN 110 - Größere Operation innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt oder geplante schwere Operationen während der 24-wöchigen Behandlung - Anwendung eines in der Erprobung befindlichen Produkts oder Medizinprodukts innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Untersuchung oder Notwendigkeit eines investigativen Stoffes jeder Art vor Abschluss aller geplanten Studierhebungen - Begleiterkrankungen oder -bedingungen einschließlich aber nicht begrenzt auf Wirbelsäuleninstabilität, klinisch signifikante Kompression des Rückenmarks oder schwere kardiale Erkrankungen, die mit der Teilnahme an der Studie oder der Sicherheit aus Sicht des Prüfarztes interferieren könnten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Jedweder Zustand, der aus Sicht des Prüfarztes den Patienten einem höheren Risiko schlechter Compliance oder eines vorzeitigen Abbruchs der Studie aussetzt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	4 Studienzentren in 3 Ländern (USA, UK, Italien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	BMN 110 2,0 mg/kg pro kg Körpergewicht pro Woche (Vehikel von BMN 110 verdünnt in 0.9% NaCl) einmal wöchentlich (7 ± 4 Tage) über etwa 4 h für 52 Wochen insgesamt. Vor jeder Infusion Gabe von Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen, bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion oder anderen Risikofaktoren (z.B. Historie allergischer Reaktionen) sedierende Antihistaminika und Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Steroiden möglich, Gabe von Antipyretika im Ermessen des Arztes
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Sicherheitsparameter: - UEs, klinische Routine-Labortests (Serumchemie, Hämatologie und Urinanalyse), Vitalzeichen, Echokardiogramme, EKGs, körperliche Untersuchung einschließlich Neurologie, Begleitmedikationen, Immunogenitätstests, Röntgenaufnahme der Halswirbelsäule Sekundäre Zielkriterien: - Veränderung des KS-Spiegels im Urin (normalisiert auf Kreatinin), gemessen alle 26 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert - Anthropometrische Messungen (Körperlänge, Stehhöhe, Größe im Sitzen, Gewicht, z-Scores der Stehgröße und Wachstumsrate) - Röntgenbilder der unteren Extremitäten (nur Knochenlänge) Tertiäre Zielkriterien: - Röntgenbilder der Lendenwirbelsäule (thorakal-lumbale [TL] Wirbelsäulenverbindung), der unteren Extremitäten und Hand/Handgelenk (Morphologie der Wachstumsfugen, Morphologie der Wirbelsäule, Skelettdeformationen) - DXA-Scans der Lendenwirbelsäule und/oder des gesamten Körpers an ausgewählten klinischen Stellen (Knochendichte) - MRT-Scans der Halswirbelsäule (Morphologie der Wirbelsäule und des Rückenmarks) - Bewertung des allgemeinen klinischen Zustands des Probanden durch den Hauptprüfarztes unter Verwendung der CGI-Instrumente - Denver-II-Entwicklungsscreening-Test - PedsQL - Audiometrie-Untersuchungen Training der Prüfarzte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Im Rahmen einer Besichtigung des Prüfzentrums durch den klinischen Monitor (Site Initiation Visit) werden die Prüfarzte über relevante vorklinische und klinische Forschungsarbeiten informiert, werden Anweisungen zur Umsetzung des Protokolls und zu studienspezifischen Verfahren zu geben, die GCP-Vorschriften zu überprüfen und Anleitungen zur ordnungsgemäßen Durchführung der Studie zu geben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das Protokoll wurde in Amendment 1 um Abbruchkriterien ergänzt. In Amendment 3 wurde das Protokoll um eine Langzeit-Erweiterungsphase ergänzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant 15 Patienten einzuschließen, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion des Studienmedikaments < 5 Jahre alt waren, aber mindestens sollte die Fallzahl bei 10 Patienten liegen,. . Mindestens 5 der Probanden sollten < 5 Jahre alt sein, aber ≥ 3 Jahre alt. Die Stichprobengröße der Studie wurde nicht durch statistische Power zur Aussagekraft bestimmt, da keine statistischen Hypothesen aufgestellt wurden, sondern wird als akzeptabel für die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Infusionen mit BMN 110 angesehen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formale Zwischenanalyse war nicht geplant. Für MOR-007 wurde ein verkürzter CSR am 04. März 2013 mit einem Stichtag für die Daten vom 28. September 2012 erstellt, um die BMN 110 Biologic License Agreement und die Marketing Authorization Application zu unterstützen. Es wurden Sicherheitsdaten für alle 15 Probanden, die eingeschlossen wurden, und Wirksamkeitsdaten für 8 Probanden, die 26 Wochen lang behandelt worden waren, vorgelegt. Ein Interims-CSR (vom 06.08.2014) enthält eine Analyse der verfügbaren Daten bis Woche 52 der Studie (primäre Behandlungsphase) für alle eingeschlossenen Probanden. Dieser abschließende CSR enthält Daten für alle Probanden bis zur Extensionsphase (bis zu weiteren 156 Wochen). Ein unabhängiger Prüfungsausschuss für allergische Reaktionen (ARRB) war im Falle schwerer oder schwerwiegender Infusionsreaktionen verfügbar. Die Mitglieder des ARRB waren nicht direkt in die Studie involviert. Die Vertreter des ARRB kommunizierten direkt mit dem klinischen Monitor oder Mitgliedern des Studienteams. Ein Datenüberwachungsausschuss (Data Monitoring Committee, DMC) stand dem Sponsor beratend zur Verfügung, um die Sicherheit von BMN 110 bei Patienten zu überwachen, die an der Studie MOR-007 teilnahmen. Die Vertreter des DMCs waren unabhängig vom Sponsor und nicht an klinischen Studien mit BMN 110 beteiligt. <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Fälle von inakzeptabler arzneimittelbezogener Toxizität sollten mit dem Medical Monitor besprochen werden. Monitor besprochen werden. Patienten, bei denen eine inakzeptable arzneimittelbedingte Toxizität auftritt, werden vom Prüfarzt von der Studienbehandlung durch den Prüfarzt entzogen. Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt 20 % der Teilnehmer der Studie eine nicht akzeptable Toxizität hinsichtlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen allergischer Art entwickeln, sollte der Sponsor das DMC konsultieren, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Studie zu evaluieren. Bei den ersten 5 Patienten, die in die Studie aufgenommen werden, wird jeder Patient, bei dem eine inakzeptable arzneimittelbedingte Toxizität auftritt, mit dem DMC-Vorsitzenden oder einem Beauftragten besprochen. Hinsichtlich UEs anderer Art, sollte das DMC konsultiert werden, wenn zwei Patienten dasselbe schwere UE entwickelten, oder ein Patient ein UE des Grades 4 nach CTCAE hatte, und das Ereignis nach Meinung des Prüfarztes mit der Behandlung in Zusammenhang stand. In diesem Fall sollte das DMC das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Studie bewerten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es erfolgte keine Randomisierung.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Siehe Punkt 8.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Siehe Punkt 8.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Siehe Punkt 8.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkt 8.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	Dies war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre und sekundäre Zielparameter:</u> Deskriptive Statistik. Z-Scores wurden für die normalisierte Stehhöhe und Wachstumsrate anhand der Normwerte der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (CDC 2000) berechnet. Alle Analysen werden, sofern nicht anders angegeben, mit SAS-Version 9.2 durchgeführt. <u>Fehlende Werte:</u> Probanden, die aus der Studie oder der Behandlung ausscheiden, werden nicht ersetzt. Fehlende Daten oder teilweise fehlende Daten werden konservativ für UEs und Begleitmedikationen imputiert, um sicherzustellen, dass ein behandlungsspezifisches UE die längste mögliche Dauer hat. Andere fehlende Daten werden nicht ersetzt. <u>Tertiäre Zielparameter:</u> Deskriptive Statistik.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalyse</u> Patienten ≥ 2 Jahre
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-20.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	BMN 110 2,0 mg/kg KG/Woche: a) es erfolgte keine Randomisierung b) 15 (100 %), c) 15 (100%)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	BMN 110 2,0 mg/kg/Woche: n = 15 Patienten (100 %) schlossen die primäre Behandlungsphase ab. In der Extensionsphase der Studie haben n = 12 Patienten die Studie verlassen, da der Sponsor die Studie beendete. n = 3 Patienten (20 %) beendeten eigenständig die Studie, n = 1 (6,7 %) Patient beantragte die Umstellung auf eine kommerzielle Therapie nach Woche 105.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 24.10.2011 (erste Aufnahme eines Patienten) und dem 03.02.2016 (letzter Datenschnitt) vollzogen. Die Probanden konnten bis zu 209 Wochen lang an der Studie teilnehmen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
^a nach CONSORT 2010. Abkürzungen: ARRB= Allergic Reaction Review Board (Prüfungsausschuss für allergische Reaktionen), BMN 110= rekombinantes menschliches N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase, CDC= Centers for Disease Control and Prevention, CTCAE= Gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse, DMC= Ausschuss für Datenüberwachung, DXA= Dual-Emissions-Röntgenabsorptiometrie, EKG= Elektrokardiogramm, KS= Keratansulfat, PedsQL™= Messmodell für das „Pediatric Quality of Life Inventory“, UE = unerwünschtes Ereignis,		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

