

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vestronidase alfa (Mepsevii®)

Ultragenyx Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3MSCT	Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3-Minute Stair Climb Test)
6MWT	Sechs-Minuten-Gehstreckentest (6-Minute Walk Test)
ADA	Anti-medikamentöse Antikörper (Anti-Drug Antibodies)
APRG	Adverse Physiology Reporting Groups
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bayley-III-Test	Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition
CGI	Klinischer Gesamteindruck (Clinical Global Impression)
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
GAG	Glykosaminoglykane
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IAR	Mit der Infusion assoziierte Reaktion
KI	Konfidenzintervall
LogMAR	Logarithmierte anguläre Sehschärfe
LS	Least Square
MAA	Zulassungsantrag (Market Authorization Application)
MDRI	Multi-domain Responder Index
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MPS	Mukopolysaccharidose
MPS HAQ	Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire
NAb	Neutralisierende Antikörper (Neutralizing Antibodies)
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NIHF	Nicht-immunologischer Hydrops fetalis
P-CGI	Patient/Parent/Caregiver CGI
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PGI-C	Physician Global Impression of Change
PROMIS HAQ	Patient-Reported Outcomes Measurements Information System Health Assessment Questionnaire
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ultragenyx Germany GmbH
Anschrift:	Friedrichstr. 191 10117 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Rüdiger Schulze
Position:	Geschäftsführer
Adresse:	Friedrichstr. 191 10117 Berlin
Telefon:	+49 30 2065 9217
Fax:	+49 30 2065 9200
E-Mail:	RSchulze@ultragenyx.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ultragenyx Germany GmbH
Anschrift:	Friedrichstr. 191 10117 Berlin

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vestronidase alfa
Handelsname:	Mepsevii®
ATC-Code:	A16AB18

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Die Ursache für MPS VII ist eine autosomal rezessiv vererbte genetische Mutation im *GUSB*-Gen, die zu einem Mangel an lysosomaler β -Glucuronidase-Aktivität führt. Vestronidase alfa ist die rekombinante Form der humanen β -Glucuronidase und wird intravenös als Kurzinfusion über 4h appliziert. Vestronidase alfa ersetzt das bei MPS VII-Patienten vermindert aktive Enzym β -Glucuronidase exogen und führt so zum Abbau der in den Lysosomen verschiedener Gewebe akkumulierten Glykosaminoglykane (GAG) Dermatansulfat, Heparansulfat und Chondroitinsulfat. Die weitere Akkumulation der GAGs wird somit verhindert. Vestronidase alfa wird über den Blutkreislauf verteilt und nach der endozytotischen Aufnahme in die Zellen in die Lysosomen transportiert. Erst dort wird das Enzym bedingt durch den geringen pH-Wert im Lumen des Lysosoms enzymatisch aktiv. Die Enzymaktivität von Vestronidase alfa zeigt ein Optimum bei pH-Wert 4,0 bis 4,5, sodass eine Aktivität außerhalb des Lysosoms oder außerhalb der Zelle nicht zu erwarten ist. Im Lysosom katalysiert Vestronidase alfa den Abbau der akkumulierten GAG-Metaboliten, indem es die terminalen β -Glucuronsäurereste ausschließlich vom nicht-reduzierenden Ende der GAG-Metaboliten abspaltet.

Vestronidase alfa ist die erste spezifische Enzymersatztherapie für MPS VII. In Deutschland ist zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers kein weiteres Arzneimittel für die Behandlung der MPS VII zugelassen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Mepsevii® ist indiziert für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom).	23.08.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nicht-neurologische Krankheitszeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom)	Nicht zutreffend, da Orphan Drug.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Mepsevii® handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 21.03.2012, nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). Nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1 nicht vorgelegt werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vestronidase alfa war die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie mit Blindstart und einem Crossover der Patienten aus der Placebo-Phase in die Behandlungsphase (UX003-CL301). Das neuartige Blindstart Crossover-Design wurde extra für diese Studie entwickelt, um allen Patienten schnellstmöglichen Zugang zur Behandlung mit Vestronidase alfa zu gewähren und gleichzeitig eine methodisch hochwertige RCT mit zeitlich paralleler Placebo-Vergleichsgruppe durchführen zu können. Um zusätzlich Daten für ein pädiatrisches Patientenkollektiv zu erfassen, wurde aufgrund der noch stärker limitierten Patientenzahl sowie als Resultat ethischer Überlegungen eine offene, einarmige Studie durchgeführt (UX003-CL203). Zum Zwecke der Dosisfindung wurde zudem die Studie UX003-CL201 mit drei weiteren Patienten durchgeführt. Dabei ist hervorzuheben, dass mit den drei zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien und den darin untersuchten 23 Patienten Daten von ca. 31% der derzeit bekannten gesamten weltweit diagnostizierten Patientenpopulation (n = 74) vorliegen.

Ergebnisse zu Morbidität

uGAG-Reduktion

Der primäre Endpunkt aller drei Studien war die Reduktion der Ausscheidung des urinären GAG Dermatansulfat. In der RCT UX003-CL301 konnte unter der Behandlung mit Vestronidase alfa eine rapide, zeitlich stabile und damit robuste signifikante Reduktion der uGAG-Ausscheidung sowohl im Vergleich zu Placebo als auch im Vergleich zur Baseline beobachtet werden (p-Wert < 0,0001 bis Woche 24 der Behandlung). Zudem zeigten im Behandlungsverlauf alle Patienten eine stabile Response (Reduktion der uGAG-Ausscheidung um $\geq 50\%$ des Baseline-Wertes). Auch in der pädiatrischen Studie UX003-CL203 war zu allen Beobachtungszeitpunkten eine signifikante prozentuale Reduktion der uGAG-Ausscheidung relativ zur Baseline zu verzeichnen (alle p-Werte < 0,0001). In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 lag die durchschnittliche uGAG-Reduktion mit der in den anderen beiden Studien verwendeten Dosis von 4mg/kg zudem über dem Schwellenwert der klinischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Response. Somit konnte die biologische Wirksamkeit von Vestronidase alfa überzeugend nachgewiesen werden.

