

**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

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Elosulfase alfa
[Mucopolysaccharidose vom Typ IVA]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Es haben neben Elosulfase alfa (Vimizim) keine weiteren Arzneimittel eine Zulassung für das Anwendungsgebiet.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	„nicht angezeigt“
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Elosulfase alfa vom 20.11.2014 (nicht mehr gültig) und vom 16.03.2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elosulfase alfa A16AB12 Vimizim®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Vimizim ist zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert.
	Keine weiteren zugelassenen Arzneimittel (Stand: 12.02.2025)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-022 (Beratung nach § 35a SGB V)

Elosulfase alfa

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. März 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	10
Referenzen	12

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-min walk test
3MSCT	3-min stair climb test
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
ERT	Enzyme replacement therapy
FEV1	first second of forced expiration
FVC	Forced vital capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MPS IVA	Mucopolysaccharidosis Type IVA
MVV	maximal voluntary ventilation
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
uKS	urinary Keratan Sulfate
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mucopolysaccharidose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 05.02.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 67 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Lee CL et al., 2022 [1].

Efficacy of Intravenous Elosulfase Alfa for Mucopolysaccharidosis Type IVA: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

To evaluate the efficacy of elosulfase alfa for MPS IVA and the symptoms that can potentially be improved by ERT, we used randomized controlled trials (RCTs) with meta-analysis.

Methodik

Population:

- Confirmed diagnosis of MPS IVA

Intervention:

- Elosulfase alfa

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- uKS levels, 6MWT, 3MSCT, MPS-HAQ of self-care, caregiver assistance and FVC, FEV1, and MVV.

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, EMBASE, Cochrane. Date not specified

Qualitätsbewertung der Studien:

- k.A.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCT

Hendriksz; et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): A phase 3 randomised placebo-controlled study. J. Inherit. Metab. Dis. **2014**, 37, 979–990.

Hendriksz, C.J.; et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. Mol. Genet. Metab. **2015**, 114, 178–185.

- 4 Cohort Studies.

Hughes, D.; et al, A. Clinical outcomes in a subpopulation of adults with Morquio A syndrome: Results from a long-term extension study of elosulfase alfa. Orphanet J. Rare Dis. **2017**, 12, 98.

Hendriksz, et al. Impact of long-term elosulfase alfa on activities of daily living in patients with Morquio A syndrome in an open-label, multi-center, phase 3 extension study. *Mol. Genet. Metab.* **2018**, 123, 127–134.

Hendriksz, C.J.; et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2016**, 39, 839–847.

Hendriksz, C.J.; et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol. Genet. Metab.* **2016**, 119, 131–143

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Basic patient and study characteristics. Enzyme replacement therapy (ERT).

	ERT	Placebo	Total
Number of patients	327	223	550
Mean age (years)	30.9	26.9	30.0
Mean follow-up (years)	2.3	1.4	1.9
Gender (male # of percentage)	115 (35.1%)	22 (10.0%)	137 (24.9%)

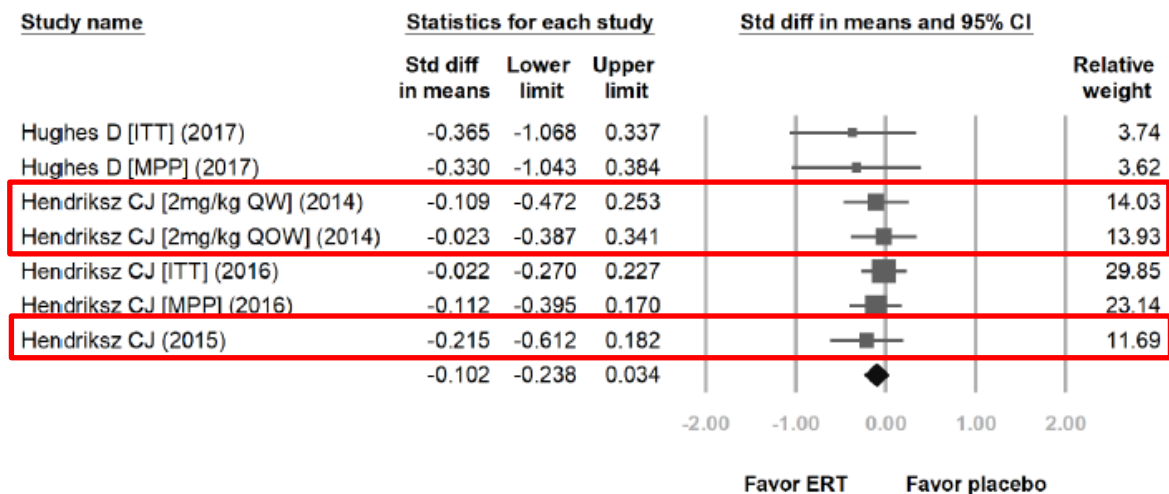
Qualität der Studien:

- k.A.