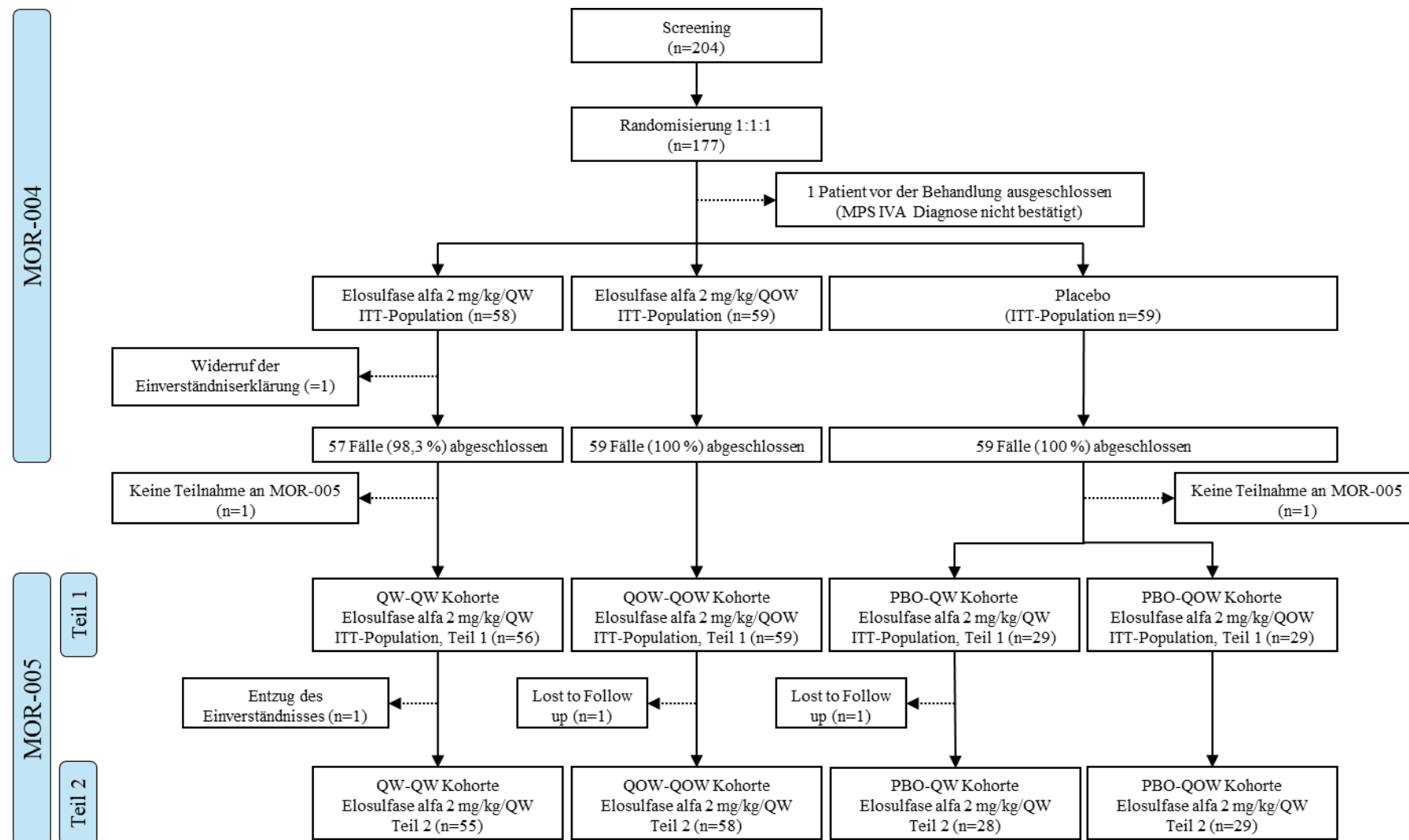


Abbildung 4-18: Patientenfluss in Studie MOR-004/005.

Abkürzungen: PBO = Placebo; QOW = jede zweite Woche; QW = jede Woche**Quelle:** MOR-005 CSR Figure 10.1.1 [45]

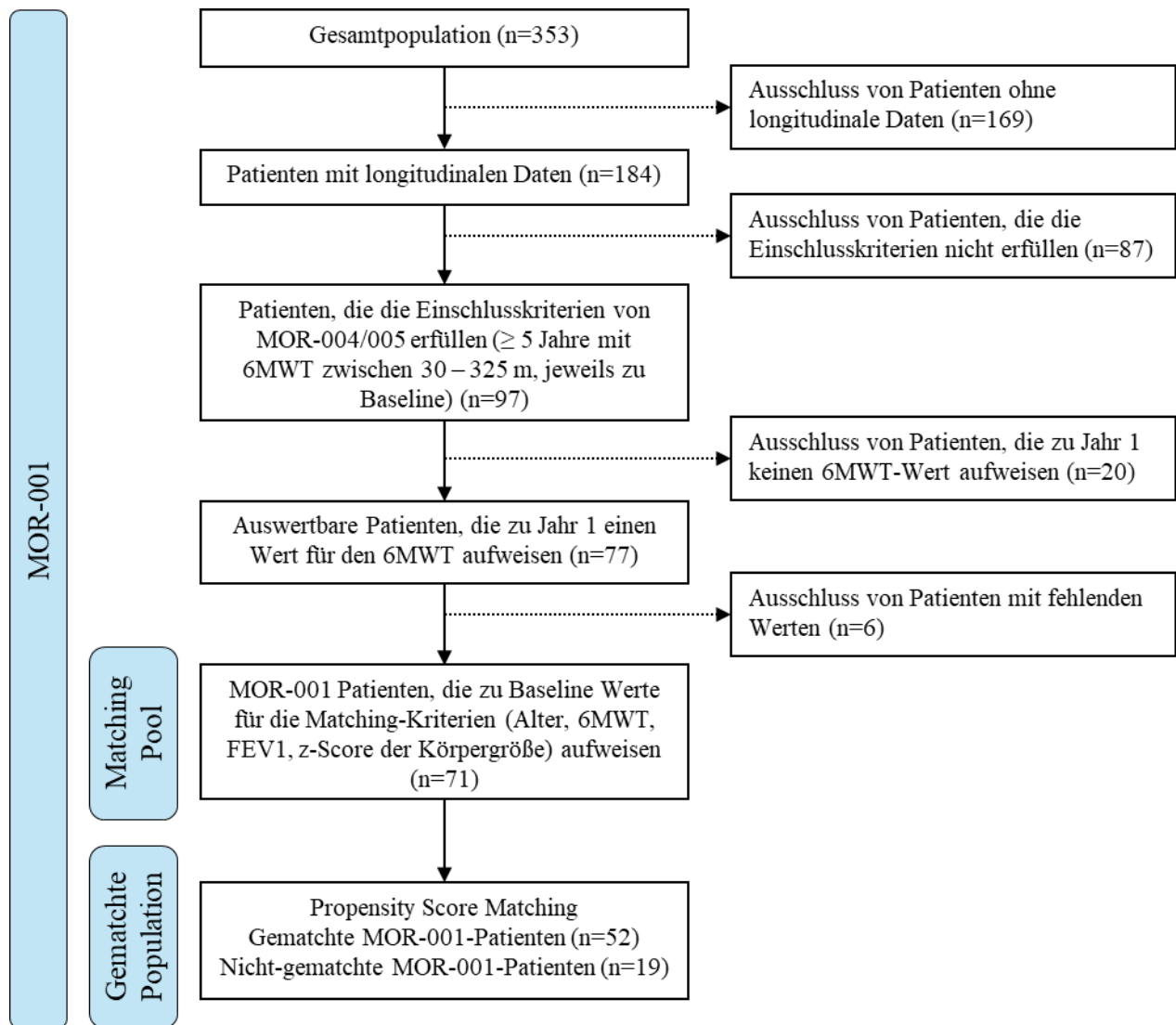


Abbildung 4-19: Patientenfluss in Studie MOR-001.

Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; FEV1 = Forced Expiratory Volume in 1 Second**Quelle:** Abbildung nach aus MOR-005 Zusätzliche Analysen 2025 Teil 1 [120]

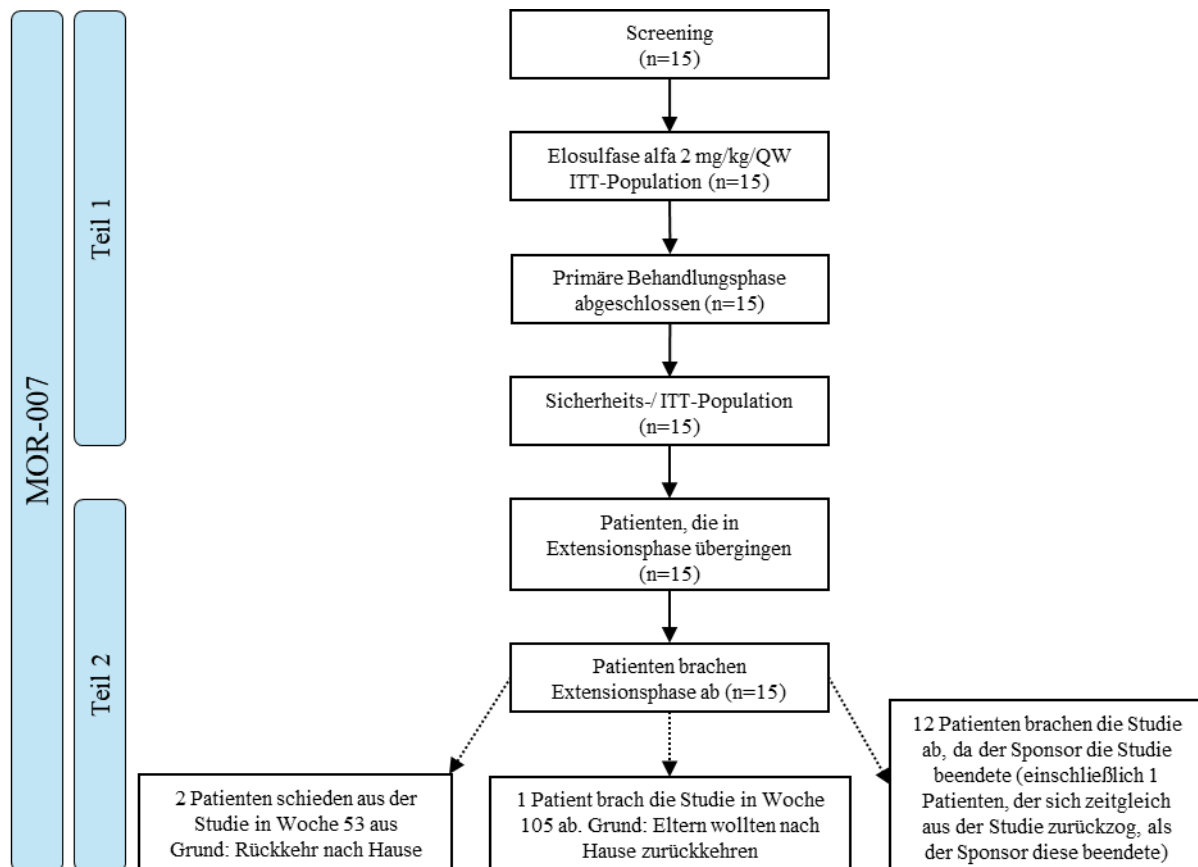


Abbildung 4-20: Patientenfluss in Studie MOR-007.

Abkürzungen: QW = jede Woche**Quelle:** MOR-007 CSR Figure 9.1.1 [46]

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MOR-004

Studie: MOR-004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MOR-004 Studienprotokoll [70]	A
MOR-004 SAP [48]	B
MOR-004 CSR [44]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multinationale Parallelgruppen-Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Erzeugung der Randomisierungssequenz mittels „Interactive Web Response System“ (IWRS) oder „Interactive Voice Response System“ (IVRS) [A]

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Randomisierung durch unabhängigen Drittanbieter [A]

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet und hatten zu keinem Zeitpunkt Kenntnis ihrer Gruppenzugehörigkeit. Behandlungen mit gleichem äußerem Erscheinungsbild. [A]

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte und das Studienpersonal waren verblindet und hatten zu keinem Zeitpunkt Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten. Behandlungen mit gleichem äußerem Erscheinungsbild. [A]

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A priori definierter SAP [B]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multinationale Parallelgruppen-Studie ohne sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Ausdauer (6MWT)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [A]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. [C]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [B]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt 6MWT stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar, der die Gehfähigkeit der Patienten misst. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Respiratorische Funktion (FEV1)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [A]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. [C]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [B]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt FEV1 stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar, der die Lungenfunktion der Patienten misst. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: uKS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [A]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. [C]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [B]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt uKS stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: MPS HAQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [A]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. [C]

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [B]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt MPS HAQ stellt einen patientenberichteten Endpunkt dar. Die Auswertungen erfolgten anhand des SAP, wenn nicht anders angegeben. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Anthropometrische Messungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [A]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse war auf Patienten beschränkt, die sich noch in der Wachstumsphase befinden (Männer $\leq$ 18 Jahre, Frauen $\leq$ 15 Jahre) [B]. Somit ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [B]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt anthropometrische Körpermaße stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es werden nur Patienten analysiert, die sich noch in der Wachstumsphase befinden. Somit ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zu allen Zeitpunkten verblindet. [A]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte anhand der Sicherheitspopulation [B]. Die Sicherheitspopulation ist identisch zur ITT-Population [C].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [B]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den adjustierten indirekten Vergleich der Studien MOR-005 und MOR-001

Studie: MOR-005 und MOR-001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MOR-005 Studienprotokoll [30]	A
MOR-005 SAP [45]	B
MOR-005 CSR [49]	C
MOR-001 Studienprotokoll [47]	D
MOR-001 SAP [102]	E
Harmatz et al. 2013 [8]	F
Harmatz et al. 2015 [25]	G
NCT00787995 [157]	H
MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 1 [120]	I
MOR-005 Zusatzanalysen 2025 Teil 2 [171]	J
Projektbericht Identifikation von Confoundern [17]	K
MOR-004 SAP [48]	L

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

MOR-005: Extensionsstudie der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierte, multinationale Parallelgruppen-Studie MOR-004 [A, C].
MOR-001: Longitudinale Studie zum Krankheitsverlauf bei MPS IVA-Patienten [D,F].
Der indirekte Vergleich von MOR-005 vs. MOR-001 ist nicht randomisiert. Durch eine Adjustierung für Confounder mittels 1:1-Propensity-Score Matching wird eine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen sichergestellt [I].

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

MOR-005: Einschluss erster Patient in Studie MOR-004 am 25. Januar 2011. Ende der Studie am 16. Juni 2016 [C].

MOR-001: Einschluss des ersten Patienten in 2008, Genehmigung der longitudinalen Studie in allen Studienzentren ab 2011 [G]. Ende der Studie im Juli 2014 [H]

Eine zeitliche Parallelität ist somit gegeben. Zudem bestand eine örtliche Parallelität, da 14/15 Studienzentren der Studie MOR-001 auch in Studie MOR-005 vertreten waren. Somit wurden die Endpunkte vom gleichen Personal in standardisierter Weise erhoben.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Confounder-Analyse wurde durchgeführt [K]. Basierend auf den Ergebnissen der Confounder-Recherche wurde ein 1:1-Propensity-Score-matching durchgeführt [I]. Die Überlappung und Balanciertheit der gematchten Patienten erfüllt die Qualitätskriterien des IQWiG [I]. Die demografischen Charakteristika und die Krankheitscharakteristika zu Baseline sind hinreichend ähnlich. Eine Strukturgleichheit der Behandlungsarme ist gegeben.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten der Studie MOR-005 waren während der RCT MOR-004 und Teil 1 der Studie MOR-005 verblindet [C]. In Teil 2 der Studie MOR-005 erfolgte keine Verblindung, da alle Patienten auf eine Behandlung mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa umgestellt wurden [C].

Die Patienten der Studie MOR-001 waren nicht verblindet [D,F,G]

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüffärzte und das Studienpersonal der Studie MOR-005 waren während der RCT MOR-004 und Teil 1 der Studie MOR-005 verblindet [C]. In Teil 2 der Studie MOR-005 erfolgte keine Verblindung, da alle Patienten auf eine Behandlung mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa umgestellt wurden [C].
Die Prüffärzte und das Studienpersonal der Studie MOR-001 waren nicht verblindet [D,F,G]

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen orientierten sich an dem a priori definierter SAP der Studie MOR-004 [L]. Analysen, die nicht bereits im SAP der Studie MOR-004 präspezifiziert waren, wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

MOR-001: Die Messwerte zu Jahr 1 beinhalten Visiten zwischen Tag 270 und 609 und die Messwerte zu Jahr 2 beinhalten Visiten zwischen Tag 610 und 944 [G].

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial eines nicht-randomisierten indirekten Vergleiches wird prinzipiell als hoch eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Ausdauer (6MWT)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber der Studie MOR-005 waren während der RCT MOR-004 und Teil 1 der Studie MOR-005 verblindet [C]. In Teil 2 der Studie MOR-005 erfolgte keine Verblindung, da alle Patienten auf eine Behandlung mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa umgestellt wurden [C].

Die Endpunkterheber der Studie MOR-001 waren nicht verblindet [D,F,G]

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, denen ein Matching-Partner zugeteilt wurde, gingen in die Analyse ein [I]. Somit ist das ITT-Prinzip erfüllt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen orientierten sich an dem a priori definierter SAP der Studie MOR-004 [L]. Analysen, die nicht bereits im SAP der Studie MOR-004 präspezifiziert waren, wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial eines nicht-randomisierten indirekten Vergleiches wird prinzipiell als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Respiratorische Funktion (FEV1)**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber der Studie MOR-005 waren während der RCT MOR-004 und Teil 1 der Studie MOR-005 verblindet [C]. In Teil 2 der Studie MOR-005 erfolgte keine Verblindung, da alle Patienten auf eine Behandlung mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa umgestellt wurden [C].
Die Endpunkterheber der Studie MOR-001 waren nicht verblindet [D,F,G]

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, denen ein Matching-Partner zugeteilt wurde, gingen in die Analyse ein [I]. Somit ist das ITT-Prinzip erfüllt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen orientierten sich an dem a priori definierter SAP der Studie MOR-004 [L]. Analysen, die nicht bereits im SAP der Studie MOR-004 präspezifiziert waren, wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial eines nicht-randomisierten indirekten Vergleiches wird prinzipiell als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: uKS**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber der Studie MOR-005 waren während der RCT MOR-004 und Teil 1 der Studie MOR-005 verblindet [C]. In Teil 2 der Studie MOR-005 erfolgte keine Verblindung, da alle Patienten auf eine Behandlung mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa umgestellt wurden [C].

Die Endpunkterheber der Studie MOR-001 waren nicht verblindet [D,F,G]

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, denen ein Matching-Partner zugeteilt wurde, gingen in die Analyse ein [I]. Somit ist das ITT-Prinzip erfüllt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen orientierten sich an dem a priori definierter SAP der Studie MOR-004 [L].
Analysen, die nicht bereits im SAP der Studie MOR-004 präspezifiziert waren, wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial eines nicht-randomisierten indirekten Vergleiches wird prinzipiell als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: MPS HAQ**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber der Studie MOR-005 waren während der RCT MOR-004 und Teil 1 der Studie MOR-005 verblindet [C]. In Teil 2 der Studie MOR-005 erfolgte keine Verblindung, da alle Patienten auf eine Behandlung mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa umgestellt wurden [C].
Die Endpunkterheber der Studie MOR-001 waren nicht verblindet [D,F,G]

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, denen ein Matching-Partner zugeteilt wurde, gingen in die Analyse ein [I].
Somit ist das ITT-Prinzip erfüllt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen orientierten sich an dem a priori definierter SAP der Studie MOR-004 [L].
Analysen, die nicht bereits im SAP der Studie MOR-004 präspezifiziert waren, wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial eines nicht-randomisierten indirekten Vergleiches wird prinzipiell als hoch eingeschätzt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial eines nicht-randomisierten indirekten Vergleiches wird prinzipiell als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Anthropometrische Messungen**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber der Studie MOR-005 waren während der RCT MOR-004 und Teil 1 der Studie MOR-005 verblindet [C]. In Teil 2 der Studie MOR-005 erfolgte keine Verblindung, da alle Patienten auf eine Behandlung mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa umgestellt wurden [C].
Die Endpunkterheber der Studie MOR-001 waren nicht verblindet [D,F,G]

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse war auf Patienten beschränkt, die sich noch in der Wachstumsphase befinden (Männer ≤ 18 Jahre, Frauen ≤ 15 Jahre) [I,J,L]. Somit ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Analysen orientierten sich an dem a priori definierter SAP der Studie MOR-004 [L]. Analysen, die nicht bereits im SAP der Studie MOR-004 präspezifiziert waren, wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt anthropometrische Körpermaße stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es werden nur Patienten analysiert, die sich noch in der Wachstumsphase befinden. Somit ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber der Studie MOR-005 waren während der RCT MOR-004 und Teil 1 der Studie MOR-005 verblindet [C]. In Teil 2 der Studie MOR-005 erfolgte keine Verblindung, da alle Patienten auf eine Behandlung mit 2,0 mg/kg/QW Elosulfase alfa umgestellt wurden [C].

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte anhand der Sicherheitspopulation [B]. Die Sicherheitspopulation ist identisch zur ITT-Population [C].

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen waren a priori definiert [B]. Post hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche Daten**Anhang 4-G: Sensitivitätsanalysen Studie MOR-004**

Tabelle 4-168 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT (mittlere absolute Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primär- und Sensitivitätsanalysen)

MOR-004	N	6MWT Baseline (m) LSM [95 % KI]	6MWT 24 Wochen (m) LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 (m) LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 (m) Elosulfase alfa vs. Placebo LSM [95 % KI]	p-Wert^c Elosulfase alfa vs. Placebo
ANCOVA (ITT, Primäranalyse)^a						
Placebo	59	213,4 [194,8; 232,0]	209,5 [193,1; 226,0]	13,6 [0,6; 26,5]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	202,3 [183,6; 221,0]	223,6 [206,8; 240,5]	36,0 [22,9; 49,1]	22,5 [4,0; 40,9]	0,0174
ANCOVA mit Messwiederholung (ITT)^b						
Placebo	59	213,4 [194,8; 232,0]	225,1 [209,4; 240,9]	13,4 [0,6; 26,2]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	202,3 [183,6; 221,0]	240,0 [224,0; 255,9]	36,5 [23,5; 49,5]	23,1 [4,9; 41,3]	0,0132
ANCOVA: Gepoolter mittlerer Placebowert (ITT)^a						
Placebo	59	213,4 [194,8; 232,0]	225,1 [209,1; 241,1]	13,6 [0,6; 26,5]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	202,3 [183,6; 221,0]	239,1 [223,0; 255,2]	35,9 [22,9; 49,0]	22,4 [4,0; 40,8]	0,0176
ANCOVA: LOCF-Imputation (ITT)^a						
Placebo	59	213,4 [194,8; 232,0]	225,1 [209,0; 241,2]	13,6 [0,6; 26,6]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	202,3 [183,6; 221,0]	239,2 [223,0; 255,4]	36,0 [22,9; 49,1]	22,4 [4,0; 40,9]	0,0174

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MOR-004	N	6MWT Baseline (m) LSM [95 % KI]	6MWT 24 Wochen (m) LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 (m) LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 (m) Elosulfase alfa vs. Placebo LSM [95 % KI]	p-Wert^c Elosulfase alfa vs. Placebo
ANCOVA mit Behandlung als einziger Kovariate (ITT)						
Placebo	59	211,9 [192,4; 231,4]	225,4 [203,3; 247,4]	13,5 [0,6; 26,4]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	203,9 [184,3; 223,6]	240,0 [217,7; 262,2]	36,0 [23,0; 49,1]	22,5 [4,2; 40,9]	0,0166
ANCOVA: Nur Erster 6MWT (ITT)^a						
Placebo	59	215,3 [195,8; 234,8]	210,3 [193,3; 227,3]	12,5 [-1,8; 26,8]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	204,8 [185,2; 224,4]	225,6 [208,2; 243,0]	35,5 [21,1; 49,9]	23,0 [2,7; 43,3]	0,0266
ANCOVA: Nur zweiter 6MWT (ITT)^a						
Placebo	59	211,6 [192,6; 230,5]	208,8 [191,4; 226,1]	14,7 [-0,4; 29,7]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	199,8 [180,7; 218,9]	221,8 [204,0; 239,5]	36,7 [21,5; 51,9]	22,0 [0,6; 43,4]	0,0435
ANCOVA: Bester 6MWT (ITT)^a						
Placebo	59	226,6 [207,2; 246,1]	222,9 [205,5; 240,2]	14,0 [0,1; 27,9]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	214,0 [194,3; 233,6]	234,1 [216,3; 251,9]	35,1 [21,0; 49,1]	21,1 [1,3; 40,9]	0,0371

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MOR-004	N	6MWT Baseline (m) LSM [95 % KI]	6MWT 24 Wochen (m) LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 (m) LSM [95 % KI]	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 (m) Elosulfase alfa vs. Placebo LSM [95 % KI]	p-Wert ^c Elosulfase alfa vs. Placebo
ANCOVA: 6MWT als kontinuierliche Baseline-Kovariate (ITT)^a						
Placebo	59	213,4 [194,8; 232,0]	220,3 [207,1; 233,6]	13,9 [1,0; 26,9]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	202,3 [183,6; 221,0]	242,1 [228,4; 255,7]	35,7 [22,6; 48,8]	21,7 [3,3; 40,2]	0,0212
ANCOVA: Ausschluss eines Ausreißers (ITT)^a						
Placebo	58	195,1 [184,5; 205,6]	206,2 [190,3; 222,2]	11,2 [-1,5; 23,8]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	186,9 [176,2; 197,7]	224,3 [208,1; 240,5]	37,3 [24,5; 50,2]	26,2 [8,6; 43,8]	0,0038
ANCOVA: PP-Analyse^a						
Placebo	55	209,6 [191,0; 228,3]	224,5 [208,1; 240,9]	16,0 [2,8; 29,2]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	52	201,6 [182,3; 220,8]	241,6 [224,7; 258,5]	39,5 [25,9; 53,2]	23,6 [4,6; 42,6]	0,0154
Observed cases^a						
Placebo	59	213,4 [194,8; 232,0]	225,5 [209,6; 241,4]	13,5 [0,5; 26,5]	-	-
Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW	58	202,3 [183,6; 221,0]	241,6 [225,4; 257,8]	36,7 [23,4; 49,9]	23,2 [4,6; 41,7]	0,0149
^a ANCOVA (Änderung von Baseline bis Woche 24) mit den Kovariaten Behandlung, Altersgruppen und 6MWT-Kategorien zu Beginn der Studie. ^b ANCOVA mit den Faktoren Behandlung, Visite, Behandlung-Visite, Altersgruppen und 6MWT-Kategorien zu Beginn der Studie ^c p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. Nach Hochberg-Adjustierung, um der Multiplizität Rechnung zu tragen, wurden die Ergebnisse als signifikant betrachtet, wenn beide p-Werte <0,05 oder ein p-Wert <0,025 lagen. Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA = Kovarianzanalyse; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; LSM = Least Squares Mean; PP = Per protocol; QW = jede Woche Quelle: MOR-004 CSR Tabellen 14.2.1.2, 14.2.1.7, 14.2.1.8, 14.2.1.10, 14.2.1.14, 14.2.1.16, 14.2.1.18, 14.2.1.20, 14.2.1.22, 14.2.1.23, 14.2.1.57 [44]						

Anhang 4-G: Subgruppenanalysen Studie MOR-004Tabelle 4-169 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Patienten mit ≥ 9 % Verbesserung in der Gehstrecke des 6MWT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	9 (39,1%)	23	18 (78,3%)	2,000 [1,150; 3,478]; 0,0077	0,0562
> 200 Meter	36	13 (36,1%)	35	14 (40,0%)	1,108 [0,611; 2,007]; 0,7376	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	12 (40,0%)	32	15 (46,9%)	1,172 [0,661; 2,078]; 0,5884	0,2898
12 – 18 Jahre	15	3 (20,0%)	16	9 (56,3%)	2,813 [0,936; 8,454]; 0,0416	
≥ 19 Jahre	14	7 (50,0%)	10	8 (80,0%)	1,600 [0,871; 2,941]; 0,1429	
Geschlecht						
Männlich	27	9 (33,3%)	26	14 (53,8%)	1,615 [0,851; 3,067]; 0,1357	0,7758
Weiblich	32	13 (40,6%)	32	18 (56,3%)	1,385 [0,824; 2,325]; 0,2147	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	18 (40,9%)	36	24 (66,7%)	1,630 [1,067; 2,489]; 0,0226	0,4827
Nicht weiß	15	4 (26,7%)	22	8 (36,4%)	1,364 [0,499; 3,725]; 0,5417	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Region						
Nordamerika	16	4 (25,0%)	15	10 (66,7%)	2,667 [1,062; 6,698]; 0,0219	0,0911
Europa	27	11 (40,7%)	25	16 (64,0%)	1,571 [0,914; 2,700]; 0,0967	
Andere	16	7 (43,8%)	18	6 (33,3%)	0,762 [0,323; 1,796]; 0,5388	
^a Stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.						
^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.						
^c Breslow-Day Test						
Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche						
Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-170 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: Ausdauer mittels 6MWT in Metern (Patienten mit $\geq 9\%$ Verschlechterung in der Gehstrecke des 6MWT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI], p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	7 (30,4%)	23	1 (4,3%)	n.b. ^d	n.b. ^d
> 200 Meter	36	8 (22,2%)	35	6 (17,1%)	n.b. ^d	
Patienten mit einer Verschlechterung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline						
5 – 11 Jahre	30	6 (20,0%)	32	5 (15,6%)	n.b. ^d	n.b. ^d
12 – 18 Jahre	15	6 (40,0%)	16	2 (12,5%)	n.b. ^d	
≥ 19 Jahre	14	3 (21,4%)	10	0	n.b. ^d	
Geschlecht						
Männlich	27	8 (29,6%)	26	3 (11,5%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Weiblich	32	7 (21,9%)	32	4 (12,5%)	n.b. ^d	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	10 (22,7%)	36	2 (5,6)	0,244 [0,057; 1,045]; 0,0335	0,3216
Nicht weiß	15	5 (33,3)	22	5 (22,7)	0,682 [0,238; 1,952]; 0,4817	
Region						
Nordamerika	16	5 (31,3%)	15	1 (6,7%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Europa	27	6 (22,2%)	25	4 (16,0%)	n.b. ^d	
Andere	16	4 (25,0%)	18	2 (11,1%)	n.b. ^d	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keinem Behandlungsarm einer Subgruppe ≥ 10 Responder.

Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-171 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: Respiratorische Funktion mittels FEV1 in Litern (Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo SMD ^b [95 % KI]; p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
	N	% Änderung von Baseline bis Woche 24 - LSM [95 % KI] ^a	N	% Änderung von Baseline bis Woche 24 - LSM [95 % KI] ^a		
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	4,20 [-6,21; 14,62]	23	6,51 [0,10; 12,93]	0,15 [-0,59; 0,89]; 0,6932	0,5852
> 200 Meter	36	2,65 [-2,95; 8,24]	35	4,12 [-1,29; 9,53]	0,10 [-0,42; 0,61]; 0,7141	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	1,72 [-6,71; 10,15]	32	4,76 [-0,82; 10,33]	0,20 [-0,45; 0,85]; 0,5527	0,3123
12 – 18 Jahre	15	4,56 [-3,24; 12,36]	16	8,30 [0,77; 15,83]	0,25 [-0,46; 0,95]; 0,4961	
≥ 19 Jahre	14	5,05 [-5,07; 15,18]	10	1,01 [-8,56; 10,57]	-0,27 [-1,16; 0,63]; 0,5612	
Geschlecht						
Männlich	27	2,38 [-5,87; 10,64]	26	6,82 [0,72; 12,92]	0,29 [-0,37; 0,95]; 0,3954	0,6077
Weiblich	32	3,95 [-2,40; 10,31]	32	3,70 [-2,00; 9,40]	-0,02 [-0,55; 0,52]; 0,9520	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	4,23 [-0,86; 9,33]	36	3,96 [-1,48; 9,41]	-0,02 [-0,50; 0,46]; 0,9413	0,1693
Nicht weiß	15	0,47 [-14,45; 15,38]	22	6,82 [0,12; 13,51]	0,42 [-0,56; 1,38]; 0,4044	
Region						
Nordamerika	16	1,95 [-6,70; 10,61]	15	5,53 [-4,52; 15,58]	0,23 [-0,68; 1,14]; 0,6179	0,7600
Europa	27	5,76 [-1,40; 12,93]	25	6,77 [0,67; 12,87]	0,07 [-0,54; 0,67]; 0,8317	
Andere	16	0,51 [-11,46; 12,48]	18	2,14 [-5,40; 9,68]	0,11 [-0,78; 0,99]; 0,8149	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a ANCOVA der prozentualen Änderung von Baseline unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlung, Altersklassen, 6MWT-Kategorie und des FEV1 Ausgangswerts als kontinuierliche Variable.

^b p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell.

^c Die SMD ist ein Maß für die Effektgröße, das dem Hedges g ähnelt; allerdings basiert diese SMD auf den LSM aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

^b p-Wert aus Type 3 Test des ANCOVA Modells.

Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; QW = jede Woche; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-172 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: uKS in µg/mg (normalisiert, prozentuale Änderung von Baseline bis Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo SMD ^b [95 % KI]; p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
	N	% Änderung von Baseline bis Woche 24 - LSM [95 % KI] ^a	N	% Änderung von Baseline bis Woche 24 - LSM [95 % KI] ^a		
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	1,57 [-7,79; 10,93]	23	-44,56 [-54,19; -34,94]	-2,11 [-2,74; -1,48]; <0,0001	0,1810
> 200 Meter	36	-7,36 [-15,04; 0,33]	35	-44,59 [-52,18; -37,00]	-1,71 [-2,23; -1,18]; <0,0001	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	-0,66 [-10,23; 8,92]	32	-33,17 [-41,10; -25,25]	-1,49 [-2,06; -0,92]; <0,0001	0,2490
12 – 18 Jahre	15	-5,69 [-17,47; 6,09]	16	-50,73 [-61,94; -39,52]	-2,07 [-2,82; -1,31]; <0,0001	
≥ 19 Jahre	14	-11,35 [-28,08; 5,37]	10	-67,48 [-84,23; -50,72]	-2,58 [-3,58; -1,56]; <0,0001	
Geschlecht						
Männlich	27	-2,77 [-11,14; 5,61]	26	-45,33 [-53,89; -36,78]	-1,94 [-2,51; -1,36]; <0,0001	0,4962
Weiblich	32	-4,86 [-13,49; 3,77]	32	-43,91 [-52,76; -35,06]	-1,78 [-2,35; -1,20]; <0,0001	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	-2,25 [-9,33; 4,83]	36	-46,08 [-53,38; -38,78]	-1,99 [-2,51; -1,47]; <0,0001	0,4891
Nicht weiß	15	-8,67 [-24,29; 6,96]	22	-42,13 [-53,35; -30,90]	-1,52 [-2,28; -0,75]; <0,0001	
Region						
Nordamerika	16	4,08 [-8,83; 16,98]	15	-43,83 [-56,98; -30,68]	-2,20 [-3,17; -1,20]; <0,0001	0,1519
Europa	27	-3,63 [-13,05; 5,79]	25	-49,52 [-58,20; -40,85]	-2,11 [-2,76; -1,45]; <0,0001	
Andere	16	-12,38 [-23,69; -1,08]	18	-38,16 [-48,68; -27,65]	-1,18 [-1,88; -0,48]; 0,0009	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a ANCOVA der prozentualen Änderung von Baseline unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlung, Altersklassen, 6MWT-Kategorie und des FEV1 Ausgangswerts als kontinuierliche Variable.

^b p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell.

^c Die SMD ist ein Maß für die Effektgröße, das dem Hedges g ähnelt; allerdings basiert diese SMD auf den LSM aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

^b p-Wert aus Type 3 Test des ANCOVA Modells.

Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; uKS = Keratansulfat im Urin

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-173 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: Normalisierte Stehhöhe (z-Score) von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population, jüngere Patienten)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo SMD ^b [95 % KI]; p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
	N	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 - LSM [95 % KI] ^a	N	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 - LSM [95 % KI] ^a		
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	9	n.b. ^e	15	n.b. ^e	n.b. ^e	n.b. ^e
> 200 Meter	30	n.b. ^e	28	n.b. ^e	n.b. ^e	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	29	-0,19 [-0,33; -0,04]	32	-0,01 [-0,15; 0,12]	0,44 [-0,07; 0,95]; 0,0885	0,2137
12 – 18 Jahre	10	-0,14 [-0,39; 0,11]	11	-0,10 [-0,34; 0,14]	0,11 [-0,75; 0,98]; 0,7986	
Geschlecht						
Männlich	22	-0,17 [-0,34; -0,01]	21	0,05 [-0,12; 0,22]	0,57 [-0,04; 1,18]; 0,0667	0,2887
Weiblich	17	-0,18 [-0,36; 0,01]	22	-0,11 [-0,28; 0,05]	0,16 [-0,48; 0,80]; 0,6195	
Ethnische Herkunft						
Weiß	29	-0,14 [-0,29; 0,01]	24	-0,04 [-0,20; 0,13]	0,26 [-0,29; 0,80]; 0,3543	0,4207
Nicht weiß	10	-0,28 [-0,53; -0,03]	19	-0,03 [-0,21; 0,15]	0,62 [-0,15; 1,39]; 0,1166	
Region						
Nordamerika	12	-0,07 [-0,29; 0,16]	13	-0,09 [-0,32; 0,14]	-0,06 [-0,88; 0,76]; 0,8871	0,3558
Europa	16	-0,17 [-0,37; 0,02]	15	-0,06 [-0,26; 0,14]	0,29 [-0,42; 1,00]; 0,4231	
Andere	11	-0,30 [-0,54; -0,07]	15	0,04 [-0,17; 0,25]	0,87 [0,07; 1,66]; 0,0322	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jüngere Patienten sind definiert als männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre.

^a ANCOVA der prozentualen Änderung von Baseline unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlung, Altersklassen, 6MWT-Kategorie und des FEV1 Ausgangswerts als kontinuierliche Variable.

^b p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell.

^c Die SMD ist ein Maß für die Effektgröße, das dem Hedges g ähnelt; allerdings basiert diese SMD auf den LSM aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

^b p-Wert aus Type 3 Test des ANCOVA Modells.

^e Nicht berichtet, da mindestens eine der Behandlungsgruppen aus weniger als 10 Patienten besteht.

Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-174 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: Normalisiertes Körpergewicht (z-Score) von Baseline bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population, jüngere Patienten)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo SMD ^b [95 % KI]; p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
	N	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 - LSM [95 % KI] ^a	N	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 - LSM [95 % KI] ^a		
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	9	n.b. ^e	15	n.b. ^e	n.b. ^e	n.b. ^e
> 200 Meter	30	n.b. ^e	28	n.b. ^e	n.b. ^e	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	29	-0,10 [-0,27; 0,07]	32	0,07 [-0,08; 0,23]	0,38 [-0,13; 0,89]; 0,1463	0,6398
12 – 18 Jahre	10	-0,14 [-0,43; 0,14]	11	-0,07 [-0,33; 0,20]	0,17 [-0,68; 1,02]; 0,6970	
Geschlecht						
Männlich	22	-0,07 [-0,26; 0,12]	21	0,03 [-0,16; 0,22]	0,22 [-0,38; 0,83]; 0,4694	0,8871
Weiblich	17	-0,17 [-0,38; 0,05]	22	0,03 [-0,16; 0,22]	0,44 [-0,20; 1,08]; 0,1767	
Ethnische Herkunft						
Weiß	29	-0,02 [-0,19; 0,14]	24	0,07 [-0,10; 0,25]	0,22 [-0,34; 0,76]; 0,4438	0,2467
Nicht weiß	10	-0,36 [-0,64; -0,09]	19	-0,03 [-0,23; 0,17]	0,77 [-0,01; 1,54]; 0,0519	
Region						
Nordamerika	12	0,00 [-0,26; 0,26]	13	-0,07 [-0,32; 0,19]	-0,14 [-0,96; 0,68]; 0,7369	0,5510
Europa	16	-0,14 [-0,36; 0,08]	15	-0,02 [-0,24; 0,21]	0,28 [-0,42; 0,98]; 0,4336	
Andere	11	-0,18 [-0,45; 0,09]	15	0,17 [-0,06; 0,41]	0,80 [0,00; 1,59]; 0,0510	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jüngere Patienten sind definiert als männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patienten ≤ 15 Jahre.

^a ANCOVA der prozentualen Änderung von Baseline unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlung, Altersklassen, 6MWT-Kategorie und des FEV1 Ausgangswerts als kontinuierliche Variable.

^b p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell.

^c Die SMD ist ein Maß für die Effektgröße, das dem Hedges g ähnelt; allerdings basiert diese SMD auf den LSM aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

^b p-Wert aus Type 3 Test des ANCOVA Modells.

^e Nicht berichtet, da mindestens eine der Behandlungsgruppen aus weniger als 10 Patienten besteht.

Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; QW = jede Woche; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-175 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Eigenständigkeit Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verbesserung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	6 (26,1%)	23	11 (47,8%)	1,833 (0,816; 4,119); 0,1309	0,1495
> 200 Meter	36	15 (41,7%)	35	13 (37,1%)	0,891 (0,500; 1,590); 0,6986	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	11 (36,7%)	32	12 (37,5%)	1,023 (0,534; 1,957); 0,9463	0,0452
12 – 18 Jahre	15	9 (60,0%)	16	7 (43,8%)	0,729 (0,365; 1,457); 0,3734	
≥ 19 Jahre	14	1 (7,1%)	10	5 (50,0%)	7,000 (0,959; 51,094); 0,0193	
Geschlecht						
Männlich	27	10 (37,0%)	26	12 (46,2%)	1,246 (0,655; 2,372); 0,5048	0,7531
Weiblich	32	11 (34,4%)	32	12 (37,5%)	1,091 (0,567; 2,101); 0,7960	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	15 (34,1%)	36	14 (38,9%)	1,141 (0,639; 2,038); 0,6590	0,9846
Nicht weiß	15	6 (40,0%)	22	10 (45,5%)	1,136 (0,526; 2,456); 0,7457	
Region						
Nordamerika	16	7 (43,8%)	15	8 (53,3%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Europa	27	6 (22,2%)	25	9 (36,0%)	n.b. ^d	
Andere	16	8 (50,0%)	18	7 (38,9%)	n.b. ^d	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; QW = jede Woche

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-176 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Eigenständigkeit Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verschlechterung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	6 (26,1%)	23	4 (17,4%)	0,667 [0,216; 2,054]; 0,4795	0,1903
> 200 Meter	36	6 (16,7%)	35	10 (28,6%)	1,714 [0,698; 4,212]; 0,2333	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	7 (23,3%)	32	7 (21,9%)	n.b. ^d	n.b. ^d
12 – 18 Jahre	15	2 (13,3%)	16	5 (31,3%)	n.b. ^d	
≥ 19 Jahre	14	3 (21,4%)	10	2 (20,0%)	n.b. ^d	
Geschlecht						
Männlich	27	5 (18,5%)	26	6 (23,1%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Weiblich	32	7 (21,9%)	32	8 (25,0%)	n.b. ^d	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	10 (22,7%)	36	11 (30,6%)	1,344 [0,645; 2,802]; 0,4314	0,7328
Nicht weiß	15	2 (13,3%)	22	3 (13,6%)	1,023 [0,194; 5,403]; 0,9792	
Region						
Nordamerika	16	4 (25,0%)	15	3 (20,0%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Europa	27	6 (22,2%)	25	5 (20,0%)	n.b. ^d	
Andere	16	2 (12,5%)	18	6 (33,3%)	n.b. ^d	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; QW = jede Woche

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-177 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Mobilität Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verbesserung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	7 (30,4%)	23	9 (39,1%)	1,286 [0,577; 2,864]; 0,5403	0,7906
> 200 Meter	36	19 (52,8%)	35	20 (57,1%)	1,083 [0,710; 1,651]; 0,7136	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	17 (56,7%)	32	16 (50,0%)	0,882 [0,553; 1,407]; 0,6020	0,4028
12 – 18 Jahre	15	6 (40,0%)	16	9 (56,3%)	1,406 [0,661; 2,994]; 0,3734	
≥ 19 Jahre	14	3 (21,4%)	10	4 (40,0%)	1,867 [0,531; 6,567]; 0,3340	
Geschlecht						
Männlich	27	9 (33,3%)	26	13 (50,0%)	1,500 [0,777; 2,895]; 0,2227	0,2779
Weiblich	32	17 (53,1%)	32	16 (50,0%)	0,941 [0,585; 1,514]; 0,8040	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	20 (45,5%)	36	17 (47,2%)	1,039 [0,647; 1,668]; 0,8754	0,5256
Nicht weiß	15	6 (40,0%)	22	12 (54,5%)	1,364 [0,659; 2,823]; 0,3913	
Region						
Nordamerika	16	8 (50,0%)	15	8 (53,3%)	1,067 [0,540; 2,108]; 0,8551	0,8682
Europa	27	10 (37,0%)	25	12 (48,0%)	1,296 [0,684; 2,455]; 0,4285	
Andere	16	8 (50,0%)	18	9 (50,0%)	1,000 [0,510; 1,961]; 1,0000	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; QW = jede Woche

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-178 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Mobilität Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verschlechterung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	7 (30,4%)	23	2 (8,7%)	n.b. ^d	n.b. ^d
> 200 Meter	36	6 (16,7%)	35	3 (8,6%)	n.b. ^d	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	6 (20,0%)	32	3 (9,4%)	n.b. ^d	n.b. ^d
12 – 18 Jahre	15	5 (33,3%)	16	2 (12,5%)	n.b. ^d	
≥ 19 Jahre	14	2 (14,3%)	10	0	n.b. ^d	
Geschlecht						
Männlich	27	7 (25,9%)	26	2 (7,7%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Weiblich	32	6 (18,8%)	32	3 (9,4%)	n.b. ^d	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	9 (20,5%)	36	3 (8,3%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Nicht weiß	15	4 (26,7%)	22	2 (9,1%)	n.b. ^d	
Region						
Nordamerika	16	5 (31,3%)	15	0	n.b. ^d	n.b. ^d
Europa	27	2 (7,4%)	25	2 (8,0%)	n.b. ^d	
Andere	16	6 (37,5%)	18	3 (16,7%)	n.b. ^d	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; QW = jede Woche

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-179 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Betreuungsbedarf Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verbesserung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosuflase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	6 (26,1%)	23	9 (39,1%)	1,500 [0,637; 3,531]; 0,3507	0,3052
> 200 Meter	36	10 (27,8%)	35	8 (22,9%)	0,823 [0,368; 1,840]; 0,6361	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	8 (26,7%)	32	10 (31,3%)	1,172 [0,535; 2,569]; 0,6935	0,7670
12 – 18 Jahre	15	6 (40,0%)	16	5 (31,3%)	0,781 [0,301; 2,031]; 0,6167	
≥ 19 Jahre	14	2 (14,3%)	10	2 (20,0%)	1,400 [0,235; 8,336]; 0,7170	
Geschlecht						
Männlich	27	7 (25,9%)	26	7 (26,9%)	1,038 [0,423; 2,551]; 0,9350	0,9055
Weiblich	32	9 (28,1%)	32	10 (31,3%)	1,111 [0,522; 2,365]	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	13 (29,5%)	36	11 (30,6%)	1,034 [0,528; 2,024]; 0,9224	0,7038
Nicht weiß	15	3 (20,0%)	22	6 (27,3%)	1,364 [0,402; 4,622]; 0,6175	
Region						
Nordamerika	16	8 (50,0%)	15	6 (40,0%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Europa	27	5 (18,5%)	25	6 (24,0%)	n.b. ^d	
Andere	16	3 (18,8%)	18	5 (27,8%)	n.b. ^d	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; QW = jede Woche

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-180 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität: MPS HAQ, Betreuungsbedarf Gesamtscore von Baseline bis Woche 24 (Responderanalyse Verschlechterung der Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosuflase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI], p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	5 (21,7%)	23	4 (17,4%)	n.b. ^d	n.b. ^d
> 200 Meter	36	7 (19,4%)	35	5 (14,3%)	n.b. ^d	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	6 (20,0%)	32	5 (15,6%)	n.b. ^d	n.b. ^d
12 – 18 Jahre	15	3 (20,0%)	16	3 (18,8%)	n.b. ^d	
≥ 19 Jahre	14	3 (21,4%)	10	1 (10,0%)	n.b. ^d	
Geschlecht						
Männlich	27	6 (22,2%)	26	4 (15,4%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Weiblich	32	6 (18,8%)	32	5 (15,6%)	n.b. ^d	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	7 (15,9%)	36	7 (19,4%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Nicht weiß	15	5 (33,3%)	22	2 (9,1%)	n.b. ^d	
Region						
Nordamerika	16	1 (6,3%)	15	2 (13,3%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Europa	27	7 (25,9%)	25	3 (12,0%)	n.b. ^d	
Andere	16	4 (25,0%)	18	4 (22,2%)	n.b. ^d	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Stratifiziert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. Bei den Subgruppen Alter bzw. 6MWT-Kategorie zu Baseline wurde die jeweilige Variable nicht zur Stratifikation verwendet.

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; QW = jede Woche

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-181 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Ereignis n (%)	N	Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	23 (100,0%)	23	22 (95,7%)	0,96 [0,88; 1,04]; 1,0000	0,2468
> 200 Meter	36	34 (94,4%)	35	34 (97,1%)	1,03 [0,93; 1,13]; 1,0000	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	29 (96,7%)	32	31 (96,9%)	1,00 [0,91; 1,10]; 1,0000	0,2783
12 – 18 Jahre	15	14 (93,3%)	16	16 (100,0%)	1,07 [0,94; 1,23]; 0,4839	
≥ 19 Jahre	14	14 (100,0%)	10	9 (90,0%)	0,90 [0,73; 1,11]; 0,4167	
Geschlecht						
Männlich	27	27 (100,0%)	26	25 (96,2%)	0,96 [0,89; 1,04]; 0,4906	0,2354
Weiblich	32	30 (93,8%)	32	31 (96,9%)	1,03 [0,93; 1,15]; 1,0000	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	44 (100,0%)	36	36 (100,0%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Nicht weiß	15	13 (86,7%)	22	20 (90,9%)	1,05 [0,83; 1,33]; 1,0000	
Region						
Nordamerika	16	16 (100,0%)	15	14 (93,3%)	0,93 [0,82; 1,07]; 0,4839	0,2049
Europa	27	27 (100,0%)	25	25 (100,0%)	n.b. ^d	
Andere	16	14 (87,5%)	18	17 (94,4%)	1,08 [0,87; 1,34]; 0,5909	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Nicht-stratifiziertes relatives Risiko. Wenn eine Nullzelle auftrat, wurde eine Nullzellenkorrektur (+0,5) vorgenommen.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (nicht-stratifiziert).

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berechnet, da bei 100 % der Patienten aller Behandlungsarme einer Subgruppe ein Event auftrat.

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche; UE = Unerwünschtes Ereignis

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-182 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher UE – PT Abdominale Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosufase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Ereignis n (%)	N	Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	4 (17,4%)	23	4 (17,4%)	1,00 [0,28;3,52]; 1,000	0,0322
> 200 Meter	36	1 (2,8%)	35	10 (28,6%)	10,29 [1,39;76,18]; 0,003	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	1 (3,3%)	32	11 (34,4%)	10,31 [1,42;75,11]; 0,003	0,0234
12 – 18 Jahre	15	2 (13,3%)	16	3 (18,8%)	1,41 [0,27;7,28]; 1,000	
≥ 19 Jahre	14	2 (14,3%)	10	0	0,27 [0,01;5,13]; 0,493	
Geschlecht						
Männlich	27	3 (9,4%)	26	8 (25,0%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Weiblich	32	2 (7,4%)	32	6 (23,1%)	n.b. ^d	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	4 (9,1%)	36	8 (22,2%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Nicht weiß	15	1 (6,7%)	22	6 (27,3%)	n.b. ^d	
Region						
Nordamerika	16	0	15	3 (20,0%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Europa	27	4 (14,8%)	25	5 (20,0%)	n.b. ^d	
Andere	16	1 (6,3%)	18	6 (33,3%)	n.b. ^d	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Nicht-stratifiziertes relatives Risiko. Wenn eine Nullzelle auftrat, wurde eine Nullzellenkorrektur (+0,5) vorgenommen.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (nicht-stratifiziert).

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten.

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche; UE = Unerwünschtes Ereignis

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-183 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher schwerer UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosufase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Ereignis n (%)	N	Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	1 (4,3%)	23	0	n.b. ^d	n.b. ^d
> 200 Meter	36	0	35	2 (5,7%)	n.b. ^d	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	0	32	1 (3,1%)	n.b. ^d	n.b. ^d
12 – 18 Jahre	15	0	16	1 (6,3%)	n.b. ^d	
≥ 19 Jahre	14	1 (7,1%)	10	0	n.b. ^d	
Geschlecht						
Männlich	27	0	26	1 (3,8%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Weiblich	32	1 (3,1%)	32	1 (3,1%)	n.b. ^d	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	1 (2,3%)	36	2 (5,6%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Nicht weiß	15	0	22	0	n.b. ^d	
Region						
Nordamerika	16	0	15	1 (6,7%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Europa	27	1 (3,7%)	25	1 (4,0%)	n.b. ^d	
Andere	16	0	18	0	n.b. ^d	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Nicht-stratifiziertes relatives Risiko. Wenn eine Nullzelle auftrat, wurde eine Nullzellenkorrektur (+0,5) vorgenommen.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (nicht-stratifiziert).

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche; UE = Unerwünschtes Ereignis

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-184 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Ereignis n (%)	N	Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	1 (4,3%)	23	3 (13,0%)	n.b. ^d	n.b. ^d
> 200 Meter	36	1 (2,8%)	35	6 (17,1%)	n.b. ^d	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	1 (3,3%)	32	6 (18,8%)	n.b. ^d	n.b. ^d
12 – 18 Jahre	15	0	16	2 (12,5%)	n.b. ^d	
≥ 19 Jahre	14	1 (7,1%)	10	1 (10,0%)	n.b. ^d	
Geschlecht						
Männlich	27	1 (3,7%)	26	9 (34,6%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Weiblich	32	1 (3,1%)	32	0	n.b. ^d	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	2 (4,5%)	36	5 (13,9%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Nicht weiß	15	0	22	4 (18,2%)	n.b. ^d	
Region						
Nordamerika	16	0	15	1 (6,7%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Europa	27	2 (7,4%)	25	4 (16,0%)	n.b. ^d	
Andere	16	0	18	4 (22,2%)	n.b. ^d	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Nicht-stratifiziertes relatives Risiko. Wenn eine Nullzelle auftrat, wurde eine Nullzellenkorrektur (+0,5) vorgenommen.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (nicht-stratifiziert).

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-185 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher UE, welche zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Ereignis n (%)	N	Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	0	23	0	n.b. ^d	n.b. ^d
> 200 Meter	36	0	35	0	n.b. ^d	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	0	32	0	n.b. ^d	n.b. ^d
12 – 18 Jahre	15	0	16	0	n.b. ^d	
≥ 19 Jahre	14	0	10	0	n.b. ^d	
Geschlecht						
Männlich	27	0	26	0	n.b. ^d	n.b. ^d
Weiblich	32	0	32	0	n.b. ^d	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	0	36	0	n.b. ^d	n.b. ^d
Nicht weiß	15	0	22	0	n.b. ^d	
Region						
Nordamerika	16	0	15	0	n.b. ^d	n.b. ^d
Europa	27	0	25	0	n.b. ^d	
Andere	16	0	18	0	n.b. ^d	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Nicht-stratifiziertes relatives Risiko. Wenn eine Nullzelle auftrat, wurde eine Nullzellenkorrektur (+0,5) vorgenommen.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (nicht-stratifiziert).

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten

Abkürzungen: ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche; UE = Unerwünschtes Ereignis

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-186 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher IAR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Ereignis n (%)	N	Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	20 (87,0%)	23	21 (91,3%)	1,05 [0,86; 1,29]; 1,0000	0,3418
> 200 Meter	36	34 (94,4%)	35	31 (88,6%)	0,94 [0,81; 1,08]; 0,4290	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	28 (93,3%)	32	30 (93,8%)	1,00 [0,88; 1,15]; 1,0000	0,6978
12 – 18 Jahre	15	13 (86,7%)	16	14 (87,5%)	1,01 [0,77; 1,32]; 1,0000	
≥ 19 Jahre	14	13 (92,9%)	10	8 (80,0%)	0,86 [0,61; 1,21]; 0,5504	
Geschlecht						
Männlich	27	26 (96,3%)	26	24 (92,3%)	0,96 [0,84; 1,10]; 0,6104	0,5949
Weiblich	32	28 (87,5%)	32	28 (87,5%)	1,00 [0,83; 1,20]; 1,0000	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	41 (93,2%)	36	35 (97,2%)	1,04 [0,95; 1,15]; 0,6232	0,2747
Nicht weiß	15	13 (86,7%)	22	17 (77,3%)	0,89 [0,66; 1,21]; 0,6767	
Region						
Nordamerika	16	15 (93,8%)	15	13 (86,7%)	0,92 [0,73; 1,17]; 0,5996	0,4979
Europa	27	26 (96,3%)	25	25 (100,0%)	1,04 [0,96; 1,12]; 1,0000	
Andere	16	13 (81,3%)	18	14 (77,8%)	0,96 [0,68; 1,35]; 1,0000	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Nicht-stratifiziertes relatives Risiko. Wenn eine Nullzelle auftrat, wurde eine Nullzellenkorrektur (+0,5) vorgenommen.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (nicht-stratifiziert).

^c Breslow-Day Test

Abkürzungen: IAR = mit der Infusion assoziierte Reaktionen; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-187 (Anhang): Subgruppenanalyse für den Endpunkt Sicherheit: Gesamtrate jeglicher Überempfindlichkeitsreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MOR-004 ITT-Population)

MOR-004	Placebo		Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW)		Elosulfase alfa vs. Placebo	Interaktionstest p-Wert ^c
	N	Ereignis n (%)	N	Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^a [95 % KI]; p-Wert ^b	
6MWT-Kategorie zu Baseline						
≤ 200 Meter	23	4 (17,39%)	23	5 (21,74%)	n.b. ^d	n.b. ^d
> 200 Meter	36	3 (8,33%)	35	7 (20,00%)	n.b. ^d	
Altersgruppe						
5 – 11 Jahre	30	4 (13,33%)	32	6 (18,75%)	n.b. ^d	n.b. ^d
12 – 18 Jahre	15	1 (6,67%)	16	6 (37,50%)	n.b. ^d	
≥ 19 Jahre	14	2 (14,29%)	10	0	n.b. ^d	
Geschlecht						
Männlich	27	2 (7,41%)	26	7 (26,92%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Weiblich	32	5 (15,63%)	32	5 (15,63%)	n.b. ^d	
Ethnische Herkunft						
Weiß	44	4 (9,09%)	36	8 (22,22%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Nicht weiß	15	3 (20,00%)	22	4 (18,18%)	n.b. ^d	
Region						
Nordamerika	16	2 (12,50%)	15	3 (20,00%)	n.b. ^d	n.b. ^d
Europa	27	3 (11,11%)	25	5 (20,00%)	n.b. ^d	
Andere	16	2 (12,50%)	18	4 (22,22%)	n.b. ^d	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

^a Nicht-stratifiziertes relatives Risiko. Wenn eine Nullzelle auftrat, wurde eine Nullzellenkorrektur (+0,5) vorgenommen.

^b p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (nicht-stratifiziert).

^c Breslow-Day Test

^d Nicht berichtet, da in keiner der Behandlungsgruppen ≥ 10 Responder bzw. Events auftraten

Abkürzungen: IAR = mit der Infusion assoziierte Reaktionen; ITT = Intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; QW = jede Woche

Quelle: MOR-004 Zusatzanalysen 2025 [134]