Multidimensionale klinische Symptomatik

Die multidimensionale klinische Symptomatik wurde in der RCT UX003-CL301 mithilfe des kombinierten Endpunktes *Multi-domain Responder Index* (MDRI) erfasst, der aus sechs (Gehstrecke, respiratorische Funktion, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, Feinmotorik und Grobmotorik) bzw. sieben Domänen (zusätzlich Fatigue) bestand. Bereits in Woche 16 der Behandlung mit Vestronidase alfa sowie zum Hauptanalysezeitpunkt in Woche 24 waren signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen (p -Wert $\leq 0,0233$). Im gesamten Behandlungszeitraum bis Woche 48 erfüllte die Mehrheit der Patienten zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt die Kriterien für klinisch relevante Veränderungen in mindestens einer Domäne und zeigte klinisch signifikante Verbesserungen. Damit war durch die Kombination von sechs bzw. sieben patientenrelevanten Endpunkten zum MDRI eine signifikante Verbesserung der multidimensionalen klinischen Symptomatik unter der Behandlung mit Vestronidase alfa zu beobachten und der Gesundheitsnutzen der Behandlung konnte nachgewiesen werden.

Gehstrecke

Die zurückgelegte Gehstrecke wurde anhand des Sechs-Minuten-Gehstreckentests (6MWT) erfasst. In der RCT UX003-CL301 war insgesamt im gesamten 48-wöchigen Zeitraum der Behandlung mit Vestronidase alfa ab Woche 16 im Vergleich zur Baseline im Mittel ausschließlich ein Anstieg der gegangenen Strecke zu verzeichnen (15,7 bis 34,3 m), der sich zum Teil trotz der geringen Stichprobengröße ($n = 8$) in einem statistischen Trend widerspiegelte (Beobachtungszeitpunkt Woche 16: LS Mittelwert = 27,3, 95% KI = [-3,1; 57,7], p -Wert = 0,0788). Zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 zeigten 42,9% der Patienten, die zum Zeitpunkt der Baseline zur Durchführung des 6MWT in der Lage gewesen waren, klinisch relevante Verbesserungen gemäß dem a priori definierten kleinsten relevanten Unterschied (MID) von mindestens 23 m und mindestens 10% der zur Baseline gegangenen Strecke. Nur bei einem Patienten war zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt im gesamten Behandlungszeitraum eine klinisch relevante Verkürzung der Gehstrecke zu beobachten. Zudem war bei drei Patienten, die während der Behandlung mit Placebo eine Verkürzung der Gehstrecke gezeigt hatten, nach dem Wechsel auf Vestronidase alfa-Behandlung ein Anstieg der Gehstrecke und damit ein positiver Effekt auf die Gehstrecke zu beobachten. Auch in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 konnte eine Verbesserung und Stabilisierung der Gehstrecke beobachtet werden. Da MPS VII eine progrediente Erkrankung ist, bedeuten die in den beiden Studien beobachtete Stabilisierung und die Erweiterung der zurückgelegten Gehstrecke einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa.

Motorische Fähigkeiten

Zur Evaluation der motorischen Fähigkeiten wurde in der RCT UX003-CL301 und in der Dosisfindungsstudie UX003CL201 der *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition* (BOT-2) eingesetzt. Trotz der geringen statistischen Power konnte in Woche 16 der Behandlung mit Vestronidase alfa im grobmotorischen Bereich Schnelligkeit und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geschicklichkeit eine statistisch signifikante sowie klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zur Baseline beobachtet werden (LS Mittelwert = 0,6, 95% KI = [0,1; 1,1], p-Wert = 0,0129). In den Wochen 16 und 24 zeigten sich im Vergleich zur Baseline weitere statistische Trends hinsichtlich der klinisch relevanten Verbesserungen der grobmotorischen Fähigkeiten im Bereich Gleichgewicht (Woche 16: LS Mittelwert = 0,7, 95% KI = [0,0; 1,4], p-Wert = 0,0533, Woche 24: LS Mittelwert = 0,8, 95% KI = [-0,1; 1,7], p-Wert = 0,0883). Die feinmotorischen Fähigkeiten blieben im Vergleich zur Baseline über den Behandlungsverlauf weitgehend unverändert und damit stabil. Im Vergleich zu Placebo war lediglich im Bereich Feinmotorische Genauigkeit eine Verbesserung unter Placebo zu beobachten. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse dieser Parallelgruppenanalysen, die im Rahmen des Tag-120 EMA MAA-Prozesses durchgeführt wurden, jedoch stark eingeschränkt. Dennoch ist anzumerken, dass 27% der Patienten im Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa klinisch relevante Verbesserungen im Bereich Feinmotorik zeigten, während klinische relevante Verschlechterungen nicht beobachtet wurden.

Im Rahmen der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 wurden bei zwei Patienten Verbesserungen in der feinmotorischen Genauigkeit erreicht. Außerdem wurden bei einem Patienten Verbesserungen im Subtest für manuelle Geschicklichkeit beobachtet. In der pädiatrischen Studie UX003-CL203 wurden die motorischen Fähigkeiten anhand der eigens adaptierten *Gross Motor Milestone Checklist* (Checkliste grobmotorischer Meilensteine) untersucht: Insgesamt zeigten fünf der acht untersuchten Patienten (62,5%) Verbesserungen der grobmotorischen Funktion unter der Behandlung mit Vestronidase alfa.

Im Kontext des progressiven Verlaufs der MPS VII-Erkrankung sind die unter Vestronidase alfa-Behandlung beobachteten Verbesserungen sowie der Erhalt der motorischen Fähigkeiten als deutlicher Therapieerfolg zu werten.

Schultergelenksbeweglichkeit

Die passive Schultergelenksbeweglichkeit wurde in der RCT UX003-CL301 sowie in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 mittels der Goniometrie gemessen. Da in der RCT UX003-CL301 bereits zur Baseline keine signifikante Bewegungseinschränkung beider Schultergelenke bei den Patienten erkennbar war, konnten keine Verbesserungen der mittleren Schultergelenksflexion und -extension zu den Beobachtungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa relativ zur Baseline erzielt werden. Ausgehend von anderen MPS-Erkrankungen, bei denen Kontrakturen und Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit bei den Patienten üblich sind, waren die vorliegenden Ausgangsergebnisse unerwartet. Im Rahmen der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 wurden jedoch Verbesserungen sowie ebenfalls eine Stabilisierung der Schultergelenksbeweglichkeit bei beiden Patienten mit einer eingeschränkten Schultergelenksbeweglichkeit beobachtet. Der dritte Patient in dieser Studie zeigte zum Zeitpunkt der Baseline keine Einschränkung. Daher konnte keine Verbesserung im weiteren Studienverlauf beobachtet werden. Aufgrund der progredienten Natur von MPS VII deuten die unter Vestronidase alfa-Behandlung beobachteten Verbesserungen sowie der Erhalt der Schultergelenksbeweglichkeit auf einen Therapieerfolg hin.

Respiratorische Funktion

In den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 wurde die respiratorische Funktion anhand der Vitalkapazität der Lunge erfasst. Diese wurde mittels Spirometrie gemessen. Neun der zwölf in die RCT UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten waren zu jung oder kognitiv zu stark eingeschränkt, um die spirometrischen Tests zur Baseline zuverlässig und valide durchzuführen. In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 konnten von nur einem Patienten Daten gemessen werden. Dieser zeigte eine Verbesserung der Lungenfunktion. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ($n = 2$ und $n = 1$) kann jedoch keine valide Aussage über die statistische Signifikanz und die Aussagekraft der Ergebnisse getroffen werden.

Sehschärfe

Die Sehschärfe wurde mithilfe der standardisierten Snellen-Sehprobentafel oder der Patti Pics-Sehprobentafel erhoben. Zu fast allen Beobachtungszeitpunkten der RCT UX003-CL301 waren Verbesserungen der Sehschärfe für beide Augen zu erkennen, die sich trotz der geringen Stichprobengrößen zum Teil in statistischen Trends widerspiegelten. So gab es nach 16 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung der Sehschärfe des linken Auges um durchschnittlich 1,3 korrekt auf der Sehprobentafel gelesene Linien (95% KI = [0,0; 2,6], p-Wert = 0,0506) bzw. war eine mittlere Veränderung der logarithmierten angulären Sehschärfe (LogMAR) um -0,13 zu verzeichnen (95% KI = [-0,26; 0,00], p-Wert = 0,0506). Die Sehschärfe des rechten Auges verbesserte sich in Woche 24 im Durchschnitt um 0,9 korrekt gelesene Linien (95% KI = [-0,1; 1,8], p-Wert = 0,0906) bzw. -0,09 LogMAR (95% KI = [-0,18; 0,01], p = 0,0906). Aufgrund der geringen Patientenzahl kann zwar keine valide Aussage zur statistischen Signifikanz der Veränderungen der Sehschärfe getroffen werden. Dennoch gab es Hinweise auf die Verbesserung der Sehschärfe unter der Behandlung mit Vestronidase alfa. Auch in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 gab es leichte Verbesserungen sowie eine Stabilisierung der Sehschärfe unter Vestronidase alfa-Behandlung. Aufgrund der progressiven Natur der MPS VII-Erkrankung sind der Erhalt und die Hinweise auf Verbesserungen der Sehschärfe als Therapieerfolg zu werten.

Fatigue

In der RCT UX003-CL301 wurde die vom Patienten wahrgenommene Fatigue mit Hilfe der multidimensionalen Fatigue-Skala des *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL™) ermittelt. Trotz der geringen Patientenzahl und trotz des sehr heterogenen Charakters der MPS VII-Erkrankung konnten bereits frühzeitig nach Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa Verbesserungen der Fatigue im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. So verbesserte sich der Gesamtskalenwert für Fatigue bereits nach 8 Wochen Behandlung im Mittel um 3,8 Punkte (95% KI = [-0,5; 8,0], p-Wert = 0,0866). Außerdem waren die Skalenwerte der Dimension Kognitive Fatigue signifikant um durchschnittlich 7,9 Punkte gestiegen (95% KI = [0,6; 15,2], p-Wert = 0,0337). Im weiteren Behandlungsverlauf war in Woche 16 der Gesamtskalenwert im Vergleich zur Baseline im Mittel um 5,1 Punkte gestiegen (95% KI = [-0,6; 10,8], p-Wert = 0,0805) und die für die Werte der Dimension Kognitive Fatigue war sogar ein signifikanter Anstieg von 9,9 Punkten zu verzeichnen (95% KI = [3,9; 16,4], p-Wert = 0,0015). Parallelgruppenanalysen für den Fatigue-Gesamtskalenwert, die im Rahmen des Tag-120 EMA MAA-Prozesses durchgeführt wurden, ergaben zu keinem Beobachtungszeitpunkt bis Woche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

24 signifikante Unterschiede zwischen Placebo- und Verumbehandlung in der Veränderung relativ zur Baseline. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse dieser Parallelgruppenanalysen jedoch ohnehin stark eingeschränkt. Dennoch ist anzumerken, dass zu fast allen Beobachtungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline Verbesserungen der Fatigue auf allen einzelnen Dimensionen und in der Gesamtskala zu verzeichnen waren. Außerdem zeigten neun der zwölf eingeschlossenen Patienten (75%) zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt im 48-wöchigen Zeitraum der Behandlung mit Vestronidase alfa eine Verbesserung des Gesamtskalenwertes gleich oder größer als die vordefinierte MID und damit eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue-Symptome. Aufgrund der progredienten Natur von MPS VII deuten die beobachteten Verbesserungen unter der Behandlung mit Vestronidase alfa eindeutig auf einen Therapieerfolg hin.

Wachstum

Das Wachstum der Patienten wurde in allen drei Studien an der Körpergröße und dem Körpergewicht gemessen. In der RCT UX003-CL301 war unter der Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline insgesamt eine positive Entwicklung der Körpergröße und des Körpergewichts zu erkennen. So war der mittlere z-Wert des Körpergewichts in Woche 16 der Vestronidase alfa-Behandlung signifikant um 0,2 gestiegen (95% KI = [0,02; 0,38], p-Wert = 0,0298). Generell veränderten sich die standardisierten Körpermaße im Behandlungsverlauf um maximal 0,4 Standardabweichungen. Diese Entwicklung spricht für eine Stabilisierung von Körpergröße und -gewicht im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen.

Auch in der pädiatrischen Studie UX003-CL203 verbesserten sich die z-Werte der Körpergröße der Patienten bis zum Ende des Behandlungszeitraums in Woche 48 im Mittel um 0,15 und blieben damit stabil. Dabei zeigte sich im Zeitraum vor der Behandlung mit Vestronidase alfa bei allen Patienten eine negative Entwicklung der standardisierten Körpergröße, während sich die Werte erst unter der Behandlung stabilisierten. Zusätzlich wurde der Kopfumfang der Patienten gemessen. Zum Ende des Behandlungszeitraums in Woche 48 gab es einen mittleren Anstieg des Kopfumfanges um 0,80 cm ($SE = \pm 0,12$). Da Normwerte für den Kopfumfang nur für Kinder bis 36 Monate verfügbar sind, gibt es für den Behandlungszeitraum bis Woche 48 jeweils nur den z-Wert eines Patienten. Der z-Wert zum Ende des Behandlungszeitraums in Woche 48 deutet mit einer Veränderung des standardisierten Kopfumfanges von -0,22 jedoch auf eine Stabilisierung des Zuwachses des Kopfumfanges hin. In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 waren zu Beginn im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen gleichen Geschlechts keine bedeutsamen Abweichungen der Körpergröße zu erkennen ($-2,0 \leq z \leq -1,8$). Während der Behandlung mit Vestronidase alfa konnten keine wesentlichen Veränderungen dieser z-Werte festgestellt werden, sodass auch hier eine Stabilisierung des Körperwachstums zu beobachten war.

Da MPS VII eine progrediente Erkrankung ist, bei der sich ohne Behandlung Minderwuchs im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung über die Zeit dramatisiert, bedeutet selbst eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stabilisierung des Wachstums im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa.

Selbstversorgung und Mobilität

Um Veränderungen der Fähigkeit zur täglichen Selbstversorgung und der Mobilität zu erfassen, wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 der *Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire* (MPS HAQ) eingesetzt. In der RCT UX003-CL301 konnten in allen drei im MPS HAQ berücksichtigten Bereichen (Selbstversorgung, Mobilität, Hilfe durch Pflegende) während der Behandlung mit Vestronidase alfa Verbesserungen erzielt werden. Trotz der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen geringen Stichprobengröße wurde für die zum Bereich Selbstversorgung zugeordnete Domäne Essen und Trinken nach 24 Wochen Behandlung sogar eine statistisch signifikante Verbesserung beobachtet (LS Mittelwert = -0,5, 95% KI = [-1,0; 0,0], p-Wert = 0,0323). Im Bereich Mobilität gab es in der Domäne Beweglichkeit nach 24 Wochen Behandlung ebenfalls statistisch signifikante Verbesserungen von durchschnittlich -0,6 Punkten (95% KI = [-1,2; 0,0], p-Wert = 0,0484). Auch in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 berichteten zwei der drei Patienten von Verbesserungen in allen drei im MPS HAQ berücksichtigten Bereichen. In Anbetracht des progredienten Verlaufs der MPS VII-Erkrankung sind die unter Vestronidase alfa-Behandlung beobachteten stabil bleibenden oder sogar verbesserten Fähigkeiten der Patienten zu Selbstversorgung und Mobilität als Therapieerfolge zu werten.

Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen

In der RCT UX003-CL301 wurden Patienten-berichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen bei Patienten ab 14 Jahren mit dem *Patient-Reported Outcomes Measurements Information System Health Assessment Questionnaire* (PROMIS HAQ) erhoben. Zusammenfassend wurden unter der Behandlung mit Vestronidase alfa positive Entwicklungen der von den erwachsenen Patienten berichteten Behinderungen und Schmerzen beobachtet. Bis Woche 24 der Behandlung zeigten sich in der Domäne Gesundheit trotz der geringen Stichprobengröße im Mittel sogar signifikante Verbesserungen des Gesundheitszustandes der Patienten (Woche 8: LS Mittelwert = -41,7, 95% KI = [-53,4; -29,9], p-Wert < 0,0001, Woche 16: LS Mittelwert = -24,2, 95% KI = [-48,4; 0,1], p-Wert = 0,0510, Woche 24: LS Mittelwert = -31,7, 95% KI = [-47,9; -15,4], p-Wert < 0,0001). Insgesamt kam es unter der Behandlung mit Vestronidase alfa zu einer Verbesserung und Stabilisierung der von den erwachsenen Patienten berichteten Behinderungen und Schmerzen, was aufgrund des progredienten Verlaufs der MPS VII auf einen Erfolg der Therapie mit Vestronidase alfa hindeutet.

Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern

Patienten-berichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen bei Kindern wurden in der RCT UX003-CL301 mit dem von den Eltern ausgefüllten *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) erhoben. Insgesamt zeigte die Mehrheit der Patienten unter der Behandlung mit Vestronidase alfa in den Domänen Schmerzen/Unbehagen und Einschränkung im Vergleich zur Baseline Verbesserungen oder eine Stabilisierung der Symptomatik. In der Kategorie Allgemeine Aktivitäten waren im Behandlungszeitraum bis Woche 24 der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung trotz der geringen Stichprobengröße sogar signifikante Verbesserungen sowie Verbesserungen, die sich statistisch in einem Trend zeigten, zu verzeichnen (Woche 8: LS Mittelwert = -0,4, 95% KI = [-0,7; -0,1], p-Wert = 0,0209, Woche 16: LS Mittelwert = -0,2, 95% KI = [-0,3; -0,1], p-Wert < 0,0001, Woche 24: LS Mittelwert = -0,6, 95% KI = [-1,3; 0,1], p-Wert = 0,0858). Durch den sehr patienten-individuellen Krankheitsverlauf der MPS VII-Erkrankung, gepaart mit der Seltenheit der Erkrankung, die nur eine geringe Stichprobengröße in der vorliegenden Studie zulässt, können Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse nur unter Vorbehalt getroffen werden. Dennoch war unter der Behandlung mit Vestronidase alfa im Mittel vorrangig eine Stabilisierung und Verbesserung der Patienten-berichteten Behinderungen und Schmerzen bei Kindern zu beobachten.

Treppensteigen

Die Fähigkeit zum Treppensteigen wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 anhand der Anzahl der erklommenen Stufen im Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) erhoben. Vier von sieben Patienten zeigten in der RCT UX003-CL301 zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt im 48-wöchigen Zeitraum der Behandlung mit Vestronidase alfa verglichen zur Baseline eine Verbesserung in der Anzahl der erklommenen Stufen. Im Mittel war die Veränderung der Fähigkeit zum Treppensteigen im Vergleich zur Baseline im Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa jedoch heterogen und schwankte von +8 bis -24 Stufen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch limitiert. Auch bei den drei in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 untersuchten Patienten waren die Ergebnisse variabel. Die mittlere Veränderung der Anzahl der erklommenen Stufen im Vergleich zur Baseline schwankte zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten zwischen +25 und -85 Stufen. Da bei allen Patienten der Test zu mehreren Beobachtungszeitpunkten nicht durchgeführt werden konnte und Patient 111-203 sich zwischenzeitlich einer Hüftoperation unterzogen hatte, ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch ebenfalls limitiert.

Gesamteindruck

Um ein umfassenderes Bild der klinischen Entwicklung der MPS VII-Patienten darzustellen, wurde der Gesamteindruck in der RCT UX003-CL301 sowohl vom Arzt als *Clinical Global Impression* (CGI) als auch von den Patienten bzw. von deren Eltern/Betreuern als *Patient/Parent/Caregiver CGI* (P-CGI) eingeschätzt. Insgesamt waren über den gesamten Studienverlauf im Durchschnitt Verbesserungen der Symptomatik anhand positiver CGI- und P-CGI-Werte zu erkennen. In Woche 48 der Behandlung mit Vestronidase alfa hatten neun der zwölf Patienten (75%) einen positiven CGI-Wert und zeigten damit im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung in dem vom Arzt eingeschätzten Allgemeinzustand. Die von Patienten/Eltern/Betreuern angegebenen P-CGI-Werte waren unter Vestronidase alfa-Behandlung bis Woche 24 stets höher als die Werte unter Placebo. Dieser Unterschied spiegelte sich trotz der geringen Patientenzahlen zum Beobachtungszeitpunkt Woche 8 in einem statistischen Trend wider (LS Mittelwert = 0,4, 95% KI = [-0,0; 0,8], p-Wert = 0,0752). Somit waren unter der Behandlung mit Vestronidase alfa positive Effekte auf den Gesamteindruck zu beobachten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den Studien UX003-CL203 und UX003-CL201 wurde eine spezifisch für MPS VII adaptierte Version des CGI verwendet (*Physician Global Impression of Change*, PGI-C). In beiden Studien waren unter der Behandlung mit Vestronidase alfa bei allen Patienten leichte bis signifikante Verbesserungen der Symptomatik anhand der Veränderung des vom Arzt eingeschätzten klinischen Gesamteindrucks zu verzeichnen. Dabei zeigten sich sowohl Verbesserungen kontinuierlich über die Dauer der Behandlung sowie eine Stabilisierung der Symptome. Damit waren unter der Behandlung mit Vestronidase alfa insgesamt vorwiegend positive Entwicklungen sowie eine Stabilisierung der Symptomatik anhand des Gesamteindrucks zu sehen. Aufgrund der progredienten Natur von MPS VII deuten sowohl die beobachteten Verbesserungen als auch die Stabilisierung des Gesamteindrucks auf einen Erfolg der Therapie mit Vestronidase alfa hin.

Funktionelle Entwicklung

In der pädiatrischen Studie UX003-CL203 wurde zusätzlich die funktionelle Entwicklung von zwei asiatischen Patientinnen anhand des Bayley-III-Tests untersucht. Aufgrund der geringen beobachteten Patientenzahl kann keine valide, allgemeine Aussage zur Verbesserung der funktionellen Entwicklung mit Vestronidase alfa-Behandlung für das gesamte Patientenkollektiv getroffen werden. Jedoch zeigte sich bei den beiden untersuchten Patientinnen eine Verbesserung in der Entwicklung in den kognitiven, sprachlichen und motorischen Skalen des Bayley-III-Tests.

Ergebnisse zu Lebensqualität

Aufgrund des jungen mittleren Alters der untersuchten Patienten und der zum Teil erheblichen kognitiven Einschränkungen durch die Erkrankung war die Erhebung subjektiver Berichte zur Lebensqualität deutlich erschwert. Aus diesem Grund wurde Lebensqualität nicht in separaten Endpunkten erhoben. Dennoch wird davon ausgegangen, dass Verbesserungen der Morbidität auch in einer Verbesserung der Lebensqualität resultieren. Daher wurde Lebensqualität implizit durch die Endpunkte der Morbidität erhoben.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen***Inzidenz von unerwünschten Ereignissen***

Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden anhand der NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Version 4.0) nach Schweregrad und Zusammenhang mit der Therapie kategorisiert und nach Organklassen und bevorzugter Bezeichnung nach MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Version 18.1) klassifiziert. Fast alle der in den drei Studien berichteten UEs waren vom Schweregrad 1 oder 2 und keines der beobachteten UEs führte zum Behandlungs- oder Studienabbruch oder zum Tod. In der RCT UX003-CL301 traten im Behandlungszeitraum bis Woche 48 UEs sowohl unter Placebo als auch unter Vestronidase alfa gleichermaßen auf. Die zwei SUEs, die während der Behandlung mit Vestronidase alfa auftraten, waren entweder nicht mit der Therapie assoziiert oder lagen in einer versehentlich zu hohen initialen Infusionsrate begründet. Alle UEs traten weniger als einmal pro Patientenjahr auf. Im Rahmen der sich an die RCT UX003-CL301 anschließenden Verlängerungsstudie UX003-CL202 trat lediglich in einem Fall eine mit Atopie

und Nahrungsmittelallergien in der Vorgeschichte therapieassoziierte Urtikaria auf, die im weiteren Behandlungsverlauf durch prophylaktische Medikation sehr gut minimiert werden konnte. In der pädiatrischen Studie UX003-CL203 traten bei insgesamt 50% der Patienten therapieassoziierte UEs auf. Allerdings wurde nur bei einem Patienten ein therapieassoziiertes SUE beobachtet. In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 kam es bei zwei der drei Patienten zu therapieassoziierten UEs. Bei zwei Patienten kam es zu SUEs, die jedoch nicht in Zusammenhang mit der Therapie mit Vestronidase alfa standen. Damit weist Vestronidase alfa bei MPS VII-Patienten ein gutes Sicherheitsprofil auf.

Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen

Weitreichende Erfahrung mit Enzyersatztherapien bei MPS-Erkrankungen hat gezeigt, dass mit der Infusion assoziierte Reaktionen häufig einem anaphylaktoiden Muster folgen. Aus diesem Grund wurden zusätzlich zur Erfassung unerwünschter Ereignisse Überempfindlichkeitsreaktionen zusammen mit infusionsassoziierten Reaktionen (IARs) erfasst und dokumentiert. Zur Klassifizierung von IARs wurden *Adverse Physiology Reporting Groups* (APRG) verwendet, um Informationen zu IARs einschließlich der aufgetretenen Symptome zu erfassen und verschiedene Arten von IARs zu unterscheiden. Außerdem wurden alle IARs anhand der NCI CTCAE (Version 4.0) nach Schweregrad und Zusammenhang mit der Therapie kategorisiert und nach Organklassen und bevorzugter Bezeichnung nach MedDRA (Version 18.1) klassifiziert.

In der RCT UX003-CL301 kam es im Behandlungszeitraum bis Woche 48 lediglich bei 0,9% aller Infusionen zu anaphylaktoiden Reaktionen. In einem Fall lag diese in einem Versehen bei der Einstellung der Infusionsrate begründet. Andere IARs hingen größtenteils mit dem Infusionskatheter und nicht mit dem Arzneimittel selbst zusammen. Zudem traten IARs unter Placebo als auch unter Vestronidase alfa gleichermaßen auf. Auch während der Verlängerungsstudie UX003-CL202 zeigten sich IARs nur bei einem geringen Anteil aller Infusionen (7,2%). Lediglich in einem Fall kam es zu schwerwiegenden IARs, die jedoch mit zusätzlicher prophylaktischer Medikation minimiert werden konnten. Außerdem gab es keine IARs, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studien oder zum Tod führten. Ungefähr 60 bis 70% der Patienten entwickelten während der Behandlung mit Vestronidase alfa anti-medikamentöse Antikörper (*Anti-drug antibodies*, ADAs). Bei 50 bis 60% der Patienten wurden im Behandlungsverlauf, jedoch nicht konsistent über die Zeit neutralisierende Antikörper (NAb) nachgewiesen. Die Antikörpertiter waren generell gering bis moderat und sanken über die Behandlungsdauer, was auf das Abschwächen der Immunogenität mit kontinuierlicher Behandlung hindeutet.

In der pädiatrischen Studie UX003-CL203 waren nur bei ca. 2,5% aller verabreichten Infusionen IARs zu beobachten. Lediglich bei einem Patienten kam es zu einer einmaligen anaphylaktoiden Reaktion. Während der Behandlung mit Vestronidase alfa gab es keine schwerwiegenden IARs und alle aufgetretenen IARs klangen entweder von selbst ab oder waren gut behandelbar. 65% der Patienten entwickelten während der Behandlung mit Vestronidase alfa ADA. Bei zwei Patienten (25,0%) wurden im Behandlungsverlauf, jedoch nicht konsistent über die Zeit NAb nachgewiesen. Die Titer sanken über die Behandlungsdauer,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

was auch hier für das Abschwächen der Immunogenität im Behandlungsverlauf spricht. In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 zeigte keiner der drei eingeschlossenen Patienten während insgesamt fünf Infusionen therapieassoziierte IARs. Bei zwei der drei Patienten (66,7%) konnten im Behandlungsverlauf ADA nachgewiesen werden. Jedoch wurden nur bei einem Patienten zu lediglich einem Beobachtungszeitpunkt NAb nachgewiesen. Somit ist das Profil von Vestronidase alfa im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs sowie Immunogenität insgesamt als positiv zu bewerten.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nicht-neurologische Krankheitszeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Vestronidase alfa (Mepsevii®) ist indiziert für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitszeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom). Bisher gibt es noch keine sicheren und wirksamen kausalen Therapien für diese Patienten. Vestronidase alfa ist daher das erste Arzneimittel, das speziell für Patienten mit MPS VII entwickelt wurde und das als Enzymersatztherapie direkt an der Ursache der schwerwiegenden Erkrankung ansetzt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei MPS VII handelt es sich um eine seltene Erkrankung und Vestronidase alfa wurde der Orphan Drug Status zugesprochen. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass die MPS VII mit zurzeit 74 weltweit diagnostizierten Patienten eine extrem seltene, progrediente Erkrankung mit sehr heterogenen klinischen Manifestationen ist. 50% der Patienten versterben pränatal oder innerhalb des ersten Lebensjahres an Komplikationen von NIHF, Lungenversagen oder Nierenversagen. 25% der Patienten versterben vor Vollendung des 15. Lebensjahres.

Trotz der sehr kleinen Patientenpopulation und der Heterogenität des klinischen Bilds und Verlaufs der Erkrankung wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (UX003-CL301) mit einem neuartigen Blindstart Crossover-Design nach den höchsten Qualitätsstandards durchgeführt. Um zusätzlich Daten für ein pädiatrisches Patientenkollektiv zu erfassen, wurde aufgrund der noch stärker limitierten Patientenzahl sowie als Resultat ethischer Überlegungen eine offene, einarmige Studie durchgeführt (UX003-CL203). Zum Zwecke der Dosisfindung wurde zudem die Studie UX003-CL201 mit drei weiteren Patienten durchgeführt. Dabei ist hervorzuheben, dass mit den drei zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien und den darin untersuchten 23 Patienten Daten von ca. 31% der derzeit bekannten gesamten weltweit diagnostizierten Patientenpopulation vorliegen.

Im Hinblick auf Morbidität wurde in allen drei zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien unter der Behandlung mit Vestronidase alfa vorwiegend eine Stabilisierung der Symptome sowie Verbesserungen bei fast allen patientenrelevanten Endpunkten beobachtet. Trotz der stark limitierten Stichprobengrößen gab es im Behandlungsverlauf im Vergleich zur Baseline, die vor Behandlungsbeginn gemessen worden war, zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten teilweise sogar statistisch signifikante und klinisch eindeutig relevante Verbesserungen hinsichtlich einzelner patientenrelevanter Endpunkte. Klinisch bedeutsame Verschlechterungen wurden dagegen nur vereinzelt beobachtet.

Über alle drei Studien hinweg (inklusive der zum aktuellen Zeitpunkt verfügbaren Safety-Daten zur Langzeitwirkung aus der Extensionsstudie UX003-CL202) zeigte sich zudem, dass Vestronidase alfa ein gutes Sicherheitsprofil aufweist. Da es in den drei zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien keine Todesfälle gab, wurden Daten zur Mortalität nicht detailliert dargestellt. Nichtsdestotrotz wird aufgrund der im Hinblick auf Morbidität erzielten Ergebnisse eine höhere Überlebenschance durch die Behandlung mit Vestronidase alfa als wahrscheinlich angesehen.

Da aufgrund der progredienten Natur der MPS VII-Erkrankung ohne Behandlung eine Verschlechterung der Morbidität über die Zeit zu erwarten ist, stellen die in den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien erzielten Stabilisierungen und Verbesserungen der Symptome einen bisher nicht erreichten, deutlichen, therapie- und patientenrelevanten Nutzen dar, was einem beträchtlichen Zusatznutzen entsprechen würde. Aufgrund der limitierten Datengrundlage wird das Ausmaß des Zusatznutzens als klar, wenn auch nicht quantifizierbar, eingeschätzt. Der Zusatznutzen von Vestronidase alfa besteht für alle MPS VII-Patienten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Mepsevii® ist indiziert für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom). Die klinische Variabilität der MPS VII reicht von Phänotypen mit frühen, gravierenden, Multisystem-Manifestationen und einem schnellen progredienten Verlauf bis zu wenigen Patienten mit einem langsam fortschreitenden Phänotyp mit späteren klinischen Manifestationen. Bei fast der Hälfte aller MPS VII-Patienten tritt ein nicht-immunologischer Hydrops fetalis (NIHF) auf. Die Erkrankung ist mit einer verkürzten Lebenserwartung verbunden. Etwa die Hälfte aller Betroffenen stirbt vor der Vollendung des ersten Lebensjahres, häufig bereits noch *in utero*. Das mediane Überleben von postnatal diagnostizierten Patienten wird auf 30 Jahre geschätzt.

Die häufigsten beeinträchtigenden Symptome sind mentale Retardierung und Skelettdeformierungen. Daraus resultieren häufig verminderte Gehfähigkeit, Gelenksteifheit, Kompressionen des Rückenmarks, Deformierungen der Beine, Krümmung der Finger, sowie Hüftdysplasie und eine insgesamt kleine Statur. Über 60% der Patienten zeigen eine fortschreitende Hornhauttrübung, die zu einer Einschränkung der Sehfähigkeit bis zum vollständigen Erblinden führen kann. Viele Patienten haben Hörprobleme und wiederkehrende Mittelohrentzündungen. Komplikationen obstruktiver Atemwegs- und Herzerkrankungen gehören zu den häufigsten durch die Erkrankung bedingten Todesursachen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die MPS VII ist eine seltene, schwerwiegende, progressive und lebensverkürzende Erkrankung, für die bisher nur symptomatische und palliative Therapiemöglichkeiten zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verfügung standen wie Druckbeatmung mit Sauerstoffzufuhr, logopädische Therapien, Physiotherapie oder der Gebrauch von Hörhilfen und Gehhilfen. Chirurgische Eingriffe zur Verbesserung der Symptomatik bergen das Risiko von Komplikationen während der Anästhesie, die wiederum zum Tod führen können. Die symptomatische Behandlung kann insgesamt nur eine begrenzte Besserung oder Stabilisierung der Symptome erreichen, ein Fortschreiten der Erkrankung jedoch nicht aufhalten. Im Rahmen experimenteller Behandlungen besteht auch die Möglichkeit der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, die jedoch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist. Auf Grund dieser Umstände besteht für Patienten mit MPS VII ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf.

Vestronidase alfa ist die erste und bisher einzige spezifische, kausale Therapie für MPS VII mit dem Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder ganz zu verhindern. Mepsevii® ist indiziert für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom). Da keine Fälle mit ausschließlich neurologischen Krankheitsanzeichen bekannt sind, wird davon ausgegangen, dass Mepsevii® den therapeutischen Bedarf aller Patienten decken kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nicht-neurologische Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom)	2 - 7
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Nicht-neurologische Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom)	MPS VII-Patienten, bei denen nicht-neurologische Krankheitsanzeichen der Erkrankung behandelt werden	Nicht quantifizierbar	2-7
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Nicht-neurologische Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom)	Kosten für Mepsevii®: 922.283,70 € (± 676.341,38 €) + Zusatzkosten: 74,36 € = Jahrestherapiekosten: 922.358,06 € (± 676.415,74 €)	Kosten für Mepsevii®: 1.844.567,40 € (± 1.352.682,76 €) für 2 Patienten 6.455.985,90 € (± 4.734.389,66 €) für 7 Patienten + Zusatzkosten: 148,75 € für 2 Patienten 520,52 € für 7 Patienten = Jahrestherapiekosten: 1.844.716,12 € (± 1.352.831,48 €) für 2 Patienten 6.456.506,42 € (± 4.734.910,18 €) für 7 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.844.716,12 € (± 1.352.831,48 €) für 2 Patienten bis 6.456.506,42 € (± 4.734.910,18 €) für 7 Patienten

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Nicht-neurologische Krankheitszeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom)	MPS VII-Patienten, bei denen nicht-neurologische Krankheitszeichen der Erkrankung behandelt werden	Kosten für Mepsevii®: 922.283,70 € (± 676.341,38 €)	Kosten für Mepsevii®: 1.844.567,40 € (± 1.352.682,76 €) für 2 Patienten 6.455.985,90 € (± 4.734.389,66 €) für 7 Patienten
			+ Zusatzkosten: 74,36 €	+ Zusatzkosten: 148,75 € für 2 Patienten 520,52 € für 7 Patienten
			= Jahrestherapiekosten: 922.358,06 € (± 676.415,74 €)	= Jahrestherapiekosten: 1.844.716,12 € (± 1.352.831,48 €) für 2 Patienten 6.456.506,42 € (± 4.734.910,18 €) für 7 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.844.716,12 € (± 1.352.831,48 €) für 2 Patienten bis 6.456.506,42 € (± 4.734.910,18 €) für 7 Patienten

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Nicht zutreffend, es liegen keine Vergleichstherapien vor.					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Vestronidase alfa (Mepsevii®) unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft durchgeführt werden, die in der Behandlung von Patienten mit MPS VII oder anderen erblichen Stoffwechselstörungen erfahren ist. Die Gabe von Vestronidase alfa sollte durch eine entsprechend geschulte medizinische Fachkraft erfolgen, die in der Lage ist, medizinische Notfälle zu behandeln.

Die empfohlene Dosis von Vestronidase alfa beträgt 4 mg/kg Körpergewicht durch intravenöse Infusion alle zwei Wochen.

Die Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln wurde nicht untersucht.

Sicherheit und Wirksamkeit von Vestronidase alfa bei Patienten über 65 Jahren sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sind nicht erwiesen. Bei diesen Patienten wird kein alternativer Dosisplan empfohlen.

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ist die gleiche wie bei Erwachsenen.

Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Fällen der Behandlung mit Vestronidase alfa, in denen kein eindeutiger Nutzen (einschließlich einer Stabilisierung der Krankheitsanzeichen) festzustellen ist, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Eine Beeinflussung der neurologischen Krankheitsanzeichen ist unwahrscheinlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Während der Gabe von Vestronidase alfa sollte eine geeignete medizinische Versorgung rasch verfügbar sein. Zur Minimierung des Risikos von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion ein nicht-sedierendes Antihistaminikum mit oder ohne einem Antipyretikum gegeben werden. Wenn bei dem Patienten gerade eine akute fiebrige oder respiratorische Erkrankung vorliegt, sollte möglichst keine Infusion durchgeführt werden.

Es ist wichtig, Vestronidase alfa nach dem empfohlenen Infusionsgeschwindigkeitsplan anzuwenden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien mit Vestronidase alfa lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die embryonale/fötale Entwicklung schließen. Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Vestronidase alfa während einer Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen theoretischen Risiken für den Fötus. Bei einer Frau in der Stillzeit sollte Vestronidase alfa nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen von Vestronidase alfa für die Mutter und der Nutzen des Stillens für den Säugling die möglichen theoretischen Risiken für den Säugling überwiegen. Tierexperimentelle Studien mit Vestronidase alfa lassen nicht auf Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität schließen.

Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Das verdünnte Arzneimittel sollte sicherheitshalber unverzüglich angewendet werden. Falls es nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, sollten jedoch normalerweise 36 Stunden bei 2 °C – 8 °C, gefolgt von bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur bis maximal 25 °C, nicht überschreiten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.