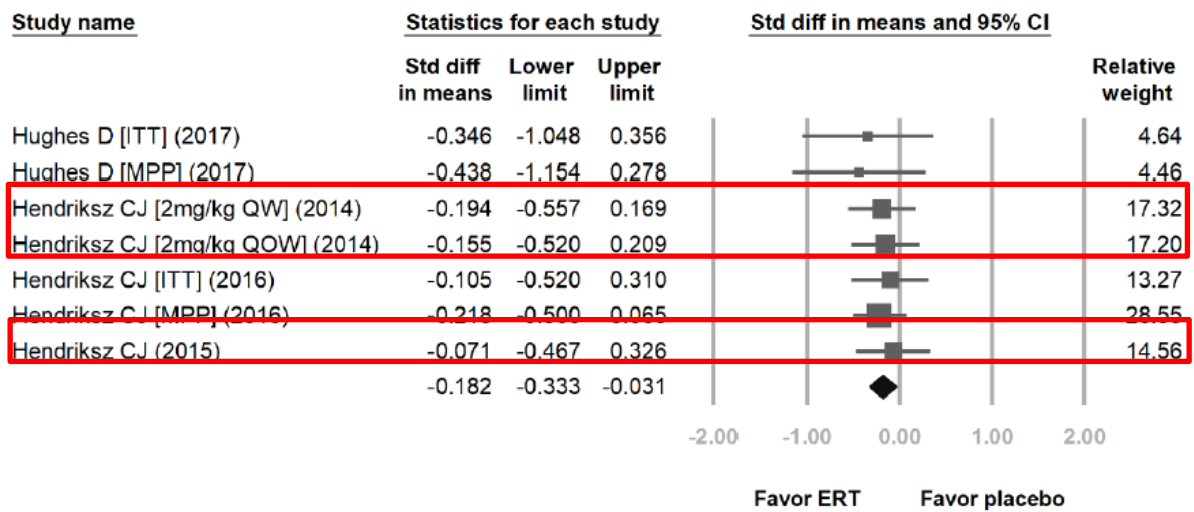
Studienergebnisse:

Es werden ausschließlich Ergebnisse zu RCTs präsentiert. Im Fall einer gemeinsamen Darstellung von RCT und Kohortenstudien sind die RCTs rot eingerahmt.

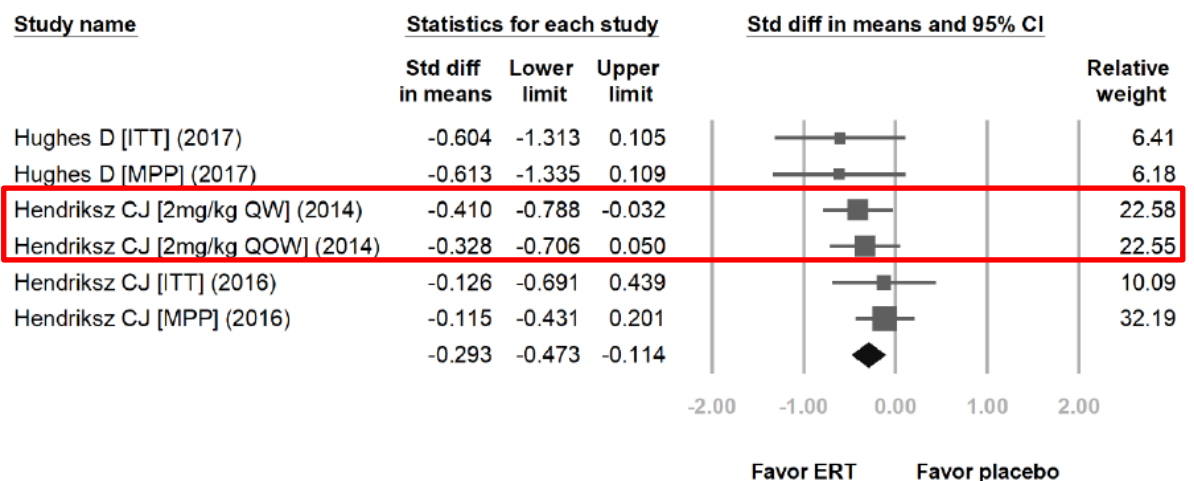
- 6MWT:



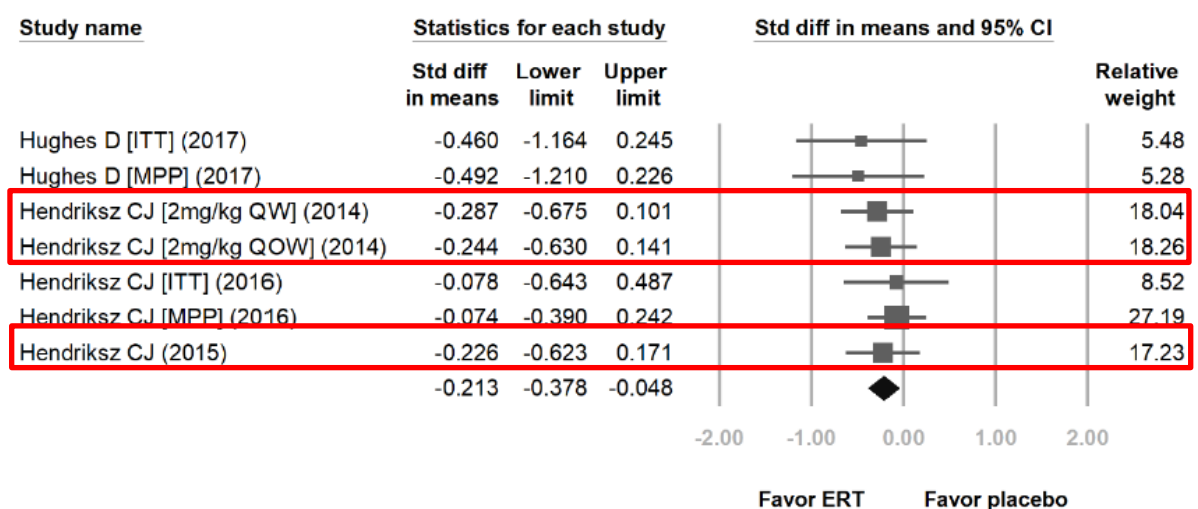
- 3MSCT:



- FVC



- MVV



Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis showed that ERT for MPS IVA has beneficial effects on uKS, physical performance, life quality, and respiratory function. Patients with MPS IVA can be started on ERT as soon as the diagnosis is established. Long-term outcome studies are necessary

to determine the effect of elosulfase alfa on the patients' bones. To evaluate the efficacy of ERT treatment, we should moderate the long-term progression of MPS IVA.

Kommentare zum Review

- Der Review beinhaltet sowohl RCTs als auch Kohortenstudien. Für die vorliegende Synopse wurden nur die Ergebnisse der RCT berücksichtigt.
- Weiterhin ist kein Datum angegeben, an dem die Literaturrecherche durchgeführt wurde und es erfolgte keine Qualitätsbewertung der Studien. Auch die Baselinecharakteristika der Studien sind nicht separat aufgeführt.

3.3 Leitlinien

Es konnten keine relevanten Leitlinien identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2025) am 04.02.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidoses] this term only
2	MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidosis IV] explode all trees
3	(mucopolysaccharidos* OR Morquio* OR (MPS NEXT IV*) OR ((GALNS OR "galactosamine-6-sulfatase") AND deficien*)):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 04.02.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	mucopolysaccharidoses[mh:noexp]
2	mucopolysaccharidosis IV[mh]
3	mucopolysaccharidos*[tiab] OR Morquio*[tiab] OR "MPS IV*" [tiab] OR ((GALNS[tiab] OR "galactosamine-6-sulfatase"[tiab]) AND deficien*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
8	(#4) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt])

#	Suchschritt
	OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
12	(#11) NOT (#7)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.02.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Lee CL, Chuang CK, Syu YM, Chiu HC, Tu YR, Lo YT, et al.** Efficacy of intravenous elosulfase alfa for mucopolysaccharidosis type IVA: a systematic review and meta-analysis. J Pers Med 2022;12(8):1338.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO