

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Vestronidase alfa (Mepsevii®)*

Ultragenyx Germany GmbH

**Modul 4 A**

*Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen  
der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>15</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>17</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>21</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	60
4.2.1 Fragestellung.....	60
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	64
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	67
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	67
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	69
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	70
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	71
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	74
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	74
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	75
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	101
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	103
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	105
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	106
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	108
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit Vestronidase alfa.....	108
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit Vestronidase alfa.....	108
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	108
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	110
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	112
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit Vestronidase alfa.....	113
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit Vestronidase alfa.....	114
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	114
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	128
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	128
4.3.1.3.1 uGAG-Reduktion – RCT.....	130
4.3.1.3.2 Multidimensionale klinische Symptomatik – RCT.....	143
4.3.1.3.3 Gehstrecke – RCT.....	153
4.3.1.3.4 Motorische Fähigkeiten – RCT.....	161
4.3.1.3.5 Schultergelenksbeweglichkeit – RCT.....	169
4.3.1.3.6 Respiratorische Funktion – RCT.....	174
4.3.1.3.7 Sehschärfe – RCT.....	179
4.3.1.3.8 Fatigue – RCT.....	186
4.3.1.3.9 Wachstum – RCT.....	194

4.3.1.3.10	Selbstversorgung und Mobilität – RCT .....	201
4.3.1.3.11	Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen – RCT .....	213
4.3.1.3.12	Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern – RCT .....	221
4.3.1.3.13	Treppensteigen– RCT .....	235
4.3.1.3.14	Gesamteindruck - RCT .....	238
4.3.1.3.15	Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – RCT .....	242
4.3.1.3.16	Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs) – RCT .....	256
4.3.1.3.17	Subgruppenanalysen – RCT .....	272
4.3.1.3.18	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	272
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	281
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	281
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	281
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	282
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	282
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	282
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	284
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	284
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	285
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	285
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	286
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	286
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	287
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	287
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	287
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	288
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	291
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	292
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit Vestronidase alfa .....	293
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	294
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	294
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	307
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	308
4.3.2.3.3.1	uGAG-Reduktion .....	309
4.3.2.3.3.2	Gehstrecke – weitere Untersuchungen .....	319
4.3.2.3.3.3	Treppensteigen – weitere Untersuchungen .....	322
4.3.2.3.3.4	Schultergelenksbeweglichkeit – weitere Untersuchungen .....	324
4.3.2.3.3.5	Respiratorische Funktion– weitere Untersuchungen .....	326
4.3.2.3.3.6	Wachstum – weitere Untersuchungen .....	329
4.3.2.3.3.7	Funktionelle Entwicklung – weitere Untersuchungen .....	340
4.3.2.3.3.8	Sehschärfe – weitere Untersuchungen .....	345

4.3.2.3.3.9	Motorische Fähigkeiten – weitere Untersuchungen .....	348
4.3.2.3.3.10	Selbstversorgung und Mobilität – weitere Untersuchungen.....	360
4.3.2.3.3.11	Gesamteindruck – weitere Untersuchungen .....	364
4.3.2.3.3.12	Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen .....	373
4.3.2.3.3.13	Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs) – weitere Untersuchungen .....	384
4.3.2.3.3.14	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	395
4.3.2.3.3.15	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	395
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	400
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	400
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	402
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	438
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	438
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	438
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	439
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	439
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	439
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	441
4.7	Referenzliste.....	441
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>450</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>457</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>459</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>462</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>464</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>507</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	23
Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit Vestronidase alfa ..	25
Tabelle 4-3: Ergebnisse der Endpunkte zu Morbidität aus RCT UX003-CL301 und Studie UX003-CL203.....	35
Tabelle 4-4: Übersicht zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen nach Schweregrad und Zusammenhang mit der Therapie mit Vestronidase alfa in allen zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien.....	52
Tabelle 4-5: Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen nach Organklassen bzw. APRG-Mustern in allen zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien .....	54
Tabelle 4-6: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	59
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Vestronidase alfa.....	66
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Vestronidase alfa.....	109
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Vestronidase alfa .....	110
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Vestronidase alfa.....	112
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit Vestronidase alfa .....	113
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Vestronidase alfa.....	115
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Vestronidase alfa .....	117
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Vestronidase alfa.....	117
Tabelle 4-15: Klinische Baseline-Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit Vestronidase alfa.....	120
Tabelle 4-16: Ergebnisse der Werte an uGAGs aller in der UX003-CL301 Studie eingeschlossenen Patienten, gemessen mittels der DMB- und LC-MS/MS-Methode.....	126
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Vestronidase alfa .....	128
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Vestronidase alfa ..	129
Tabelle 4-19: Operationalisierung der uGAG-Reduktion – weitere Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die uGAG-Reduktion in RCT mit Vestronidase alfa.....	131
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der uGAG-Ausscheidung relativ zum Wert zum Zeitpunkt der Randomisierung unter Placebo- und Vestronidase	

alfa-Behandlung gemessen via LC-MS/MS DS in g uGAG/g Kreatinin aus RCT mit Vestronidase alfa .....	132
Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Veränderung der uGAG-Ausscheidung während der Behandlung mit Vestronidase alfa relativ zur Baseline gemessen via LC-MS/MS DS aus RCT mit Vestronidase alfa .....	135
Tabelle 4-23: Anzahl und Anteil der Responder (Patienten mit prozentualer Reduktion der uGAG-Ausscheidung relativ zur Baseline $\geq 50$ % gemessen via LC-MS/MS DS) während der Behandlung mit Vestronidase alfa pro Beobachtungszeitpunkt aus RCT .....	140
Tabelle 4-24: Operationalisierung der multidimensionalen klinischen Symptomatik.....	143
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die multidimensionale klinische Symptomatik (MDRI) in RCT mit Vestronidase alfa .....	146
Tabelle 4-26: Deskriptive Statistiken des <i>Multi-domain Responder Index</i> (MDRI) pro Behandlungswoche im Vergleich zur Baseline aus RCT mit Vestronidase alfa .....	148
Tabelle 4-27: Ergebnisse der statistischen Analyse des <i>Multi-domain Responder Index</i> (MDRI) pro Behandlungswoche im Vergleich zur Baseline aus RCT mit Vestronidase alfa.....	149
Tabelle 4-28: Absolute Häufigkeiten der Patienten, die zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 bzw. zu mindestens einem Zeitpunkt während des gesamten Behandlungszeitraums bis Woche 48 die Kriterien des kleinsten relevanten Unterschieds ( <i>Minimal Important Difference</i> , MID) pro Domäne erfüllten aus RCT mit Vestronidase alfa.....	149
Tabelle 4-29: Operationalisierung der Gehstrecke.....	153
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials Gehstrecke in RCT mit Vestronidase alfa.....	155
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Sechs-Minuten-Gehstrecke (in Metern) aus RCT mit Vestronidase alfa .....	156
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den prozentualen Anteil der prognostizierten normalen Gehstrecke (in %) aus RCT mit Vestronidase alfa .....	156
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Zwei-Minuten-Gehstrecke (in Metern) aus RCT mit Vestronidase alfa.....	157
Tabelle 4-34: Operationalisierung der Messung der motorischen Fähigkeiten .....	161
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Messung der grobmotorischen Fähigkeiten in RCT mit Vestronidase alfa .....	162
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die feinmotorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 – Veränderung zur Baseline im Untertest Feinmotorische Genauigkeit der Subskala Feinmotorische Steuerung aus RCT mit Vestronidase alfa .....	163
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die feinmotorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 – Veränderung zur Baseline im Untertest Handgeschicklichkeit der Subskala Handkoordination aus RCT mit Vestronidase alfa .....	164
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die grobmotorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 - Veränderung zur Baseline im Untertest Gleichgewicht der Subskala Körperkoordination aus RCT mit Vestronidase alfa.....	164

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die grobmotorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 – Veränderung zur Baseline im Untertest Schnelligkeit und Geschicklichkeit der Subskala Kraft und Gewandtheit aus RCT mit Vestronidase alfa.....	165
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung zur Baseline in feinmotorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 unter Placebo- und Vestronidase alfa-Behandlung aus RCT mit Vestronidase alfa.....	166
Tabelle 4-41: Operationalisierung der Schultergelenksbeweglichkeit.....	169
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schultergelenksbeweglichkeit in RCT mit Vestronidase alfa.....	170
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den maximalen Bewegungsumfang der Flexion und Extension des linken Schultergelenks aus RCT mit Vestronidase alfa.....	170
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den maximalen Bewegungsumfang der Flexion und Extension des rechten Schultergelenks aus RCT mit Vestronidase alfa.....	172
Tabelle 4-45: Operationalisierung der respiratorischen Funktion.....	174
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die respiratorische Funktion in RCT mit Vestronidase alfa.....	175
Tabelle 4-47: Ergebnisse für FVC (in %) aus RCT mit Vestronidase alfa.....	176
Tabelle 4-48: Ergebnisse für FEV <sub>1</sub> (in Litern) aus RCT mit Vestronidase alfa.....	177
Tabelle 4-49: Ergebnisse für FEV <sub>1</sub> /FVC aus RCT mit Vestronidase alfa.....	177
Tabelle 4-50: Ergebnisse für MVV (L/m) aus RCT mit Vestronidase alfa.....	178
Tabelle 4-51: Operationalisierung der Sehschärfe.....	179
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sehschärfe aus RCT mit Vestronidase alfa.....	181
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Sehschärfe – Linkes Auge (in Linien bzw. LogMAR) aus RCT mit Vestronidase alfa.....	182
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sehstärke – Rechtes Auge (in Linien bzw. logMAR) aus RCT mit Vestronidase alfa.....	184
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Fatigue.....	187
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue in RCT mit Vestronidase alfa.....	187
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Dimension Allgemeine Fatigue aus RCT mit Vestronidase alfa.....	188
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Dimension Schlaf/Ruhe aus RCT mit Vestronidase alfa...	189
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Dimension Kognitive Fatigue aus RCT mit Vestronidase alfa.....	190
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Gesamtskalenwert Fatigue aus RCT mit Vestronidase alfa.....	190
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung zur Baseline des Fatigue-Gesamtskalenwertes unter Placebo- und Vestronidase alfa-Behandlung gemessen mittels der multidimensionalen Fatigue-Skala des PedsQL aus RCT mit Vestronidase alfa.....	191

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Wachstums.....	194
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Wachstum in RCT mit Vestronidase alfa.....	196
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die im Stehen gemessene Körpergröße aus RCT mit Vestronidase alfa.....	196
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die standardisierte, im Stehen gemessene Körpergröße (z-Werte) aus RCT mit Vestronidase alfa .....	197
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit Vestronidase alfa.....	198
Tabelle 4-67: Ergebnisse für das standardisierte Körpergewicht (z-Werte) aus RCT mit Vestronidase alfa.....	199
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Wachstumsrate vor und während der RCT-Studie mit Vestronidase alfa.....	199
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Selbstversorgung und Mobilität.....	201
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Selbstversorgung und Mobilität in RCT mit Vestronidase alfa.....	203
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den MPS HAQ – Bereich Selbstversorgung aus RCT mit Vestronidase alfa.....	204
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den MPS HAQ – Bereich Mobilität aus RCT mit Vestronidase alfa.....	204
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den MPS HAQ – Bereich Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern aus RCT mit Vestronidase alfa.....	205
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne Essen und Trinken des Bereichs Selbstversorgung aus RCT mit Vestronidase alfa.....	206
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne An-/Auskleiden des Bereichs Selbstversorgung aus RCT mit Vestronidase alfa.....	207
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne Körperhygiene des Bereichs Selbstversorgung aus RCT mit Vestronidase alfa.....	207
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne Beweglichkeit des Bereichs Mobilität aus RCT mit Vestronidase alfa.....	208
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne Gehstrecke des Bereichs Mobilität aus RCT mit Vestronidase alfa.....	209
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne Treppensteigen des Bereichs Mobilität aus RCT mit Vestronidase alfa.....	209
Tabelle 4-80: Zusammenfassende Ergebnisse für den MPS HAQ nach 24 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung (GEE-Modell) aus RCT mit Vestronidase alfa.....	210
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Patienten-berichteten Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen.....	213
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen in RCT mit Vestronidase alfa .....	214
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Gesamtbewertung des PROMIS HAQ aus RCT mit Vestronidase alfa.....	215

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Domäne Aktivität des PROMIS HAQ aus RCT mit Vestronidase alfa .....	216
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Domäne Schmerz des PROMIS HAQ aus RCT mit Vestronidase alfa .....	216
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Domäne Gesundheit des PROMIS HAQ aus RCT mit Vestronidase alfa .....	217
Tabelle 4-87: Zusammenfassende Ergebnisse der Veränderung der Werte des PROMIS HAQ in Behandlungswoche 24 relativ zur Baseline aus RCT mit Vestronidase alfa .....	218
Tabelle 4-88: Operationalisierung von Patienten-berichteten Behinderungen und Schmerzen bei Kindern .....	221
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern in RCT mit Vestronidase alfa.....	222
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa .....	223
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Domäne Schmerzen/Unbehagen des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa .....	224
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Domäne Globale Evaluation des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa .....	225
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Kategorie An-/Auskleiden und Körperpflege der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa .....	225
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Kategorie Aufstehen der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa .....	226
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Kategorie Essen der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa .....	227
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Kategorie Gehen der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa.....	228
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Kategorie Hygiene der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa.....	228
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Kategorie Ausstrecken der Hände der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa .....	229
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Kategorie Greifen der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa.....	230
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Kategorie Allgemeine Aktivitäten der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa .....	231
Tabelle 4-101: Zusammenfassende Ergebnisse für den Fragebogen CHAQ nach 24 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung (GEE-Modell) aus RCT mit Vestronidase alfa .....	231
Tabelle 4-102: Operationalisierung des Treppensteigens .....	235
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Treppensteigen in RCT mit Vestronidase alfa .....	236
Tabelle 4-104: Ergebnisse für des Drei-Minuten-Treppensteigen-Tests (3MSCT) aus RCT mit Vestronidase alfa.....	237

Tabelle 4-105: Operationalisierung des Gesamteindrucks.....	238
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamteindruck in RCT mit Vestronidase alfa.....	239
Tabelle 4-107: Ergebnisse des Gesamteindrucks aus Sicht des Patienten bzw. der Eltern/Pflegenden/Betreuer (P-CGI) aus RCT mit Vestronidase alfa.....	240
Tabelle 4-108: Operationalisierung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen.....	242
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in RCT mit Vestronidase alfa.....	244
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse bis zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) aus RCT UX003-CL301 mit Vestronidase alfa.....	245
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse während der Verlängerungsstudie UX003-CL202 mit Vestronidase alfa.....	245
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse bis zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) aus RCT UX003-CL301 mit Vestronidase alfa.....	246
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse korrigiert für die Behandlungsdauer bis zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) aus RCT UX003-CL301 mit Vestronidase alfa.....	248
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse während der Verlängerungsstudie UX003-CL202 mit Vestronidase alfa.....	251
Tabelle 4-115: Operationalisierung der Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs).....	256
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs) in RCT mit Vestronidase alfa.....	260
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Zusammenfassung aller Reaktionen im Behandlungszeitraum bis Woche 48 aus RCT UX003-301 mit Vestronidase alfa.....	261
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Zusammenfassung aller Reaktionen bis zum Datenschnitt während der Verlängerungsstudie UX003-202 mit Vestronidase alfa.....	261
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach APRG-Mustern im Behandlungszeitraum bis Woche 48 aus RCT UX003-301 mit Vestronidase alfa.....	262
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach Organklassen im Behandlungszeitraum bis Woche 48 aus RCT UX003-301 mit Vestronidase alfa.....	263

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse korrigiert für die Behandlungsdauer bis zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) aus RCT UX003-301 mit Vestronidase alfa .....	263
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach APRG-Mustern während der Verlängerungsstudie UX003-202 mit Vestronidase alfa .....	264
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach Organklassen während der Verlängerungsstudie UX003-202 mit Vestronidase alfa.....	265
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper im Behandlungszeitraum bis Woche 48 aus RCT UX003-301 mit Vestronidase alfa .....	265
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper im gesamten Behandlungsverlauf bis zum Datenschnitt während der Verlängerungsstudie UX003-202 mit Vestronidase alfa	266
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper und Titer pro Patient über den Behandlungsverlauf der RCT UX003-301 und Verlängerungsstudie UX003-202 mit Vestronidase alfa .....	266
Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	282
Tabelle 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	282
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	283
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	283
Tabelle 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	283
Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	285
Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	286
Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	286
Tabelle 4-135: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Vestronidase alfa.....	288
Tabelle 4-136: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden mit Vestronidase alfa .....	290
Tabelle 4-137: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern mit Vestronidase alfa .....	292
Tabelle 4-138: Studienpool – RCT mit Vestronidase alfa .....	293
Tabelle 4-139: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Unterlagen mit Vestronidase alfa .....	295

Tabelle 4-140: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Unterlagen mit Vestronidase alfa .....	298
Tabelle 4-141: Charakterisierung der Studienpopulationen UX003-CL201– Weitere Unterlagen mit Vestronidase alfa .....	298
Tabelle 4-142: Charakterisierung der Studienpopulationen UX003-CL203– Weitere Unterlagen mit Vestronidase alfa .....	299
Tabelle 4-143: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen.....	307
Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit Vestronidase alfa.....	309
Tabelle 4-145: Operationalisierung der uGAG-Reduktion mittels der Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat – weitere Untersuchungen.....	310
Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	311
Tabelle 4-147: Anzahl und Anteil der Responder (Patienten mit prozentualer Reduktion der uGAG-Ausscheidung DS relativ zur Baseline $\geq 50$ %) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	315
Tabelle 4-148: Ergebnisse der prozentualen Veränderung bezogen zur Baseline an uGAG-DS-LC-MS/MS (%) der einzelnen Patienten aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	317
Tabelle 4-149: Zusammenfassende prozentuale Veränderung bezogen zur Baseline an uGAG-DS-LC-MS/MS (%) aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	318
Tabelle 4-150: Operationalisierung der Gehstrecke.....	319
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den 6MWT aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa.....	321
Tabelle 4-152: Operationalisierung des Treppensteigens .....	322
Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	323
Tabelle 4-154: Operationalisierung der Schultergelenksbeweglichkeit über die Veränderung der Schultergelenksflexion mittels Goniometrie .....	324
Tabelle 4-155: Ergebnisse für die Veränderung der Schulterflexion mittels Goniometrie aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	325
Tabelle 4-156: Operationalisierung der respiratorischen Funktion – weitere Untersuchungen.....	326
Tabelle 4-157: Ergebnisse für die respiratorische Funktion mittels MVV und FVC aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	328
Tabelle 4-158: Operationalisierung des Wachstums – weitere Untersuchungen.....	329
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – Körpergröße (in cm) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	332
Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – z-Wert der Körpergröße aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	332

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – Wachstumsgeschwindigkeit aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	333
Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – Körpergewicht (in kg) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	334
Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – Kopfumfang (in cm) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	335
Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – z-Wert des Kopfumfangs aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	336
Tabelle 4-165: Ergebnisse für anthropometrische Parameter der einzelnen Patienten aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	339
Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – Wachstumsgeschwindigkeit aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	340
Tabelle 4-167: Operationalisierung der funktionellen Entwicklung mittels Bayley-III-Test – Weitere Untersuchungen .....	341
Tabelle 4-168: Skalenrohwerte und standardisierte Skalenwerte des Bayley-III-Tests aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	343
Tabelle 4-169: Gesamtskalenwerte und Prozentränge des Bayley-III-Tests aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	344
Tabelle 4-170: Operationalisierung der Sehschärfe .....	345
Tabelle 4-171: Ergebnisse für Sehstärke (in Linien) aus UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	347
Tabelle 4-172: Ergebnisse für Sehstärke (logMAR) aus UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	347
Tabelle 4-173: Operationalisierung der motorischen Fähigkeiten mittels der Checkliste grobmotorische Meilensteine und BOT-2 – weitere Untersuchungen .....	348
Tabelle 4-174: Ergebnisse für die Checkliste grobmotorische Meilensteine – Position Rückenlage aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	351
Tabelle 4-175: Ergebnisse für die Checkliste grobmotorische Meilensteine – Position Bauchlage aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	352
Tabelle 4-176: Ergebnisse für die Checkliste grobmotorische Meilensteine –Sitzende Position aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	353
Tabelle 4-177 Ergebnisse für die Checkliste grobmotorische Meilensteine – Stehende Position aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	354
Tabelle 4-178: Ergebnisse für die motorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 – Untertests zu Feinmotorik (Feinmotorische Genauigkeit, Handgeschicklichkeit) und Grobmotorik (Gleichgewicht, Schnelligkeit und Geschicklichkeit) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	358
Tabelle 4-179: Operationalisierung der Selbstversorgung und Mobilität mittels MPS HAQ 360	
Tabelle 4-180: Ergebnisse der einzelnen Domänen des MPS HAQ pro Patient aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	362

Tabelle 4-181: Ergebnisse der einzelnen Bereiche des MPS HAQ pro Patient aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	363
Tabelle 4-182: Operationalisierung des Gesamteindrucks – weitere Untersuchungen.....	364
Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamteindruck (PGI-C) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa.....	366
Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamteindruck (PGI-C) aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa.....	371
Tabelle 4-185: Operationalisierung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen.....	373
Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	376
Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa.....	377
Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa.....	380
Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa.....	381
Tabelle 4-190: Operationalisierung der Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs) .....	384
Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Zusammenfassung aller Reaktionen aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa .....	387
Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach APRG-Mustern aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa.....	388
Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach Organklassen aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa.....	389
Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa.....	389
Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper und Titer pro Patient über den Behandlungsverlauf aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa.....	389
Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Zusammenfassung aller Reaktionen aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa .....	392

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa.....	393
Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper und Titer pro Patient über den Behandlungsverlauf aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa.....	393
Tabelle 4-199: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit Vestronidase alfa.....	403
Tabelle 4-200: Ergebnisse der Endpunkte zu Morbidität aus RCT UX003-CL301 und Studie UX003-CL203 .....	414
Tabelle 4-201: Übersicht zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen nach Schweregrad und Zusammenhang mit der Therapie mit Vestronidase alfa in allen zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien.....	431
Tabelle 4-202: Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen nach Organklassen bzw. APRG-Mustern in allen zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien .....	433
Tabelle 4-203: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	438
Tabelle 4-204: Liste der eingeschlossenen Studien .....	441
Tabelle 4-205 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX003-CL301 .....	464
Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX003-CL203 .....	478
Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX003-CL201 .....	489
Tabelle 4-208 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX003-CL301 .....	508

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Vestronidase alfa.....	111
Abbildung 4-2: Studiendesign UX003-CL301 .....	122
Abbildung 4-3: LS Mittelwerte und Standardfehler der prozentualen Reduktion der uGAG-Ausscheidung relativ zum Beobachtungszeitpunkt Woche 0 bis Woche 24 der Behandlung mit Placebo oder Vestronidase alfa (UX003) gemessen via LC-MS/MS DS. ..	141
Abbildung 4-4: LS Mittelwerte und Standardfehler der prozentualen Reduktion der uGAG-Ausscheidung relativ zur Baseline bis Woche 24 der Behandlung mit Vestronidase alfa gemessen via LC-MS/MS DS. ....	142
Abbildung 4-5: Mittlere Werte des MDRI bestehend aus sechs Domänen und Standardfehler (resultierend aus dem GEE-Modell) pro Beobachtungszeitpunkt mit Imputation der Daten von Woche 24. ....	150
Abbildung 4-6: Häufigkeiten von MDRI-Werten zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 nach Imputation der Daten. ....	151
Abbildung 4-7: Mittlere Werte des MDRI bestehend aus sieben Domänen und Standardfehler (resultierend aus dem GEE-Modell) pro Beobachtungszeitpunkt mit Imputation der Daten von Woche 24. ....	152
Abbildung 4-8: Ergebnisse des 6MWTs nach 0, 8, 16 und 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa. ....	159
Abbildung 4-9 Ergebnisse des 6MWTs der einzelnen Patienten vor und nach der Behandlung mit Vestronidase alfa des 6MWTs.....	160
Abbildung 4-10: Veränderung des Fatigue-Gesamtskalenwertes von der Baseline bis Woche 24 der Behandlung mit Vestronidase alfa. ....	192
Abbildung 4-11: Veränderung des Fatigue-Gesamtskalenwertes von der Baseline pro Patient und Behandlungsgruppe (blau: Gruppe A, grün: Gruppe B, gelb: Gruppe C, violett: Gruppe D) vor und nach dem Crossover von Placebo- auf Vestronidase alfa-Behandlung ( <i>Treatment Week 0</i> ).....	193
Abbildung 4-12: Anteil an Patienten, die eine Verbesserung (in blau) oder eine Verschlechterung (in gelb) in den Domänen An-/Auskleiden ( <i>Dressing Score</i> ), Essen/Trinken ( <i>Eating/Drinking Score</i> ), Körperhygiene ( <i>Hygiene Score</i> ), Beweglichkeit ( <i>Movement Score</i> ), Treppensteigen ( <i>Stairs Score</i> ) und Gehstrecke ( <i>Walking Score</i> ) des MPS HAQ nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa aufwiesen.....	211
Abbildung 4-13: Anteil an Patienten, die eine Verbesserung (in blau) oder eine Verschlechterung (in gelb) in den Domänen Gesamtbewertung ( <i>Overall Score</i> ), Aktivität ( <i>Activities Score</i> ), Gesundheit ( <i>Health Score</i> ) und Schmerzen ( <i>Pain Score</i> ) des PROMIS HAQ nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa aufwiesen.....	219
Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung (LS Mittelwert) relativ zur Baseline (Woche 0) und Standardfehler bis Woche 24 der Behandlung mit Vestronidase in der Domäne Gesundheit des PROMIS HAQ.....	221

Abbildung 4-15: Anteil an Patienten, die eine Verbesserung (in blau) oder eine Verschlechterung (in gelb) in den Domänen Globale Evaluation ( <i>Global Evaluation</i> ), Schmerzen/Unbehagen ( <i>Pain</i> ) und Einschränkung ( <i>Disability Index</i> ) des CHAQ nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa aufwiesen. ....	233
Abbildung 4-16: Anteil an Patienten, die nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa eine Verbesserung (in blau) oder eine Verschlechterung (in gelb) in den einzelnen Kategorien der Domäne Einschränkung ( <i>Activities Score</i> : Allgemeine Aktivitäten, <i>Arising Score</i> : Aufstehen, <i>Dressing and Grooming Score</i> : An-/Ausziehen und Körperpflege, <i>Eating Score</i> : Essen, <i>Grip Score</i> : Greifen, <i>Hygiene Score</i> : Hygiene, <i>Reach Score</i> : Ausstrecken der Hände, <i>Walking Score</i> : Gehen) des CHAQ aufwiesen. ....	234
Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit Vestronidase alfa .....	291
Abbildung 4-18: Aufbau der Studie UX003-CL201 .....	301
Abbildung 4-19: Aufbau der Studie UX003-CL203 .....	304
Abbildung 4-20: LS Mittelwerte und Standardfehler der prozentualen Reduktion der uGAG-Ausscheidung DS relativ zur Baseline (Woche 0) aus Studie UX003-CL203 im Behandlungszeitraum (Woche 4 bis Woche 48) und im Verlängerungszeitraum (Woche 60 bis Woche 96) gemessen via LC-MS/MS. ....	316
Abbildung 4-21: Individuelle Veränderung der standardisierten Körpergröße (z-Wert) pro Patient für die letzten 2 Jahre vor der Behandlung ( <i>Pre-Treatment</i> ) und während der Behandlung ( <i>Post-Treatment</i> ) mit Vestronidase alfa. * Für Patient 104-213, der bereits vor Beginn der Studie UX003-CL203 mittels einer eIND ( <i>emergency investigational new drug</i> ) mit Vestronidase alfa behandelt worden war, wurde die letzte verfügbare Messung vor dem Beginn der initialen Behandlung mit Vestronidase alfa als Baseline definiert.....	337
Abbildung 4-22: Patientenfluss der Studie UX003-CL301 .....	505
Abbildung 4-23: Patientenfluss der Studie UX003-CL203 .....	505
Abbildung 4-24: Patientenfluss der Studie UX003-CL201 .....	506

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
% CHG	Prozent Veränderung (percent Change)
2/6MWT	Zwei/Sechs-Minuten-Gehstreckentest (2/6-Minute Walk Test)
2MWT	Zwei-Minuten-Gehstreckentest (2-Minute Walk Test)
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)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
APRG	Adverse Physiology Reporting Groups
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve
BALP	Knochenspezifische Alkaline Phosphatase (Bone-specific Alkaline Phosphatase)
Bayley-III-Test	Bayley Scales of Infant and Toddler Development®- Third Edition
BiPAP-Beatmung	Biphasische Positive Atemwegsdruck-Beatmung (Biphasic Positive Airway Pressure)
Borg-RPE	Borg-Belastungsempfindungs (Rating of Perceived Exertion)-Skala
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition
bzw.	Beziehungsweise
CDC	Centers for Disease Control und prevention
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGI	Klinischer Gesamteindruck (Clinical Global Impression)
CH50	Totales Komplement (total hemolytic complement)
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CHO	Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary)
CL	Clearance
CCRCT	Cochrane Central Register of Controlled Trials
cm	Zentimeter
C <sub>max</sub>	maximale Konzentration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenfibrose (Chronisch obstruktive Pulmonary Disease)
CPAP-Beatmung	Kontinuierliche positive Atemdrucks-Beatmung (Continuous Positive Airway Pressure)
CS	Chondroitinsulfat
CTR	Clinical Trials Register
CTX-1	C-terminale Telopeptide des Typ 1 Kollagens
d.h.	das heißt

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMB	Dimethyl-Methylenblau
DS	Dermatansulfat
EAS	Efficacy Analysis Aet
ECHO	Echokardiogramm
EEI	Energieverbrauchs-Index (Energy Expenditure Index)
EET	Enzymersatztherapie
EG	Europäische Gemeinschaft
eIND	emergency investigational new drug
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
ERS	European Respiratory Society
ERT	Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy)
ESI	Elektrospray-Ionisierung
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
FEV	Forced Expiratory Volume
FVC	Forced Vital Capacity
g	Gramm
GAG	Glykosaminoglykan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	Generalized Estimating Equation
<i>GUSB</i>	$\beta$ -Glucuronidase
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HS	Heparansulfat
i.v.	intravenös
IAR	Infusionsassoziierte Reaktion
ICR	Individual Clinical Response
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
kg	Kilogramm
LC	Liquid Chromatography (Flüssigchromatographie)
LC-MS/MS	Flüssig-Chromatographie-Tandem - Massenspektrometrie
LogMAR	Logarithmus der angulären Sehschärfe (Minimum separabile, minimum angle of resolution, MAR)
LSM	Least Square Mean
MAA	Zulassungsantrag (Market Authorization Application)
MDRI	Multi-domain Responder Index
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MID	Minimal Important Difference
mmol	Millimol
MPS	Mukopolysaccharidose
MPS HAQ	Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire
MPS-ERT	Enzymersatztherapie für Mukopolysaccharidose(n)
MRI	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrometrie
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MVV	Maximum Voluntary Ventilation
n	Anzahl
NA	Nicht analysiert
NAb	Neutralisierende Antikörper (Neutralizing Antibodies)
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NIHF	nicht-immunologischer Hydrops fetalis (Non-Immune Hydrops Fetalis)
NRE	nicht reduzierende Enden (Non-Reducing Ends)
NT	nicht getestet (Not Tested)
NY	New York
P-CGI	Subject/Parent/Caregiver Clinical Global Impression
P1NP	Prokollagen Type 1 N-terminale Propeptide
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory
PGI-C	Physician Global Impression of Change
PK	Pharmakokinetik
PLMD	Periodic Limb Movement Disorder

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PROM	Passiver Bewegungsrahmen (Passive Range Of Motion)
PROMIS HAQ	Patient-Reported Outcomes Measurements Information System Health Assessment Questionnaire
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QOW	jede zweite Woche (every other week)
RCT	Randomized Controlled Trial
RPE	Rating of Perceived Exertion
SAE	schwerwiegendes Ereignis (Serious Adverse Event)
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation )
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB V	Sozialgesetzbuch fünf
SOC	System Organ Class
SpO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung im Blut / Sauerstoffpartialdruck
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
t <sub>1/2</sub>	terminale Halbwertszeit
TEAE	Mit der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
T <sub>max</sub>	Zeit bis maximaler beobachteter Konzentration
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
uGAG	urinäre Glykosaminoglykane
ULN	Obergrenze der Normalwerte (Upper Limits of Normal)
UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatography
UT	Utah
WHO	World Health Organization

#### 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**

Mukopolysaccharidose VII (MPS VII) ist eine sehr seltene, progressive, durch hohe individuell unterschiedliche Krankheitslast ausgezeichnete, genetisch bedingte Erkrankung. Dabei führen Mutationen im Gen, das das humane Enzym  $\beta$ -Glucuronidase kodiert, zu einer Akkumulation von nicht abgebauten Glycosaminoglykanen (GAGs) in multiplen Organen des Körpers. Diese Akkumulation ruft individuell unterschiedliche Symptome hervor. Ziel der vorliegenden Identifikation und Aufarbeitung von Unterlagen ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Vestronidase alfa (Mepsevii®) als langfristige Enzymersatztherapie für Patienten mit Mukopolysaccharidose VII (MPS VII) zu bewerten (1-3). Die Bewertung basiert auf der Auswertung des therapeutischen Effektes von Vestronidase alfa auf *a priori* definierte, gegebenenfalls altersspezifische, patientenrelevante Endpunkte.

Gemäß § 35a (1) S.10 SGB V gilt der Zusatznutzen für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, durch die Zulassung bereits als belegt. Gemäß § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein Zusatznutzen besteht, im Rahmen des Dossiers nachzuweisen (4).

##### **Datenquellen**

Um das Ausmaß des Zusatznutzens der Therapie mit Vestronidase alfa darzulegen, werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudien dargestellt. Um für die besonders seltene Erkrankung MPS VII und die Therapie mit Vestronidase alfa jegliche verfügbare Evidenz heranzuziehen, erfolgte eine umfassende Recherche zum Arzneimittel in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials, ICTRP Search Portal der WHO und PharmaNetBund. In Ergänzung zu den von Ultragenyx Germany GmbH übermittelten Studien wurde in Literaturdatenbanken nach weiteren randomisierten klinischen Studien und zusätzlicher Evidenz recherchiert. Es erfolgte eine Prüfung aller als relevant für eine Nutzenbewertung identifizierten Studien.

Im Rahmen dieser Recherchen wurden die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie identifiziert, die als pivotale Studie (UX003-CL301) der Zulassung diente sowie eine einarmige pädiatrische Phase II-Studie (UX003-CL203) und eine ebenfalls einarmige offene Dosisfindungsstudie (UX003-CL201). Die Extensionsstudie UX003-CL202, welche sich an die Studie UX003-CL301 anschließt, wurde für die Darstellung der Wirksamkeit von Vestronidase alfa ausgeschlossen, da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine systematische Datenauswertung vorlag. Lediglich ein aktuelles Update zum Auftreten von Nebenwirkungen in der Studie UX003-CL202, post-hoc durchgeführt, war verfügbar und wurde zur Darstellung der

Sicherheit supportiv zusätzlich zu den Sicherheitsdaten der Studie UX003-CL301 dargestellt. Als Datenquellen für das Nutzendossier wurden somit die Studienprotokolle und vollständigen Studienberichte der Studien UX003-CL301, UX003-CL203 und UX003-CL201 sowie das Update zum Auftreten von Nebenwirkungen der Studie UX003-CL202 herangezogen. Die Darstellung des Zusatznutzens geschah anhand der Studienberichte und -protokolle sowie anhand der aktuellsten verfügbaren Updates (5-12).

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-1: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A0	Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
A1	Studienpopulation	Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten Diagnose der MPS VII (auch bekannt als Sly-Syndrom oder $\beta$ -Glucuronidase Defizienz), jeden Alters	Patienten und Patientinnen ohne bestätigte MPS VII Diagnose
A2	Intervention	Alle zwei Wochen intravenöse Gabe von 4 mg/kg Vestronidase alfa	Andere Dosierung oder Applikationen, keine Intervention
A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen	
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul> Verträglichkeit	Keine patientenrelevanten Endpunkte werden erhoben
A5	Studientyp	Klinische Studien, Beobachtungsstudien am Menschen	Tierexperimentelle Studien, <i>in vitro</i> -Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, <i>Disease Monitoring Program</i>
A6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	

<b>A7</b>	Sprache	Westeuropäische Sprache	Keine westeuropäische Sprache
<b>A8</b>	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar (z.B. Kommentare, Poster, Kongressabstracts, Briefe, Editorials)

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte, Studienprotokolle, Studienregistereinträge, Vollpublikationen und weiteren Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung (4).

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie der Phase III, welche anhand des CONSORT Standards im Anhang 4-E beschrieben wird. Die Studien UX003-CL201 und UX003-CL203 sind einarmige offene Studien, für die der CONSORT Standard nicht entwickelt wurde. Dennoch wurden alle Studien im Anhang 4-E anhand der CONSORT-Kriterien beschrieben. Zusätzlich wurden die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien eingehend im Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse wurden die Verzerrungsaspekte für jede der eingeschlossenen Studien sowohl auf Endpunktebene als auch auf Studienebene einzeln beschrieben und bewertet. Bei den Studien, die nicht dem RCT-Design entsprechen (UX003-CL201 und UX003-CL203), wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene nicht bewertet, es muss aber generell von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Vestronidase alfa (Mepsevii®) ist für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der MPS VII zugelassen. MPS VII ist eine sehr seltene, progressive, durch hohe individuell unterschiedliche Krankheitslast ausgezeichnete, genetisch bedingte Erkrankung. Bisher gibt es noch keine sicheren und wirksamen kausalen Therapien für MPS VII-Patienten. Vestronidase alfa ist daher das erste Arzneimittel, das speziell für Patienten mit MPS VII entwickelt wurde und das als Enzyersatztherapie direkt das fehlende Enzym  $\beta$ -Glucuronidase ersetzt und damit alle nicht-neurologischen Symptome der schwerwiegenden Erkrankung therapiert. Bei MPS VII handelt es sich um ein Krankheitskontinuum mit

progressivem Verlauf (2). Während die zur Geburt vorliegenden klinischen Manifestationen und die Schnelligkeit des Progresses sich patientenindividuell unterscheiden, ist dennoch keine Gruppierung der Patienten in Schweregrade angebracht. Vestronidase alfa ist zur Behandlung nicht-neurologischer Krankheitszeichen der MPS VII, unabhängig vom Alter der Patienten oder der Ausprägung der Erkrankung, zugelassen. Daher werden alle Patienten als ein Kollektiv betrachtet und dargestellt.

Bei MPS VII handelt es sich um eine seltene Erkrankung und Vestronidase alfa wurde der Orphan Drug Status zugesprochen (13). Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Somit erfolgt im Rahmen des vorliegenden Dossiers lediglich eine Bewertung des Ausmaßes (nicht quantifizierbar, gering, beträchtlich, erheblich) des Zusatznutzens.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vestronidase alfa basiert auf der randomisierten kontrollierten Studie UX003-CL301 sowie den einarmigen, offenen Studien UX003-CL203 und UX003-CL201. Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass MPS VII eine extrem seltene, progrediente Erkrankung mit sehr heterogenen klinischen Manifestationen ist. 50 % der Patienten versterben vermutlich pränatal oder innerhalb des ersten Lebensjahres an Komplikationen eines nicht-immunologischen Hydrops fetalis (NIHF), Lungenversagen oder Nierenversagen. 25 % der Patienten versterben vermutlich vor Vollendung des 15. Lebensjahres (2).

Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit Vestronidase alfa

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	UX003-CL301	UX003-CL203	UX003-CL201
<b>Mortalität</b>	-	-	-	-	-
<b>Morbidität</b>	uGAG-Reduktion	Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat	X <sup>A</sup>	X <sup>A</sup>	X <sup>A</sup>
	Multidimensionale klinische Symptomatik	kombinierter Endpunkt MDRI (bestehend aus den 6 Domänen: 6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2 Feinmotorik, BOT-2 Grobmotorik)	X	-	-
	Gehstrecke	6MWT/2MWT	X	-	X
	Motorische Fähigkeiten	BOT-2 Feinmotorik, BOT-2 Grobmotorik	X	-	X <sup>E</sup>
		Gross Motor Milestone Checklist	-	X <sup>E</sup>	-
Schultergelenksbeweglichkeit	Veränderung der Schultergelenksflexion mittels Goniometrie	X	-	X	

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

	Respiratorische Funktion	MVV, FVC	X	-	X
	Sehschärfe	Snellen-Sehtafeltest oder Patty Pics Sehtafel	X	-	-
		Snellen-Sehtafeltest	-	-	X <sup>E</sup>
	Fatigue	PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale	X	-	-
	Wachstum	Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Körpergewicht) im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung	X <sup>E</sup>	X	X
	Funktionelle Entwicklung	Bayley III	-	X <sup>E</sup>	-
	Selbstversorgung und Mobilität	MPS HAQ	X <sup>E</sup>	-	X <sup>E</sup>
	Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen	PROMIS HAQ	X <sup>E</sup>	-	-
	Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern	CHAQ	X <sup>E</sup>	-	-
	Treppensteigen	3MSCT	X <sup>E</sup>	X	-
	Gesamteindruck	CGI	X <sup>E</sup>	-	-
		P-CGI	-	X <sup>E</sup>	X <sup>E</sup>
<b>Lebensqualität</b>	-	-	-	-	-
<b>Nebenwirkungen</b>	Inzidenz von unerwünschten Ereignissen	TEAEs, severe TEAEs, treatment related TEAEs, treatment related severe TEAEs	X	X	X
	Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen	IAR, ADA	X	X	X
X: Endpunkt wurde erhoben X <sup>A</sup> : Primärer Endpunkt X <sup>E</sup> : Explorativer Endpunkt					

### Ergebnisse zu Mortalität

Mortalität wurde im Rahmen der vorliegenden Studien nicht als Endpunkt erhoben. Während der Studiendauer verstarb keiner der Patienten.

## Ergebnisse zu Morbidität

### *uGAG-Reduktion*

Da sich Dermatansulfat (DS) auch bei anderen MPS-Erkrankungen mit ähnlichen klinischen Manifestationen im Gewebe anreichert und zudem sehr gut untersucht ist (14), wurde die Reduktion des urinären GAG (uGAG) DS als primärer Wirksamkeitsendpunkt aller Studien definiert. Durch das Fehlen des Enzyms  $\beta$ -Glucuronidase bei MPS VII akkumulieren Glykosaminoglykane in verschiedensten Organen des Körpers und rufen multiple Symptome hervor. Die Reduktion des urinären GAG dient somit als Gradmesser für ein verlangsamtes Voranschreiten der MPS VII-Erkrankung (2). Sowohl in der RCT UX003-CL301 als auch in der pädiatrischen Studie UX003-CL203 konnte unter der Behandlung mit Vestronidase alfa eine rapide, zeitlich stabile und damit robuste signifikante Reduktion der uGAGAusscheidung beobachtet werden. Bis zum Ende des jeweiligen Behandlungszeitraums lag der Responder-Anteil bei 100 %. Auch in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 zeigte sich eine dosisabhängige, anhaltende Reduktion des uGAG. Insgesamt wird die biologische Wirksamkeit von Vestronidase alfa aufgrund der stabilen signifikanten Reduktion der uGAG-Ausscheidung DS im Behandlungszeitraum und teilweise darüber hinaus und aufgrund der hohen Responder-Raten im Behandlungszeitraum als nachgewiesen angesehen. Da die Akkumulation von GAGs als ursächlich für die klinischen Manifestationen der MPS VII angesehen wird, wird aus diesen Daten ein patientenrelevanter Nutzen für MPS VII-Patienten abgeleitet.

### *Gehstrecke*

Die Akkumulation von GAGs in Gelenken und Gewebe führt häufig zu einer Einschränkung der Bewegungsfähigkeit, Ausdauer und Atemleistung. Dies wurde in der RCT UX003-CL301 sowie in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 anhand der zurückgelegten Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehstreckentest (6MWT) erfasst. In der RCT UX003-CL301 zeigten nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa 42,9 % der Patienten, die zum Zeitpunkt der Baseline zur Durchführung des 6MWT in der Lage gewesen waren, im Vergleich zur Baseline klinisch relevante Verbesserungen in der gegangenen Strecke, die sich zum Teil trotz der geringen Stichprobengröße in einem statistischen Trend widerspiegeln. Nur bei einem Patienten war zu 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 Gehfähigkeit zu beobachten. Auch in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 konnten bei zwei der drei untersuchten Patienten im Laufe der Studie Verbesserungen beobachtet werden. Ein Patient verdoppelte seine Laufstrecke (um 117 m) und gewann an Ausdauer, da er ab der 12. Behandlungswoche volle 6 Minuten am Stück gehen konnte. Ein zweiter Patient verbesserte seine zurückgelegte Gehstrecke um 40 % (um 105 m), nach einer zwischenzeitlich durchgeführten Hüftoperation. Der dritte Patient zeigte eine stabile Gehleistung.

Da MPS VII eine progrediente Erkrankung ist, bedeuten die beobachtete Stabilisierung und die Erweiterung der zurückgelegten Gehstrecke einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa.

### *Motorische Fähigkeiten*

Die Akkumulation von GAGs in Gelenken und Gewebe führt häufig zu Skelettdeformationen einhergehend mit einer Einschränkung der Bewegungsfähigkeit, die zusätzlich durch Schmerzen gekennzeichnet sein kann (2). Bei 85 % aller MPS VII-Erkrankten tritt eine Einschränkung des Bewegungsumfanges der Gelenke auf. Zur Evaluation der motorischen Fähigkeiten wurde in der RCT UX003-CL301 sowie in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 der *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition* (BOT-2) eingesetzt. Grobmotorische Fähigkeiten wurden mithilfe der Untertests zu Gleichgewicht sowie Schnelligkeit und Geschicklichkeit erfasst. Zur Erhebung feinmotorischer Fähigkeiten wurden die Untertests zu feinmotorischer Genauigkeit und Handgeschicklichkeit verwendet. Trotz der geringen Zahl an Patienten, die den Untertest zu Schnelligkeit und Geschicklichkeit in Woche 16 durchführen konnten (n = 5), und der damit verbundenen geringen statistischen Power konnte in Woche 16 der Behandlung mit Vestronidase alfa in diesem Bereich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline beobachtet werden. Außerdem zeigten sich weitere statistische Trends einer klinisch relevanten Verbesserung der grobmotorischen Fähigkeiten im Bereich Gleichgewicht in den Wochen 16 und 24.

Die feinmotorischen Fähigkeiten der Patienten blieben im Vergleich zur Baseline über den Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa 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 (15). 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. Im Rahmen 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 Verbesserungen der grobmotorischen Funktion unter der Behandlung mit Vestronidase alfa. In Anbetracht der progredienten Natur der Erkrankung ist dieser Befund als deutlicher Therapieerfolg zu werten. Die verbliebenen drei Patienten zeigten bereits zum Beobachtungszeitpunkt Baseline keine oder kaum Einschränkungen der grobmotorischen Funktion, sodass eine zusätzliche Verbesserung durch die Behandlung mit Vestronidase alfa nicht möglich war. Lediglich bei einem Patienten war eine Verschlechterung der grobmotorischen Funktion beim Item „Beim Hochziehen zum Sitzen hängt der Kopf nach hinten“ jeweils von Baseline und Woche 24 zu Woche 48 zu beobachten.

Insgesamt wurde unter der Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline eine Stabilisierung oder Verbesserung der motorischen Fähigkeiten erzielt, die aufgrund der

progredienten Natur der Erkrankung MPS VII ohne Behandlung nicht zu erwarten gewesen wären. Damit war ein Erfolg der Therapie mit Vestronidase alfa zu verzeichnen.

### *Schultergelenksbeweglichkeit*

Die Akkumulation von GAGs in Gelenken und Gewebe führt häufig zu Skelettdeformationen einhergehend mit einer Einschränkung der Bewegungsfähigkeit (2). 85 % aller MPS VII-Erkrankten weisen Einschränkungen des Bewegungsumfanges der Gelenke auf. Die Ansammlung von GAGs hat u.a. Auswirkungen auf die Kontrakturen im Bereich der Schulter, der Ellenbogen, der Handgelenke und der Finger. Die passive Schultergelenksbeweglichkeit wurde in der RCT UX003-CL301 sowie in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 mittels Goniometrie gemessen. Da in der RCT UX003-CL301 bereits zur Baseline keine signifikante Bewegungseinschränkung 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. Während der Behandlung mit Vestronidase alfa blieb die Schultergelenksbeweglichkeit weitgehend unverändert und damit stabil. 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.

Die Verbesserung und Erhaltung der Schultergelenksbeweglichkeit unter Vestronidase alfa-Behandlung deutet aufgrund der progredienten Natur der Erkrankung MPS VII auf einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa hin.

### *Respiratorische Funktion*

Die Ansammlung an GAGs im Weichteilgewebe der Atemwege kann den Luftstrom und den Gasaustausch behindern. Zudem wirken sich die in MPS VII Patienten häufig auftretenden Deformitäten der Wirbelsäule und des Brustkorbes sowie Herzerkrankungen negativ auf die Lungenfunktion aus. In den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 wurde die respiratorische Funktion anhand der Vitalkapazität der Lunge erfasst. Diese wurde mittels Spirometrie gemessen. Als Parameter für die respiratorische Funktion wurden das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (*Maximum Ventilatory Ventilation*, MVV) sowie die forcierte expiratorische Vitalkapazität (*Forced Vital Capacity*, FVC) gewählt. Aufgrund des jungen Alters oder anderer kognitiver Einschränkungen waren in der RCT UX003-CL301 nur zwei Patienten in der Lage, die spirometrischen Tests zur Baseline zuverlässig und valide durchzuführen. Bei diesen Patienten waren im 48-wöchigen Zeitraum der Behandlung mit Vestronidase alfa sowohl klinisch relevante Verbesserungen als auch Verschlechterungen zu beobachten. In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 konnten Daten von einem Patienten gemessen werden. Dieser zeigte eine Verbesserung der Lungenfunktion.

Aufgrund der geringen Stichprobengrößen ( $n = 2$  in der RCT und  $n = 1$  in Studie UX003-CL201) kann jedoch keine valide Aussage über die statistische Signifikanz und die Aussagekraft der Ergebnisse getroffen werden.

### *Sehschärfe*

Über 60 % der MPS VII-Patienten leiden unter einer fortschreitenden Hornhauttrübung, die durch Akkumulation von GAGs in den Keratozyten der Cornea hervorgerufen wird und progressiv bis zur Erblindung führen kann (2, 16). Die Sehschärfe wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 mithilfe von standardisierten Sehprobentafeln erhoben. In der RCT UX003-CL301 wurde der Test aufgrund kognitiver Einschränkungen von 5 der 12 Patienten nicht verstanden. Daten dieser Patienten konnten somit zur Ermittlung der Auswirkung der Vestronidase alfa-Therapie auf die Sehschärfe nicht herangezogen werden. Für die übrigen Patienten waren im Mittel zu fast allen Beobachtungszeitpunkten Verbesserungen der Sehschärfe für beide Augen zu erkennen. Diese erreichten zwar nicht die klinisch relevante Schwelle von einer Verbesserung von 3 Zeilen, spiegelten sich aber dennoch trotz der geringen Stichprobengrößen zum Teil in statistischen Trends wider. So gab es Verbesserungen in der Anzahl korrekt auf der Sehprobentafel gelesener Linien sowie der logarithmierten angulären Sehschärfe (LogMAR). Einschränkungen der Sehschärfe stellen ein häufiges Problem bei MPS VII dar und wurden auch in der Studie UX003-CL201 beobachtet. Hier gab es leichte Verbesserungen sowie eine Stabilisierung der Sehschärfe unter Vestronidase alfa-Behandlung zu verzeichnen.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen ( $n = 7$  in der RCT und  $n = 3$  in Studie UX003-CL201) kann keine valide Aussage zur statistischen Signifikanz der Veränderungen der Sehschärfe getroffen werden. Dennoch gab es Hinweise auf die Verbesserung und den Erhalt der Sehschärfe unter der Behandlung mit Vestronidase alfa, die aufgrund der progredienten Natur von MPS VII auf einen Therapieerfolg hindeuten.

### *Wachstum*

Eines der häufigsten phänotypischen Charakteristika von MPS VII-Patienten ist Minderwuchs, welcher über die rein körperlichen Einschränkungen Auswirkungen auf Selbstbild und Lebensqualität der betroffenen Patienten haben (2). Daher wurde das Wachstum der Patienten in allen drei Studien anhand von Körpergröße und Körpergewicht gemessen. Die entsprechenden Werte der Körpergröße und des Körpergewichts wurden unter Verwendung normativer Daten mittels z-Transformation normalisiert, um sie mit Durchschnittswerten gesunder Gleichaltriger zu vergleichen. 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 wurde in Woche 16 der Vestronidase alfa-Behandlung eine Stabilisierung von Körpergröße und -gewicht im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung und eine statistisch signifikante Verbesserung des standardisierten Körpergewichts beobachtet. In der Studie UX003-CL203 war unter der Behandlung mit Vestronidase alfa ebenfalls eine Stabilisierung des Körperwachstums, des Körpergewichts und des Zuwachses des Kopfumfanges im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen zu verzeichnen. In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 zeigten die Patienten zu Beginn der Studie keinen

signifikanten Minderwuchs. Aus diesem Grund blieb nur begrenzt Raum für eine auswertbare Wachstumsverbesserung und es gab im Wesentlichen keine Veränderung der anthropometrischen Maße. Da MPS VII eine progrediente Erkrankung ist, bei der sich ohne Behandlung der Minderwuchs im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung über die Zeit hin dramatisiert weiter verdeutlicht, bedeutet selbst eine Stabilisierung des Wachstums im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa.

### *Selbstversorgung und Mobilität*

Die vielfältigen physischen und geistigen Einschränkungen, die mit MPS VII einhergehen, beeinträchtigen in fortschreitendem Maße die Fähigkeit der betroffenen Patienten zu Selbstversorgung und Mobilität (2). 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. Dabei bewertet der MPS-Patient selbst oder, wenn notwendig, die betreuende Person die Selbstständigkeit und Mobilitätsaktivitäten des täglichen Lebens. In der RCT UX003-CL301 konnten in den Bereichen Selbstversorgung und Mobilität während der Behandlung mit Vestronidase alfa Verbesserungen im Vergleich zur Baseline erzielt werden, die zum Teil trotz der geringen Stichprobengröße ( $n = 12$ ) statistisch signifikant waren. So zeigten sich im Bereich Selbstversorgung statistisch signifikante Verbesserungen in der Domäne Essen und Trinken. Im Bereich Mobilität wurden signifikante Verbesserungen in der Domäne Beweglichkeit beobachtet. Im Bereich Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern wurden ebenfalls kleine Verbesserungen berichtet. Auch in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 berichteten zwei der drei Patienten von Verbesserungen in allen drei im MPS HAQ berücksichtigten Bereichen, sodass während der Behandlung mit Vestronidase alfa insgesamt positive Entwicklungen im Hinblick auf Selbstversorgung und Mobilität zu verzeichnen waren. 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.

### *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. In der RCT UX003-CL301 zeigten vier von sieben Patienten 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. Die mittlere Veränderung der Anzahl der erklommenen Stufen 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) anhand einer Skala von -3 (starke Verschlechterung) bis +3 (signifikante Verbesserung), als auch von den Patienten bzw. von deren Eltern/Pflegenden/Betreuern als *Patient/Parent/Caregiver CGI* (P-CGI) anhand einer Skala von 1 (normal, nicht beeinträchtigt) bis 7 (extrem beeinträchtigt) eingeschätzt. Insgesamt waren über den gesamten Studienverlauf Verbesserungen der Symptomatik anhand positiver CGI- und P-CGI-Werte zu erkennen. So zeigten am Ende des 48-wöchigen Studienzeitraums neun der zwölf Patienten (75 %) im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung in dem vom Arzt eingeschätzten Allgemeinzustand. Die CGI-Werte der drei weiteren Patienten (25 %) zeigten eine Stabilisierung, die im Kontext der progredienten Erkrankung ebenfalls als positiv zu bewerten ist. Zudem waren die durchschnittlichen von Patienten bzw. deren Eltern/Pflegenden/Betreuern angegebenen P-CGI-Werte unter Vestronidase alfa-Behandlung bis Woche 24 stets höher als die Werte unter Placebo, was sich zum Beobachtungszeitpunkt Woche 8 trotz der geringen Stichprobengrößen (Placebo: n = 9, Vestronidase alfa: n = 12) in einem statistischen Trend widerspiegelte.

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. Verschlechterungen der Symptomatik oder das Neuauftreten von Symptomen während des Studienverlaufs wurden in Studie UX003-CL203 nur bei zwei der acht Patienten (25 %) beobachtet. In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 zeigten sich nur zu einzelnen Beobachtungszeitpunkten Verschlechterungen bei allen drei Patienten.

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.

#### *Weitere in der RCT UX003-CL301 erhobene Endpunkte der Morbidität*

Durch Akkumulation von GAGs in unterschiedlichen Geweben ist die individuelle Symptomatik von MPS VII-Patienten heterogen. Daher wurde eine zusätzliche multidimensionale klinische Darstellung der Symptomatik herangezogen. Die multidimensionale klinische Symptomatik wurde mithilfe des kombinierten Endpunktes *Multi-domain Responder Index* (MDRI) erfasst. Dieser schließt die Endpunkte Gehstrecke, respiratorische Funktion, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, Feinmotorik und

Grobmotorik ein. Zusätzlich wurde eine Version des MDRI in der Auswertung berücksichtigt, die zusätzlich den Endpunkt Fatigue einschließt. Insgesamt war das Ansprechen auf die Behandlung mit Vestronidase alfa positiv. Bereits in Woche 16 der Behandlung mit Vestronidase alfa sowie zum Hauptanalysezeitpunkt in Woche 24 waren signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen. Diese konnten zudem mittels zweier unterschiedlicher statistischer Testverfahren nachgewiesen werden und sind somit als robust einzuschätzen. Im gesamten Behandlungszeitraum bis Woche 48 erfüllte die Mehrheit der Patienten zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt die Kriterien für klinisch relevante Veränderungen in mindestens einem Endpunkt und zeigte somit 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.

Die vom Patienten wahrgenommene Fatigue wurde mit Hilfe der multidimensionalen Fatigue-Skala des *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL™) ermittelt. Zu fast allen Beobachtungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa waren im Vergleich zur Baseline Verbesserungen der Fatigue auf allen einzelnen Dimensionen und in der Gesamtskala zu beobachten. 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 festgestellt werden, die zum Teil trotz der geringen Stichprobengröße (n = 12) statistisch signifikant waren. Auch in Woche 32 waren anhand des Gesamtskalenwertes klinisch relevante Verbesserungen zu beobachten. Parallelgruppenanalysen für den Fatigue-Gesamtskalenwert, die im Rahmen des Tag-120 EMA MAA-Prozesses durchgeführt wurden, ergaben zu keinem Beobachtungszeitpunkt bis Woche 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 (15). Dennoch zeigten neun der zwölf eingeschlossenen Patienten (75 %) zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt im 48-wöchigen Zeitraum der Behandlung mit Vestronidase alfa 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.

Patienten-berichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen bei MPS VII wurden 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. In der Gesamtbewertung des PROMIS HAQ waren im Mittel zu fast allen Erhebungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa bis Woche 48 im Vergleich zur Baseline Verbesserungen zu verzeichnen. Die Verbesserungen waren vor allem auf die Domäne Gesundheit zurückzuführen. Bis Woche 24 der Behandlung zeigten sich in dieser Domäne trotz der geringen Stichprobengröße (n = 6) im Mittel signifikante Verbesserungen des Gesundheitszustandes. In den Domänen Aktivität

und Schmerz wurden im Vergleich zur Baseline keine bedeutsamen Veränderungen der Symptomatik berichtet. Insgesamt kam es unter der Behandlung mit Vestronidase alfa zu einer Verbesserung und Stabilisierung der von den erwachsenen Patienten berichteten Behinderungen und Schmerzen.

Bei Kindern wurden patienten-berichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen mit dem von den Eltern/Pflegenden/Betreuern 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 trotz der geringen Stichprobengröße ( $n = 5$ ) sogar signifikante Verbesserungen sowie Verbesserungen, die sich statistisch in einem Trend zeigten, zu verzeichnen. Für die Domäne Globale Evaluation zeigten sich im Behandlungszeitraum bis Woche 48 nur kleine mittlere Veränderungen relativ zur Baseline und eine Tendenz zur Verschlechterung der Symptomatik. 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.

#### *Weitere Endpunkte der Morbidität aus weiteren Untersuchungen*

Durch körperliche und mentale Einschränkungen ist die Entwicklung der an MPS VII erkrankten Patienten im Kindesalter oft eingeschränkt (2). Die funktionelle Entwicklung wurde in der Studie UX003-CL203 an 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.

Tabelle 4-3: Ergebnisse der Endpunkte zu Morbidität aus RCT UX003-CL301 und Studie UX003-CL203

Studie	Parameter	Behandlungswoche										
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48		
<b>uGAG-Reduktion</b>												
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline (%)*	n=11 M <sub>E</sub> =-68,2 SE=2,0 p<0,0001	n=12 M <sub>E</sub> =-61,7 SE=2,8 p<0,0001	n=12 M <sub>E</sub> =-67,9 SE=2,4 p<0,0001	n=12 M <sub>E</sub> =-65,3 SE=1,9 p<0,0001	n=11 M <sub>E</sub> =-64,8 SE=2,5 p<0,0001	n=9 M=-69,9 SD=5,9	n=6 M=-71,2 SD=3,3	n=3 M=-71,3 SD=6,3	n=3 M=-68,9 SD=8,8		
	Placebo vs. Vestronidase alfa (%)*	Placebo: n=9 Verum: n=11 M <sub>E</sub> =-65,2 SE=4,8 p<0,0001	Placebo: n=6 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =-65,2 SE=7,7 p<0,0001	Placebo: n=6 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =-64,3 SE=5,6 p<0,0001	Placebo: n=3 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =-70,7 SE=2,2 p<0,0001	Placebo: n=3 Verum: n=11 M <sub>E</sub> =-60,1 SE=7,0 p<0,0001	-	-	-	-		
	Anteil Responder (%)	100,0	91,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
UX003-CL203	Veränderung zur Baseline (%)*	n=7 M <sub>E</sub> =-60,1 SE=4,3 p<0,0001	n=8 M <sub>E</sub> =-63,3 SE=6,8 p<0,0001	-	n=8 M <sub>E</sub> =-57,7 SE=4,9 p<0,0001	n=7 M <sub>E</sub> =-60,9 SE=5,2 p<0,0001	n=7 M <sub>E</sub> =-71,1 SE=3,7 p<0,0001	n=6 M <sub>E</sub> =-64,4 SE=4,9 p<0,0001	n=6 M <sub>E</sub> =-64,4 SE=4,6 p<0,0001	n=5 M <sub>E</sub> =-50,6 SE=6,0 p<0,0001		
	Anteil Responder (%)**	85,7	62,5	-	62,5	71,4	100,0	83,3	83,3	40,0		
<b>Multidimensionale klinische Symptomatik</b>												
UX003-CL301	MDRI aus 6 Domänen**	n=12 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,2 p=0,4701	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,8 SE=0,3 p=0,0049	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,5 SE=0,2 p=0,0233	-	-	-	n=3 M=0,3 SD=1,2		
	MDRI aus 7 Domänen**	n=12 M <sub>E</sub> =0,4	-	n=12 M <sub>E</sub> =1,2	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,8	-	-	-	n=3 M=0,7		

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche								
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48
		SE=0,3 p=0,1642		SE=0,3 p<0,0001		SE=0,3 p=0,0171				SD=1,5
<b>Gehstrecke (Sechs-Minuten-Gehstrecke)</b>										
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline (m)**	n=8 M <sub>E</sub> =-2,7 SE=11,8 p=0,8158	-	n=8 M <sub>E</sub> =27,3 SE=15,5 p=0,0788	-	n=6 M <sub>E</sub> =20,8 SE=16,8 p=0,2137	-	-	-	n=3 M=15,7 SD=68,2
	Anteil Responder gemäß MID (%)**	-	-	-	-	42,9	-	-	-	-
<b>Motorische Fähigkeiten</b>										
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline (BOT-2)**									
	Feinmotorische Genauigkeit	n=10 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,3 p=0,4181	-	n=11 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,3 p=0,9879	-	n=9 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,2 p=0,3528	-	-	-	n=3 M=0,0 SD=1,0
	Handgeschicklichkeit	n=11 M <sub>E</sub> =0,1 SE=0,2 p=0,7273	-	n=11 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,2 p=0,2898	-	n=10 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,2 p=0,4094	-	-	-	n=3 M=0,0 SD=1,7
	Gleichgewicht	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,4 p=0,9668	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,7 SE=0,4 p=0,0533	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,8 SE=0,5 p=0,0883	-	-	-	n=2 M=1,0 SD=0,0
	Schnelligkeit und Geschicklichkeit	n=5 M <sub>E</sub> =0,0	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,6	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,2	-	-	-	n=1 M=-2,0

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
		SE=0,3 p=1,0000		SE=0,2 p=0,0129		SE=0,1 p=0,1020					
	Placebo vs. Vestronidase alfa (%)**										
	Feinmotorische Genauigkeit	Placebo: n=8 Verum: n=10 ME=-1,5 SE=0,8 p=0,0740	-	Placebo: n=5 Verum: n=11 ME=-0,3 SE=0,4 p=0,4630	-	Placebo: n=3 Verum: n=9 ME=-0,9 SE=0,3 p=0,0038	-	-	-	-	-
	Handgeschicklichkeit	Placebo: n=8 Verum: n=11 ME=0,1 SE=0,4 p=0,8276	-	Placebo: n=5 Verum: n=11 ME=-0,2 SE=0,3 p=0,4826	-	Placebo: n=3 Verum: n=10 ME=-0,1 SE=0,4 p=0,8190	-	-	-	-	-
	Anteil Responder gemäß MID (%)**										
	BOT-2-Feinmotorik	-	-	-	-	18,2	-	-	-	-	-
	BOT-2-Grobmotorik	-	-	-	-	50,0	-	-	-	-	-
	Absolute Veränderung zum vorherigen Beobachtungszeitpunkt** (Anzahl erreichter Meilensteine der Checkliste grobmotorischer Meilensteine) <sup>a</sup>										
UX003-CL203	Rücklage	-	-	-	-	n=7 M=-0,4 SD=1,6	-	-	-	n=6 M=0,8 SD=2,1	
	Bauchlage	-	-	-	-	n=7 M=0,4 SD=1,1	-	-	-	n=6 M=-0,3 SD=0,8	

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
	Sitzend	-	-	-	-	n=7 M=0,0 SD=0,0	-	-	-	n=6 M=0,3 SD=0,5	
	Stehend	-	-	-	-	n=7 M=0,7 SD=1,0	-	-	-	n=6 M=0,0 SD=0,6	
	Prozentuale Veränderung zum vorherigen Beobachtungszeitpunkt** (Prozent erreichter Meilensteine der Checkliste grobmotorischer Meilensteine) <sup>b</sup>										
	Rückenlage	-	-	-	-	n=7 M=-5,0 SD=34,9	-	-	-	n=6 M=83,6 SD=204,1	
	Bauchlage	-	-	-	-	n=7 M=18,6 SD=32,9	-	-	-	n=6 M=-16,7 SD=40,8	
	Sitzend	-	-	-	-	n=7 M=0,0 SD=0,0	-	-	-	n=6 M=16,7 SD=40,8	
	Stehend	-	-	-	-	n=7 M=8,0 SD=10,6	-	-	-	n=6 M=0,2 SD=4,2	
<b>Schultergelenksbeweglichkeit</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline (in Grad)**										
	Schultergelenksflexion links	n=12 M <sub>E</sub> =-3,2 SE=4,8 p=0,5041	-	n=12 M <sub>E</sub> =-3,4 SE=3,2 p=0,2935	-	n=11 M <sub>E</sub> =-6,5 SE=4,9 p=0,1778	-	-	-	n=3 M=-10,0 SD=22,1	

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
	Schultergelenksexension links	n=10 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=2,9 p=0,9121	-	n=11 M <sub>E</sub> =-2,4 SE=2,8 p=0,3948	-	n=10 M <sub>E</sub> =-1,5 SE=4,8 p=0,7632	-	-	-	-	n=3 M=-11,3 SD=8,5
	Schultergelenksflexion rechts	n=12 M <sub>E</sub> =-0,1 SE=4,3 p=0,9796	-	n=12 M <sub>E</sub> =-3,3 SE=3,1 p=0,2966	-	n=11 M <sub>E</sub> =-1,8 SE=3,5 p=0,6034	-	-	-	n=3 M=-6,0 SD=22,6	
	Schultergelenksexension rechts	n=11 M <sub>E</sub> =-0,9 SE=2,8 p=0,7459	-	n=11 M <sub>E</sub> =-0,9 SE=4,4 p=0,8386	-	n=10 M <sub>E</sub> =-3,4 SE=3,5 p=0,3332	-	-	-	n=3 M=-6,3 SD=5,1	
	Anteil Responder gemäß MID (%)**	-	-	-	-	0,0	-	-	-	-	
<b>Respiratorische Funktion</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline**										
	FVC	n=2 M=1,0 SD=8,5	-	n=2 M=-39,4 SD=51,5	-	n=1 M=0,0	-	-	-	-	-
	FEV <sub>1</sub>	n=2 M=0,07 SD=0,22	-	n=2 M=0,08 SD=0,30	-	n=1 M=-0,11	-	-	-	-	-
	FEV <sub>1</sub> / FVC	n=2 M=0,0 SD=1,4	-	n=2 M=-1,5 SD=0,7	-	n=1 M=-2,0	-	-	-	-	-

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche								
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48
	MVV	n=1 M=9,7	-	n=1 M=-5,6	-	-	-	-	-	-
	Anteil Responder gemäß MID (%)**	-	-	-	-	0,0	-	-	-	-
<b>Sehschärfe</b>										
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline									
	Linien auf der Sehtafel – linkes Auge**	n=7 M <sub>E</sub> =0,3 SE=0,6 p=0,6297	-	n=7 M <sub>E</sub> =1,3 SE=0,7 p=0,0506	-	n=7 M <sub>E</sub> =1,0 SE=0,6 p=0,1140	-	-	-	n=2 M=-0,5 SD=0,7
	LogMAR – linkes Auge*	n=7 M <sub>E</sub> =-0,03 SE=0,06 p=0,6297	-	n=7 M <sub>E</sub> =-0,13 SE=0,07 p=0,0506	-	n=7 M <sub>E</sub> =-0,10 SE=0,06 p=0,1140	-	-	-	n=2 M=0,05 SD=0,07
	Linien auf der Sehtafel – rechtes Auge**	n=7 M <sub>E</sub> =0,7 SE=0,5 p=0,1382	-	n=7 M <sub>E</sub> =0,9 SE=0,7 p=0,2346	-	n=7 M <sub>E</sub> =0,9 SE=0,5 p=0,0906	-	-	-	n=2 M=0,5 SD=2,1
	LogMAR – rechtes Auge*	n=7 M <sub>E</sub> =-0,07 SE=0,05 p=0,1382	-	n=7 M <sub>E</sub> =-0,09 SE=0,07 p=0,2346	-	n=7 M <sub>E</sub> =-0,09 SE=0,05 p=0,0906	-	-	-	n=2 M=-0,05 SD=0,21
	Anteil Responder gemäß MID (%)**	-	-	-	-	14,3	-	-	-	-
	<b>Fatigue</b>									

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
UX003- CL301	Veränderung zur Baseline (Skalenwerte)**										
	Allgemeine Fatigue	n=12 M <sub>E</sub> =-0,9 SE=2,6 p=0,7291	-	n=12 M <sub>E</sub> =3,1 SE=4,6 p=0,5026	-	n=12 M <sub>E</sub> =3,5 SE=3,7 p=0,3467	-	-	-	-	n=3 M=2,3 SD=6,0
	Schlaf/Ruhe	n=12 M <sub>E</sub> =4,5 SE=2,8 p=0,1129	-	n=12 M <sub>E</sub> =2,0 SE=3,6 p=0,5773	-	n=12 M <sub>E</sub> =-1,4 SE=2,8 p=0,6135	-	-	-	-	n=3 M=18,0 SD=16,7
	Kognitive Fatigue	n=12 M <sub>E</sub> =7,9 SE=3,7 p=0,0337	-	n=12 M <sub>E</sub> =10,2 SE=3,2 p=0,0015	-	n=12 M <sub>E</sub> =7,6 SE=6,0 p=0,2055	-	-	-	-	n=3 M=1,7 SD=9,8
	Gesamtskala Fatigue	n=12 M <sub>E</sub> =3,8 SE=2,2 p=0,0866	-	n=12 M <sub>E</sub> =5,1 SE=2,9 p=0,0805	-	n=12 M <sub>E</sub> =3,4 SE=2,6 p=0,1953	-	-	-	-	n=3 M=7,0 SD=10,5
	Placebo vs. Vestronidase alfa (Fatigue- Gesamtskalenwert)**	Placebo: n=9 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =-1,6 SE=4,5 p=0,7216	-	Placebo: n=6 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =1,0 SE=6,8 p=0,8874	-	Placebo: n=3 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =1,2 SE=6,9 p=0,8654	-	-	-	-	-
	Anteil Responder gemäß MID (%)**	-	-	-	-	33,3	-	-	-	-	-

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
<b>Wachstum</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline**										
	Körpergröße (cm)	n=4 M <sub>E</sub> =0,5 SE=0,3 p=0,1175	-	n=4 M <sub>E</sub> =0,9 SE=0,5 p=0,0799	-	n=4 M <sub>E</sub> =1,0 SE=0,6 p=0,1017	-	-	-	-	n=2 M=1,9 SD=1,1
	Körpergröße (z-Wert)	n=4 M <sub>E</sub> =0,02 SE=0,07 p=0,7812	-	n=4 M <sub>E</sub> =0,01 SE=0,08 p=0,9490	-	n=4 M <sub>E</sub> =-0,08 SE=0,07 p=0,2554	-	-	-	n=2 M=-0,26 SD=0,42	
	Körpergewicht (kg)	n=8 M <sub>E</sub> =1,1 SE=0,3 p=0,0017	-	n=8 M <sub>E</sub> =2,4 SE=0,9 p=0,0069	-	n=8 M <sub>E</sub> =2,8 SE=1,0 p=0,0054	-	-	-	n=3 M=9,7 SD=3,5	
	Körpergewicht (z-Wert)	n=8 M <sub>E</sub> =0,04 SE=0,05 p=0,4302	-	n=8 M <sub>E</sub> =0,20 SE=0,09 p=0,0298	-	n=8 M <sub>E</sub> =0,14 SE=0,09 p=0,1342	-	-	-	n=3 M=0,44 SD=0,33	
	Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,45 <sup>e</sup>
UX003-CL203	Veränderung zur Baseline**										
	Körpergröße (cm)	-	n=7 M=1,8 SE=0,7	-	-	n=7 M=3,9 SE=0,6	-	n=5 M=5,6 SE=0,8	-	n=5 M=6,4 SE=0,6	

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
	Körpergröße (z-Wert)	-	n=7 M=0,07 SE=0,02	-	-	n=7 M=0,23 SE=0,18	-	n=5 M=0,30 SE=0,20	-	n=5 M=0,15 SE=0,18	
	Körpergewicht (kg)	-	n=7 M=0,5 SE=0,1	-	-	n=7 M=1,0 SE=0,3	-	n=5 M=0,8 SE=0,4	-	n=5 M=1,4 SE=0,3	
	Kopfumfang (cm)	-	n=7 M=0,4 SE=0,1	-	-	n=7 M=0,5 SE=0,1	-	n=5 M=-0,5 SE=0,9	-	n=5 M=0,8 SE=0,1	
	Kopfumfang (z-Wert)	-	n=1 M=0,05	-	-	n=1 M=0,18	-	n=1 M=-0,73	-	n=1 M=-0,22	
	Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)	-	-	-	-	-	-	-	-	2,27°	
<b>Selbstversorgung und Mobilität (MPS HAQ)</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline*										
	Selbstversorgung	n=12 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,2 p=0,1439	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,1 SE=0,2 p=0,6673	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,3 p=0,3781	-	-	-	n=3 M=-0,7 SD=1,2	
	Essen/Trinken	n=12 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,2 p=0,1289	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,3 p=1,0000	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,5 SE=0,2 p=0,0323	-	-	-	n=3 M=-0,7 SD=0,6	
	An-/ Auskleiden	n=12	-	n=12	-	n=12	-	-	-	n=3	

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche								
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48
		$M_E=-0,5$ $SE=0,3$ $p=0,0748$		$M_E=-0,2$ $SE=0,3$ $p=0,5593$		$M_E=-0,5$ $SE=0,4$ $p=0,2150$				$M=-0,7$ $SD=2,1$
	Körperhygiene	$n=12$ $M_E=-0,3$ $SE=0,2$ $p=0,2294$	-	$n=12$ $M_E=-0,3$ $SE=0,2$ $p=0,2312$	-	$n=12$ $M_E=-0,2$ $SE=0,2$ $p=0,4004$	-	-	-	$n=3$ $M=-0,7$ $SD=0,6$
	Mobilität	$n=12$ $M_E=0,8$ $SE=0,4$ $p=0,0312$	-	$n=12$ $M_E=0,0$ $SE=0,4$ $p=1,000$	-	$n=12$ $M_E=-0,1$ $SE=0,3$ $p=0,7783$	-	-	-	$n=3$ $M=0,3$ $SD=0,6$
	Beweglichkeit	$n=12$ $M_E=0,3$ $SE=0,3$ $p=0,3530$	-	$n=12$ $M_E=-0,3$ $SE=0,3$ $p=0,3469$	-	$n=12$ $M_E=-0,6$ $SE=0,3$ $p=0,0484$	-	-	-	$n=3$ $M=-1,0$ $SD=1,0$
	Gehen	$n=12$ $M_E=0,8$ $SE=0,5$ $p=0,0860$	-	$n=12$ $M_E=-0,1$ $SE=0,5$ $p=0,8657$	-	$n=12$ $M_E=0,1$ $SE=0,4$ $p=0,8188$	-	-	-	$n=3$ $M=0,0$ $SD=0,0$
	Treppensteigen	$n=12$ $M_E=0,8$ $SE=0,4$ $p=0,0276$	-	$n=12$ $M_E=0,0$ $SE=0,5$ $p=1,0000$	-	$n=12$ $M_E=0,1$ $SE=0,4$ $p=0,8338$	-	-	-	$n=3$ $M=1,0$ $SD=1,7$
	Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern	$n=12$ $M_E=0,9$ $SE=1,1$	-	$n=12$ $M_E=-0,6$ $SE=1,4$	-	$n=12$ $M_E=-0,4$ $SE=1,0$	-	-	-	$n=3$ $M=-1,3$ $SD=0,6$

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
		p=0,4093		p=0,6812		p=0,6743					
<b>Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen (PROMIS HAQ)</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline*										
	Gesamtbewertung	n=6 M <sub>E</sub> =-5,6 SE=2,4 p=0,0197	-	n=6 M <sub>E</sub> =1,5 SE=1,3 p=0,2605	-	n=6 M <sub>E</sub> =-0,4 SE=0,8 p=0,6015	-	-	-	-	n=1 M=-25,0
	Aktivität	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=8,7 p=1,0000	-	n=6 M <sub>E</sub> =8,3 SE=6,7 p=0,2142	-	n=6 M <sub>E</sub> =8,3 SE=8,9 p=0,3507	-	-	-	-	n=1 M=-25,0
	Schmerz	n=6 M <sub>E</sub> =2,9 SE=10,4 p=0,7800	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,1 SE=13,1 p=0,9941	-	n=6 M <sub>E</sub> =2,1 SE=9,0 p=0,8176	-	-	-	-	n=1 M=-5,0
	Gesundheit	n=6 M <sub>E</sub> =-41,7 SE=6,0 p<0,0001	-	n=6 M <sub>E</sub> =-24,2 SE=12,4 p=0,0510	-	n=6 M <sub>E</sub> =-31,7 SE=8,3 p=0,0001	-	-	-	-	n=1 M=5,0
<b>Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern (CHAQ)</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline*										
	Einschränkung	n=6 M <sub>E</sub> =0,1 SE=0,1 p=0,6705	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,1 p=0,2907	-	n=6 M <sub>E</sub> =-0,1 SE=0,2 p=0,7518	-	-	-	-	n=2 M=-0,1 SD=0,3

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
	An-/ Auskleiden und Körperpflege	n=6 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,3 p=0,5563	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,2 p=1,0000	-	n=6 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,4 p=0,3868	-	-	-	-	n=2 M=0,0 SD=0,0
	Aufstehen	n=5 M <sub>E</sub> =0,4 SE=0,2 p=0,0574	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,4 p=0,6487	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,4 p=0,6487	-	-	-	-	n=2 M=1,0 SD=1,4
	Essen	n=6 M <sub>E</sub> =-0,5 SE=0,3 p=0,1381	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,4 p=0,6541	-	n=6 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,4 p=0,3621	-	-	-	-	n=2 M=-0,5 SD=2,1
	Gehen	n=5 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,2 p=0,1947	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,3 p=1,0000	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,3 p=1,0000	-	-	-	-	n=2 M=0,0 SD=0,0
	Hygiene	n=6 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,2 p=0,2970	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,2 p=0,2970	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,4 p=0,6887	-	-	-	-	n=2 M=-0,5 SD=0,7
	Ausstrecken der Hände	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,0 p=1,0000	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,0 p=1,0000	-	n=6 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,2 p=0,2604	-	-	-	-	n=2 M=0,5 SD=0,7
	Greifen	n=6 M <sub>E</sub> =0,3	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,5	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,2	-	-	-	-	n=2 M=0,5

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
		SE=0,2 p=0,0833		SE=0,1 p=0,1549		SE=0,1 p=0,2051					SD=0,7
	Allgemeine Aktivitäten	n=5 M <sub>E</sub> =-0,4 SE=0,2 p=0,0209	-	n=5 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,0 p<0,0001	-	n=5 M <sub>E</sub> =-0,6 SE=0,4 p=0,0858	-	-	-	-	n=2 M=-1,5 SD=0,7
	Schmerzen/Unbehagen	n=6 M <sub>E</sub> =-2,7 SE=2,7 p=0,3270	-	n=6 M <sub>E</sub> =-1,8 SE=6,2 p=0,7664	-	n=6 M <sub>E</sub> =3,2 SE=5,9 p=0,5902	-	-	-	-	n=2 M=10,0 SD=21,2
	Globale Evaluation	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=6,8 p=1,0000	-	n=6 M <sub>E</sub> =10,0 SE=10,7 p=0,3491	-	n=6 M <sub>E</sub> =5,0 SE=5,4 p=0,3512	-	-	-	-	n=2 M=17,5 SD=24,8
<b>Treppensteigen (Drei-Minuten-Treppensteigen-Test)</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline (Anzahl der erklommenen Stufen)**	n=9 M <sub>E</sub> =6,3 SE=7,5 p=0,3955	-	n=7 M <sub>E</sub> =2,4 SE=6,2 p=0,7042	-	n=6 M <sub>E</sub> =-8,0 SE=9,4 p=0,3975	-	-	-	-	n=2 M=-24,0 SD=22,6
<b>Gesamteindruck</b>											
UX003-CL301	Placebo vs. Vestronidase alfa (P-CGI)**	Placebo: n=9 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =0,4 SE=0,2	-	Placebo: n=6 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =0,4 SE=0,4	-	Placebo: n=3 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =0,4 SE=0,4	-	-	-	-	-

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

Studie	Parameter	Behlungswoche								
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48
		p=0,0752		p=0,3497		p=0,3161				
UX003-CL203	P-CGI** (gemittelt über alle 12 Items) <sup>d</sup>	-	n=8 <sup>e</sup> M=0,17 SD=0,30	-	-	n=8 M=0,33 SD=0,36	-	n=6 M=0,26 SD=0,27	-	n=6 <sup>f</sup> M=0,19 SD=0,32
<b>Funktionelle Entwicklung (Bayley-III)</b>										
UX003-CL203	Veränderung zur Baseline (Skalenrohwerte)**									
	Kognitive Skala	-	-	-	-	n=2 M=7,0 SD=0,0	-	-	-	n=1 M=9,0
	Sprachliche Skala									
	Expressive Kommunikation	-	-	-	-	n=2 M=3,0 SD=1,4	-	-	-	n=1 M=6,0
	Rezeptive Kommunikation	-	-	-	-	n=2 M=5,0 SD=0,0	-	-	-	n=1 M=9,0
	Motorische Skala									
	Feinmotorik	-	-	-	-	n=2 M=3,0 SD=4,2	-	-	-	n=1 M=12,0
	Grobmotorik	-	-	-	-	n=2 M=3,0 SD=0,0	-	-	-	n=1 M=8,0
M: arithmetisches Mittel SD: Standardabweichung										

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
<p>M<sub>E</sub>: Mittelwert aus Schätzung mittels GEE-Modell                      SE: Standardfehler aus Schätzung mittels GEE-Modell                      * negative Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik bzw. Überlegenheit von Vestronidase alfa gegenüber Placebo, positive Werte bedeuten eine Verschlechterung der Symptomatik bzw. Überlegenheit von Placebo gegenüber Vestronidase alfa                      ** positive Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik bzw. Überlegenheit von Vestronidase alfa gegenüber Placebo, negative Werte bedeuten eine Verschlechterung der Symptomatik bzw. Überlegenheit von Placebo gegenüber Vestronidase alfa</p> <p>a: Die Anzahl der erreichten Meilensteine pro Visite wurde summiert und die Differenz zur vorherigen Visite pro Patient errechnet. Der Mittelwert der Differenzen über alle Patienten wurde dargestellt. Für zwei Patienten lagen keine Baseline-Daten vor, für diese Patienten wurden die Daten der Untersuchung in Woche 8 verwendet. Für einen Patienten lagen keine Daten zur Woche 48 vor, stattdessen wurden die Daten der Untersuchung zu Woche 42 mit der Woche 24 verglichen.</p> <p>b: Die Anzahl der erreichten Meilensteine pro Visite wurde summiert und die prozentuale Veränderung zur vorherigen Visite pro Patient errechnet. Der Mittelwert der prozentualen Veränderung über alle Patienten wurde dargestellt. Für zwei Patienten lagen keine Baseline-Daten vor, für diese Patienten wurden die Daten der Untersuchung in Woche 8 verwendet. Für einen Patienten lagen keine Daten zur Woche 48 vor, stattdessen wurden die Daten der Untersuchung zu Woche 42 mit der Woche 24 verglichen.</p> <p>c: Dargestellt ist die absolute Differenz der mittleren Wachstumsraten der Patienten während der Behandlung mit Vestronidase alfa und der Wachstumsgeschwindigkeit in den letzten zwei Jahren vor der Behandlung mit Vestronidase alfa.</p> <p>d: Der Wert aller Items eines Patienten jeder Visite wurde gemittelt. Zur Berechnung der Mittelwerte wurde das Neu-Auftreten eines Symptoms/Items als -3 (starke Verschlechterung) kodiert.</p> <p>e: Für einen Patienten wurden statt Daten der Woche 12 Daten der außerplanmäßigen Visite an Woche 14 verwendet.</p>											

## 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. Therapieassoziierte Urtikaria, Angioödem, Veränderungen im Blutdruck oder der kardiologischen Funktion wurden nicht beobachtet. Im Rahmen der Verlängerungsstudie trat lediglich in einem Fall mit Atopie und verschiedenen 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. Um Informationen zu IARs einschließlich der aufgetretenen Symptome zu erfassen und verschiedene Arten von IARs zu unterscheiden wurden zur Klassifizierung von IARs Adverse Physiology Reporting Groups (APRG) verwendet. Die APRG unterscheiden die folgenden vier Muster: anaphylaktoid, Anaphylaxie, urticarial und

Immunkomplex. 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 Überempfindlichkeitsreaktionen. In einem Fall lag diese in einem Versehen bei der Einstellung der Infusionsrate begründet. Bei korrekter Gabe mit einer langsamen anfänglichen Infusionsrate erscheint das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen gering. 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 und es wurden keine wiederkehrenden Überempfindlichkeitsreaktionen oder IARs beobachtet. Auch während der Verlängerungsstudie 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, 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.

Tabelle 4-4: Übersicht zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen nach Schweregrad und Zusammenhang mit der Therapie mit Vestronidase alfa in allen zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien

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

Übersicht Nebenwirkungen	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)				
	UX003-CL301	Verlängerungsstudie UX003-CL202		UX003-CL203 (N = 8)	UX003-CL201 (N = 3)
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestonidase alfa (N = 10)		
<b>Inzidenz von unerwünschten Ereignissen</b>					
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	9 (100,0)	12 (100,0)	10 (100,0)	7 (87,5)	3 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	0 (0,0)	2 (16,7)	4 (40,0)	2 (25,0)	2 (66,7)
Therapieassoziierte UEs	3 (33,3)	8 (66,7)	7 (70,0)	4 (50,0)	2 (66,7)
Therapieassoziierte SUEs	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
UEs der Grade 3 und 4	0 (0,0)	1 (8,3)	3 (30,0)	2 (25,0)	2 (66,7)
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)
UEs, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
UEs, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen</b>					
Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)	2 (22,2)	8 (66,7)	6 (60,0)	3 (37,5)	0 (0,00)
Schwerwiegende IARs	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Therapieassoziierte IARs	1 (11,1)	6 (50,0)	5 (50,0)	3 (37,5)	0 (0,0)
Therapieassoziierte schwerwiegende IARs	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
IARs der Grade 3 und 4	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
IARs, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
IARs, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
IARs, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Immunogenität</b>					
Antikörper gegen rhGUS	-	7 (58,3)	7 (70,0)	6 (75,0)	2 (66,7)

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

Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS	-	6 (50,0)	6 (60,0)	2 (25,0)	1 (33,3)
---	---	----------	----------	----------	----------

Tabelle 4-5: Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen nach Organklassen bzw. APRG-Mustern in allen zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien

Nebenwirkungen nach Organklassen und APRG-Mustern	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)					Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)				
	UX003-CL301		Verlängerungsstudie UX003-CL202	UX003-CL203 (N = 8)	UX003-CL201 (N = 3)	UX003-CL301		Verlängerungsstudie UX003-CL202	UX003-CL203 (N = 8)	UX003-CL201 (N = 3)
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)			Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)		
<b>Inzidenz von unerwünschten Ereignissen nach Organklassen</b>										
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (44,4)	9 (75,0)	9 (90,0)	6 (75,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (33,3)	8 (66,7)	4 (40,0)	5 (62,5)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (33,3)	7 (58,3)	4 (40,0)	5 (62,5)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (25,0)	2 (20,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (33,3)	7 (58,3)	6 (60,0)	3 (37,5)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (22,2)	6 (50,0)	5 (50,0)	4 (50,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (33,3)	5 (41,7)	6 (60,0)	4 (50,0)	2 (66,7)	1 (11,1)	2 (16,7)	3 (30,0)	1 (12,5)	1 (33,3)

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

Nebenwirkungen nach Organklassen und APRG-Mustern	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)					Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)				
	UX003-CL301		Verlängerungs- studie UX003-CL202	UX003- CL203 (N = 8)	UX003- CL201 (N = 3)	UX003-CL301		Verlängerungs- studie UX003-CL202	UX003- CL203 (N = 8)	UX003- CL201 (N = 3)
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)			Placebo (N = 9)	(N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (22,2)	3 (25,0)	3 (30,0)	3 (37,5)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (11,1)	3 (25,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	3 (25,0)	4 (40,0)	4 (50,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (11,1)	1 (8,3)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	1 (8,3)	2 (20,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	1 (11,1)	0 (0,0)	3 (30,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (10,0)	3 (37,5)	2 (66,7)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	2 (25,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Nebenwirkungen nach Organklassen und APRG-Mustern	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)					Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)				
	UX003-CL301		Verlängerungsstudie UX003-CL202	UX003-CL203 (N = 8)	UX003-CL201 (N = 3)	UX003-CL301		Verlängerungsstudie UX003-CL202	UX003-CL203 (N = 8)	UX003-CL201 (N = 3)
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)			Placebo (N = 9)	(N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)		
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht kodiert	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierte Reaktionen nach APRG-Mustern</b>										
Anaphylaktoid	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Anaphylaxie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Urticarial	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Immunkomplex	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	2 (22,2)	7 (58,3)	6 (60,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	5 (41,7)	4 (40,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
<b>Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierte Reaktionen nach Organklassen</b>										
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (11,1)	6 (50,0)	3 (30,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (25,0)	2 (20,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	1 (8,3)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Herzkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Nebenwirkungen nach Organklassen und APRG-Mustern	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)					Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)				
	UX003-CL301		Verlängerungs- studie UX003-CL202	UX003- CL203 (N = 8)	UX003- CL201 (N = 3)	UX003-CL301		Verlängerungs- studie UX003-CL202	UX003- CL203 (N = 8)	UX003- CL201 (N = 3)
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)			Placebo (N = 9)	(N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

MPS VII ist mit zurzeit 74 weltweit diagnostizierten Patienten eine extrem seltene Erkrankung, die sich klinisch zudem in einem sehr heterogenen Bild äußert. Trotz der sehr kleinen Patientenpopulation und der Heterogenität des klinischen Bilds und Verlaufs der Erkrankung wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (UX003-CL301) nach den höchsten Qualitätsstandards durchgeführt. Das Studiendesign ließ sogar Parallelgruppenanalysen für den statistischen Vergleich der Verumbehandlung mit Placebo zu. 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.

Im Hinblick auf Morbidität wurde in allen drei 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. Im Rahmen des Tag-120 EMA MAA-Prozesses wurden für die Endpunkte Motorische Fähigkeiten und Fatigue der RCT UX003-CL301 Parallelgruppenanalysen durchgeführt, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo statistisch miteinander verglichen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Vestronidase alfa-Behandlung festgestellt werden. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse dieser Parallelgruppenanalysen jedoch stark eingeschränkt (15).

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. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass reliable Prognosen zum Krankheitsverlauf aufgrund der Heterogenität der Erkrankung nur schwer zu stellen sind. Aus diesem Grund sind Daten aus langfristig angelegten Studien wie der noch andauernden Studie UX003-CL202 für die endgültige Einschätzung des Zusatznutzens von Vestronidase alfa hinsichtlich Mortalität erstrebenswert.

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.

Tabelle 4-6: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
MPS VII-Patienten, bei denen nicht-neurologische Krankheitsanzeichen der Erkrankung behandelt werden	Nicht quantifizierbar

## 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).

*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.*

Das vorliegende Nutzendossier stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Mepsevii® dar, das für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der MPS VII indiziert ist.

Vestronidase alfa (Mepsevii®) ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung einer sehr seltenen Erkrankung eingesetzt wird. Es handelt sich um einen Orphan Drug (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU vom 21. März 2012 (EU/3/10/827), nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Erkrankungen) (13, 17).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens sieht der Gesetzgeber Besonderheiten im Rahmen der Erstellung eines Dossiers zur Nutzenbewertung des medizinischen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V vor. Der Zusatznutzen gilt durch die Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Weiter sind für ein Dossier zur Nutzenbewertung einer Orphan Drug gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich Format, Gliederung und einzureichender Unterlagen lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen. Die Abschnitte 4.3.1 sowie 4.3.2 entfallen. Allerdings stellt es der G-BA dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) frei, Angaben über die

geforderten Abschnitte hinaus zu machen, wenn diese nach dem Ermessen des pUs der Strukturierung der Ergebnisdarstellung im Hinblick auf das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens dienen.

Gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BAs werden zur Bestimmung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens von Mepsevii® die Zulassungsstudien UX003-CL301, UX003-CL201 und UX003-CL203 dargestellt.

### **Allgemeine Beschreibung der MPS VII-Manifestation**

MPS VII ist eine äußerst seltene lysosomale Speicherkrankheit. Aufgrund einer genetischen Mutation kommt es zu einer Störung des enzymatischen Abbaus der Glykosaminoglykane (GAGs). Diese akkumulieren in den Lysosomen verschiedener Organe sowie Gewebe und führen zu einer Störung des zellulären Stoffwechsels bis hin zum Zelltod. Es handelt sich bei der MPS VII um ein Krankheitskontinuum, wobei sich die klinische Präsentation und die Progression der Erkrankung über ein breites klinisches Spektrum erstrecken. Die Erkrankung ist durch einen sehr variablen Krankheitsverlauf gekennzeichnet.

Frühe Manifestation einer MPS VII ist der NIHF. Ein NIHF tritt bei fast der Hälfte aller MPS VII-Patienten auf und führt in vielen Fällen bereits *in utero* zum Versterben des Fötus (2). Weitere erste Symptome manifestieren sich in der frühesten Kindheit, meist bereits *in utero* und sind nach der Geburt apparent (3). Mögliche früh auftretende Symptome sind allgemeine Wachstumsstörungen, ein Makrocephalus, eine Vergrößerung der Zunge (Makroglossie) und Zahnfleischwucherung (Gingivahyperplasie), Dismorphien, rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege und der Ohren sowie Hernien. Im weiteren Verlauf kann es zu multiplen Skelettdeformierungen kommen, die bei MPS VII-Patienten zu einer eingeschränkten Bewegungsfreiheit der Gelenke, einer verkürzten Gehstrecke und Einschränkungen in der Grob- und Feinmotorik führen. Die Unabhängigkeit der Patienten kann dadurch im Alltag stark beeinflusst und die Lebensqualität zudem durch Schmerzen stark gemindert werden (18). Des Weiteren kommt es in der Regel zu kardialen Symptomen (z.B. Herzklappenanomalien), mentalen Retardierungen, Hornhauttrübungen und Leber- sowie Milzvergrößerungen (Hepatosplenomegalie), die eine begrenzte Beweglichkeit des Zwerchfells zur Folge haben, was wiederum, zum Teil in Kombination mit Skelettdeformierungen, zu einer eingeschränkten Lungenfunktion beiträgt (3). Als Folge von Komorbiditäten müssen sich Patienten teilweise wiederholt aufwendigen chirurgischen und orthopädischen Operationen unterziehen. Das mediane Überleben postnatal diagnostizierter Patienten wird auf lediglich 360 Monate geschätzt (3).

### **Patientenpopulation**

Laut Anwendungsgebiet ist Vestronidase alfa (Mepsevii®) für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitszeichen der MPS VII indiziert. Mepsevii® ist das erste spezifische Therapeutikum, das für die Behandlung von Patienten mit MPS VII zugelassen wurde.

## Intervention

Die zur Bewertung stehende Indikation ist die medikamentöse Therapie mit Vestronidase alfa (Mepsevii®) als langfristige Enzymersatztherapie für Patienten mit MPS VII.

Vestronidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen  $\beta$ -Glucuronidase, die in einer gentechnisch veränderten Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) exprimiert wird und stellt eine Enzymersatztherapie (EET) dar, die direkt an der Ursache der Symptome ansetzt. Um die zugrundeliegende Ursache der MPS VII, die verminderte bis fehlende Aktivität des Enzyms  $\beta$ -Glucuronidase, die wiederum aufgrund eines genetischen Defekts besteht, zu behandeln, wurde Vestronidase alfa entwickelt. Dies gelingt, indem das defiziente Enzym exogen zugeführt wird und somit die in den Lysosomen akkumulierten GAGs Dermatansulfat, Heparansulfat und Chondroitinsulfat abgebaut werden und außerdem eine weitere Akkumulierung verhindert wird.

Das Arzneimittel Vestronidase alfa besteht aus einer sterilen wässrigen Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml Vestronidase alfa, die in 5 ml Einmal-Durchstechflaschen konfektioniert wird. Vestronidase alfa wird MPS VII-Patienten mit einer Dosierung von 4 mg/kg einmal alle zwei Wochen intravenös (i.v.) als Infusion über vier Stunden verabreicht.

## Vergleichstherapie

Bei Vestronidase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Darüber hinaus existiert derzeit keine im Anwendungsgebiet zugelassene medikamentöse Therapie für die MPS VII-Erkrankung. Die derzeitige Behandlung der Patienten mit MPS VII beschränkt sich auf die Kontrolle der Symptome sowie die Unterstützung der Körperfunktion und erfordert in der Regel eine multidisziplinäre Herangehensweise unter Einbeziehung von Pädiatern, chirurgischen Orthopäden, Kardiologen, Radiologen, Neurologen, Anästhesisten und Ophthalmologen (16, 46). Die übliche Behandlung umfasst unterschiedliche chirurgische Eingriffe zur Behandlung von Komorbiditäten, wie z.B. die Korrektur der Hernien, künstlicher Hüftersatz, Öffnung stenotisch veränderter Herzklappen (Valvuloplastie), ein Trommelfellschnitt (Myringotomie) im Falle häufiger Mittelohrentzündungen sowie die Hornhauttransplantation und orthopädische Eingriffe an der Wirbelsäule. Zusätzlich zu den chirurgischen Eingriffen sind meist unterstützende Maßnahmen, wie etwa die Druckbeatmung mit Sauerstoffzufuhr, logopädische Therapien, Physiotherapie zum Erhalt der Gelenkbeweglichkeit oder der Gebrauch von Hör- und Sehhilfen und Rollstühlen notwendig.

Jedoch ist zu beachten, dass die symptomatische Behandlung nur eine begrenzte Besserung oder Stabilisierung der Symptome erreichen kann. Das Fortschreiten der Krankheit kann insgesamt nicht aufgehalten werden, sodass MPS VII progressiv verläuft und sich lebensverkürzend auswirkt.

## Endpunkte

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden für die Erkrankung patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Diese umfassen die Dimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Aufgrund der Studiendauer von 48 Wochen wird die Mortalität als auftretende Todesfälle im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, die in diesem Nutzendossier verwendet werden, um den Nutzen von Vestronidase alfa nachzuweisen.

### *Morbidität*

Die Morbidität wird mittels der folgenden Endpunkte erhoben:

- uGAG-Reduktion
- multidimensionale klinische Symptomatik (*Multi-domain Responder Index*, MDRI, schließt folgende Endpunkte ein: 6MWT, FVC, Schultergelenkbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2-Feinmotorik, BOT-2-Grobmotorik)
- Gehstrecke
- Motorische Fähigkeiten
- Schultergelenkbeweglichkeit
- Respiratorische Funktion
- Sehschärfe
- Fatigue
- Wachstum
- Selbstversorgung und Mobilität
- Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen
- Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern
- Gesamteindruck

### *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.

### *Nebenwirkungen*

Nicht-schwerwiegende und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden nach Häufigkeit und Schwere sowie nach solchen von besonderem Interesse dargestellt. Zudem werden Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierte Reaktionen (IAR) dargestellt.

Alle anderen Bewertungen zur Wirksamkeit oder zum Behandlungseffekt wurden auf Basis der Veränderung zur Baseline für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt, wie im Abschnitt zu den Studienergebnissen ausgeführt.

### **Studientypen**

Die Nutzenbewertung für Vestronidase alfa erfolgt auf Basis der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studien. Bei der pivotalen UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase 3-Studie in einem neuartigen Blind-Start-Design, bei dem die Patienten nach einer variablen Placebophase maskiert auf Vestronidase alfa umgestellt wurden. Somit diente jeder Patient als seine eigene Kontrolle. Die Studie evaluierte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von 4 mg/kg Vestronidase alfa zur Behandlung von MPS VII-Patienten im Alter von 5 bis 35 Jahren. An diese Blind-Start-Parallelgruppenstudie schließt eine offene, einarmige Extensionsstudie UX003-CL202 an, die jedoch nicht Grundlage der Nutzenbewertung ist, da Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nur fragmentiert in Form von Updates vorliegen. Der Studienreport wird im Frühjahr 2019 erwartet.

Zusätzlich zur pivotalen Studie wurde eine pädiatrische, offene Phase-2-Studie aufgesetzt, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerierbarkeit von 4 mg/kg Vestronidase alfa von Patienten im Alter von bis zu 5 Jahren, die an MPS VII leiden, evaluiert.

Die Dosierung von 4 mg/kg Vestronidase alfa (Dosis der pivotalen Studie UX003-CL301 und der pädiatrischen Studie UX003-CL203) basiert auf einer offenen, einarmigen Phase 1/2 Dosis-Eskalationsstudie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Dosierung von 1, 2 und 4 mg/kg Vestronidase alfa zur Behandlung von MPS VII-Patienten im Alter von 5 bis 35 Jahre untersuchte.

#### **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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.*

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Arzneimittel Vestronidase alfa, das zur Behandlung des seltenen Leidens MPS VII eingesetzt wird, auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studien beschrieben werden. Ergänzend wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion dieser Studien sind im Folgenden dargestellt. Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

Zur Selektion von Studien wurden die in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen und für das zugelassene Anwendungsgebiet von Mepsevii® spezifiziert.

### **Studienpopulation**

Die Studienpopulation umfasst Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer MPS VII (auch bekannt als Sly-Syndrom,  $\beta$ -Glucuronidase Defizienz)

### **Intervention**

Die Intervention, für die das Ausmaß eines Zusatznutzen dargestellt werden soll, ist die intravenöse Gabe von 4 mg/kg Vestronidase alfa. Das Arzneimittel wird alle zwei Wochen verabreicht.

### **Vergleichstherapie**

Bei Mepsevii® handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und ist als solches seit dem 23.08.2018 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen.

Ein Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zVT ist somit nicht erforderlich und der Zusatznutzen von Mepsevii® gilt mit der Zulassung als belegt.

### **Endpunkte**

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zur Sicherheit.

### **Studientyp**

Zur Bewertung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial (RCT)) am besten geeignet. Da es sich jedoch bei der MPS VII um eine äußerst seltene Erkrankung handelt (zurzeit <80 Patienten weltweit diagnostiziert), haben wir uns entschlossen,

auch Studien mit einem niedrigeren Evidenzgrad einzuschließen. Damit soll der gesamte Wissensstand zur MPS VII abgebildet werden. Zudem liegt für MPS VII-Patienten unter 5 Jahren eine einarmige Zulassungsstudie vor.

### Studiendauer

Da es sich bei der MPS VII um eine progressive, chronische Erkrankung handelt, wird keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer gemacht.

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Vestronidase alfa

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A0	Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
A1	Studienpopulation	Patienten und Patientinnen mit einer bestätigten Diagnose der MPS VII (auch bekannt als Sly-Syndrom oder $\beta$ -Glucuronidase Defizienz), jeden Alters	Patienten und Patientinnen ohne bestätigte MPS VII Diagnose
A2	Intervention	Alle zwei Wochen intravenöse Gabe von 4 mg/kg Vestronidase alfa	Andere Dosierung oder Applikationen, keine Intervention
A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen	
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	Keine Patientenrelevante Endpunkte werden erhoben
A5	Studientyp	Klinische Studien, Beobachtungsstudien am Menschen	Tierexperimentelle Studien, <i>in vitro</i> -Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, <i>Disease Monitoring Program</i>
A6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
A7	Sprache	Westeuropäische Sprache	Keine westeuropäische Sprache

A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar (z.B. Kommentare, Poster, Kongressabstracts, Briefe, Editorials)
----	-----------------	---	--

Da es sich bei der MPS VII-Erkrankung um eine äußerst seltene Erkrankung handelt, wurden aufgrund der zu erwartenden geringen Studienzahl mit Vestronidase alfa keine weiteren Einschränkungen der Inklusionskriterien vorgenommen.

### 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 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 Anhang 4-A 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.*

Bei Mepsevii® handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde trotz des Orphan Drug Status eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit Vestronidase alfa. Daher beschränkte sich die Suche auf publizierte Ergebnisse mit Vestronidase alfa und erfolgte am 20. August 2018. Nach Maßgabe der Dossiervorlage des G-BAs wurde die Suche in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche Ovid sowie der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche Cochrane Library begrenzt.

Für jede Datenbank wurden verwendete Suchstrategien und Suchbegriffe formuliert, die in Anhang 4-A beschrieben sind. Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext- und Schlagwörtern.

Es wurden zunächst keinerlei Einschränkungen in den jeweiligen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL vorgenommen. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde zusätzlich die Studiensuche auf publizierte Ergebnisse aus RCTs mit Vestronidase alfa eingeschränkt. Die Studiensuche für RCTs wurde zudem im Voraus auf humane/nicht-tierische

sowie auf englisch- und deutschsprachige Studien eingeschränkt. Um Duplikationen zu vermeiden wurde die Studiensuche in EMBASE zudem auf Publikationen eingeschränkt, die nicht bereits in der Datenbank MEDLINE gefunden werden konnten.

Für die Suche nach RCTs und weiteren Untersuchungen wurde jeweils dieselbe Suchstrategie angewandt. Alle Ergebnisse der Studiensuche in EMBASE und MEDLINE, die nach der Einschränkung auf humane/nicht-tierische sowie englisch- und deutschsprachige Studien nicht als RCTs identifiziert wurden, wurden als weitere Untersuchungen in Betracht gezogen.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z.B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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.*

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben zur Dossievorlage des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte am 13. und 15.08.2018 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>), Europäisches Register klinischer Studien (EU-CTR, <http://www.clinicaltrialsregister.eu>), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>).

Die Suche beschränkte sich auf Studien mit Vestronidase alfa. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien der jeweiligen Studienregister sowie die Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D hinterlegt, die gesamte Recherche ist in Modul 5 dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

#### **Bibliographische Literaturrecherche**

Die gesamten Treffer der bibliographischen Literaturrecherche wurden in das Literaturarchivierungsprogramm Endnote (Version X7) exportiert und dort gespeichert. Zunächst wurden alle Duplikate gekennzeichnet und entfernt.

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde auf ihre potenzielle Relevanz unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) zur Beantwortung der Fragestellung bewertet und wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgte in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screening der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

## Studienregisterrecherche

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden in einem Excel-Dokument zusammengeführt und alle Studien anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden Duplikate ausgeschlossen und die verbleibenden Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst.

### 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.*

Der medizinische Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden gilt nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO müssen nicht vorgelegt werden. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist daher nicht erforderlich. Dennoch wird zur Bewertung der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch gemäß der oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dargestellt, um die Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit der Zulassung zugrunde liegenden Studien abzuschätzen. Das Verzerrungspotential wurde lediglich für diejenigen Endpunkte analysiert, die tatsächlich bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vestronidase alfa berücksichtigt werden.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienbasis und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

### **Randomisierte kontrollierte Studien**

Es wurden zur Beurteilung des Verzerrungspotentials die vom G-BA in der Verfahrensordnung genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt:

#### *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
  - Begleitbehandlungen
  - Transparenz des Patientenflusses
  - Qualität von Interimsanalysen

*B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene*

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte
  - Prüfung auf Datenkonsistenz
  - Prüfung auf Plausibilität der Angaben
  - Angemessenheit der statistischen Verfahren

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurden die Studien im Einzelnen evaluiert.

Dabei wurde das Verzerrungspotential entweder als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotential weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotential deutet im Gegenzug darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würde. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte, und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt führte dennoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus der Nutzenbewertung. Diese Ergebnisse wurden in die Diskussion um heterogene Studienergebnisse und Sicherheit der Schlussfolgerung aufgenommen.

### **Weitere Untersuchungen**

Für MPS VII-Patienten mit einem Alter unter 5 Jahren liegen keine randomisierten Studien mit Vestronidase alfa vor. Dementsprechend erfolgte keine zusammenfassende Einschätzung des Verzerrungspotentials und die Bewertung einzelner Aspekte (z.B. Verdeckung der Gruppenzuteilung) war nicht möglich. Da es sich bei der pädiatrischen Studie UX003-CL203 und der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 um eine einarmige, offene Studie handelt, muss allerdings generell von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Für die beiden vorliegenden Studien wurden dennoch einzelne Aspekte des Verzerrungspotentials, wie ergebnisgesteuerte Berichterstattung, im Bewertungsbogen entsprechend Anhang 4-F dokumentiert.

#### *Verzerrungspotenzial auf Studienebene*

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei UX003-CL201 und UX003-CL203 um nicht vergleichende Studien handelt.

#### *Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene*

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

#### *Ergebnissicherheit*

Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

## **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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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.*

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgt für RCTs (UX003-CL301) anhand des CONSORT Statements und für nicht-RCTs (UX003-CL201, UX003-CL203) nach dem TREND-Statement. Für die Extensionsstudie UX003-CL202 lag zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung nur ein Safety-Update vor (12). Daher wurde auf die Darstellung der Studie verzichtet.

#### **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.*

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

Die Nutzenbewertung von Vestronidase alfa erfolgt anhand der RCT UX003-CL301 sowie der einarmigen, offenen Interventionsstudien UX003-CL201 und UX003-CL203, welche in den Kapiteln 4.3.1.2.1 bzw. 4.3.2.3.2.1 separat beschrieben werden. Für alle drei Studien war das Unternehmen Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Sponsor.

### **Patientencharakteristika**

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden – sofern erfasst – folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

#### *Demografische Charakteristika*

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Herkunft
- Ethnizität
- Körpergewicht zu Woche 0
- Körpergröße zu Woche 0
- Alter zur MPS VII-Diagnose

#### *Krankheitsspezifische Charakteristika*

- Urinäre GAG (uGAG)-Konzentration
- Nicht-immunologischer Hydrops fetalis (NIHF)

### **Patientenrelevante Endpunkte**

#### *Mortalität*

In den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien traten keine Todesfälle auf, daher wird auf die detaillierte Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

#### *Morbidität*

In den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien wurden die folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte untersucht und dargestellt:

- uGAG-Reduktion
- multidimensionale klinische Symptomatik (*Multi-domain Responder Index*, MDRI, schließt folgende Endpunkte ein: 6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2-Feinmotorik, BOT-2-Grobmotorik)
- Gehstrecke
- Motorische Fähigkeiten
- Schultergelenksbeweglichkeit

- Respiratorische Funktion
- Sehschärfe
- Fatigue
- Wachstum
- Funktionelle Entwicklung
- Selbstversorgung und Mobilität
- Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen
- Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern
- Gesamteindruck

Details zur Operationalisierung und statistischen Auswertung und Darstellung finden sich in den jeweiligen Operationalisierungen in der Ergebnisbeschreibung.

### uGAG-Reduktion

Da sich Dermatansulfat (DS) auch bei anderen MPS-Erkrankungen mit ähnlichen klinischen Manifestationen im Gewebe anreichert und zudem sehr gut untersucht ist (14), wurde die Reduktion der Ausscheidung des urinären GAG DS als der primäre Endpunkt der Studie UX003-CL301 definiert. Dieser Endpunkt wurde ebenso in den weiteren Untersuchungen UX003-CL201 und UX003-CL203 mit gleicher Operationalisierung erhoben. Alle MPS-Erkrankungen sind durch einen Defekt eines lysosomalen GAG-metabolisierenden Enzyms, und einer dadurch bedingten Akkumulation der GAGs, gekennzeichnet. Die MPS VII-Erkrankung ist durch einen genetisch bedingten Mangel an  $\beta$ -Glucuronidase in den Lysosomen charakterisiert, was dazu führt, dass die GAGs Dermatansulfat (DS), Heparansulfat (HS) und Chondroitinsulfat (CS) in den Lysosomen nur noch partiell abgebaut werden können. Diese teilweise abgebauten GAGs akkumulieren in den Lysosomen unterschiedlicher Zellen verschiedener Gewebe und führen im Laufe der Zeit zu einer zunehmenden Dysfunktion multipler Organe (2). Daher sind die angesammelten GAGs das direkte Resultat des Enzymmangels. Die exogene Gabe von Vestronidase alfa, eine rekombinante Form der humanen  $\beta$ -Glucuronidase, ersetzt das fehlende natürliche Enzym und führt somit zum Abbau der akkumulierten GAGs und verhindert eine weitere Akkumulation in den Zellen. Im Fall von MPS VII ist die Verwendung von Biomarkern wie dem uGAG der einzige plausible Weg, um diese sehr heterogene Erkrankung zu analysieren, die sich zudem in unterschiedlichsten, patienten-individuellen Organsystemen manifestiert. Des Weiteren handelt es sich bei der MPS VII-Erkrankung um eine seltene Erkrankung (ca. 74 Patienten sind derzeit weltweit diagnostiziert, zwei MPS VII-Patienten in Deutschland bekannt), die nur eine geringe Stichprobengröße in den Studien zulässt. Die klinische Heterogenität und die extreme Seltenheit der Erkrankung machen es nicht möglich, traditionell verwendete Studiendesigns und standardmäßige klinische Endpunkte zu verwenden, da es bei dieser patienten-individuellen Erkrankung nicht genügend Patienten gibt, die ähnliche klinische Manifestationen aufweisen, um eine valide Aussage bzgl. der Wirksamkeit im Hinblick auf standardmäßige klinische Endpunkte zu treffen. Trotz der Heterogenität und der wenigen verfügbaren Patienten, ist es möglich, über die Messung eines für die Erkrankung

allgemeingültigen Biomarkers die Wirksamkeit der Behandlung zu bewerten. Alle Patienten mit MPS VII weisen aufgrund der genetisch bedingten fehlenden  $\beta$ -Glucuronidase eine hohe Konzentration an GAGs im Urin auf. Die Verwendung von klinischen Biomarkern wie uGAG erlaubt eine qualifizierte Aussage über die Wirksamkeit der Vestronidase alfa-Behandlung. Die uGAG-Ausscheidung dient als ein biochemisches Maß für die biologische Wirkung von Vestronidase alfa. Eine Reduktion der uGAG-Konzentration um 50 % wurde in verwandten MPS-Formen als ein klinischer Prädiktor des klinischen Behandlungserfolgs bestätigt (19-21). Die Verwendung der Reduktion an uGAG als biochemischer Marker wird unterstützt durch Ergebnisse von Daten aus prä-klinischen MPS VII-Tierstudien und aus klinischen Studien anderer MPS-Formen, bei denen ebenfalls die Gendefizienz zu einer Akkumulierung an GAGs führt und die verfügbaren Enzymersatztherapien ein ähnliches Wirkprinzip aufweisen. Die Daten der Studien zeigten, dass die Reduktion an GAGs im Urin folgende Eigenschaften und Wirkungen aufweist. Sie ist:

- abhängig von der Dosierung (normalerweise wird ein Plateau bei ca. 60-70 % des Ausgangswertes erreicht)
- langanhaltend über der Zeit
- verbunden mit verminderter Speicherung an GAGs in den Organen und verbesserter Gewebspathologie
- assoziiert mit klinischem Nutzen bei MPS-Patienten (u.a. mit einer Verbesserung der Lungenfunktion, der Mobilität und einer Verminderung der Hepato- und/oder Splenomegalie (22, 23))

Des Weiteren konnte in einer retrospektiven Studie, in der Langzeitstudien von ERTs anderer MPS Formen eingeschlossen wurden, dargelegt werden, dass eine höhere Reduktion der GAGs mit besseren langfristigen, klinischen Ergebnissen assoziiert ist (24). Diese Daten zeigen somit, dass die Reduktion an GAGs im Urin ein zuverlässiger Biomarker in MPS-Erkrankungen ist und einen klinischen Nutzen bei MPS VII-Patienten prognostizieren kann. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der Heterogenität der klinischen Manifestationen in MPS VII-Patienten ist eine einheitliche Beschreibung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung anhand von Symptomen limitiert. Insbesondere dadurch ist die Analyse des Biomarkers uGAG essentiell, um den Effekt der Vestronidase alfa-Behandlung zu bewerten. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt GAG-Reduktion als patientenrelevant bewertet.

#### Multidimensionale klinische Symptomatik

MPS VII ist nicht nur eine sehr seltene Erkrankung, sondern zeichnet sich auch durch eine breite Heterogenität der klinischen Manifestationen aus. Die Beurteilung einzelner klinischer Zielgrößen ist daher nicht ausreichend, um adäquat die Vielfältigkeit der klinischen Manifestationen, die sich in MPS VII-Patienten beobachten lassen und sich im Grad der Ausprägung unterscheiden, zu untersuchen. Die multidimensionale klinische Symptomatik, die anhand eines Multi-domain Responder Index (MDRI) bewertet wurde und unterschiedliche patientenrelevante Endpunkte zusammenfasst, kann die Wirksamkeit der Behandlung über das breite Symptomspektrum der Erkrankung unter Verwendung verschiedener Domänen besser

beurteilen als die separate Messung einzelner Endpunkte. Ein MDRI wurde bereits erfolgreich in der *post-hoc*-Analyse der Phase-3-Studie zu Laronidase (Aldurazyme®, ERT für MPS I) verwendet und hat sich als geeigneter Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit von ERT bei MPS bewährt (25). Systematische Analysen konnten zudem zeigen, dass die Kombination von mehreren Endpunkten stärker mit Selbstberichten von Patienten bezüglich ihrer Gesundheit korreliert als jeder einzelne Endpunkt für sich (26). Durch die Kombination multipler Domänen werden einzelne klinisch relevante Effekte integriert, sodass der Gesamtnutzen der Therapie abgebildet werden kann. Dies gilt insbesondere für heterogene seltene Erkrankungen wie MPS VII, bei denen jeder Patient unterschiedliche klinische Symptome aufweist und unterschiedlich auf die Therapie reagiert. Somit stellt der MDRI einen akkuraten Schätzer für den Gesundheitsnutzen der Behandlung mit Vestronidase alfa aus Patientensicht dar. Zudem werden im MDRI ausschließlich patientenrelevante Endpunkte kombiniert, sodass der MDRI selbst als höchst patientenrelevant einzuschätzen ist.

Der MDRI wurde konzipiert, um den Gesamtnutzen der Behandlung über mehrere Domänen hinweg zu quantifizieren. Zunächst wurden die folgenden sechs Domänen in den MDRI eingeschlossen: Gehstrecke (Sechs-Minuten-Gehstrecke, 6MWT), Lungenfunktion (forcierte (expiratorische) Vitalkapazität, FVC), Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, Feinmotorik und Grobmotorik (*Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition, BOT-2*). Nach Absprache mit der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) wurde eine aus sieben Domänen bestehende Version, die zusätzlich den Endpunkt Fatigue einschließt, zunächst nicht ins Studienprotokoll sowie den statistischen Analyseplan aufgenommen. Für diese Version des MDRI wurden dennoch zusätzlich *post hoc* Analysen durchgeführt.

Für jede Domäne wurde zunächst auf Basis publizierter Daten zu ähnlichen oder anderen Erkrankungen der kleinste relevante Unterschied (*Minimal Important Difference, MID*) definiert. Zur Berechnung des MDRI wurde dann die klinische Relevanz der Veränderungen über die Zeit für jede Domäne auf der Basis des jeweiligen MID bewertet. Die MIDs sind ausführlich bei der Beschreibung der jeweiligen einzelnen Endpunkte beschrieben. Durch eine vorherige Transformation der Werte für jede einzelne Domäne mittels Anwendung von Response-Kriterien konnten die Daten über die verschiedenen Endpunkte hinweg gebündelt und sinnvoll interpretiert werden.

**Gehstrecke:** Die gesamte gelaufene Strecke im Sechs-Minuten-Gehstrecke-Test (6MWT) in Metern am jeweiligen Testtag wurde für jeden Beobachtungszeitpunkt mit der gesamten gelaufenen Strecke zur Baseline verglichen.

**Lungenfunktion:** Die forcierte Vitalkapazität (FVC) wurde anhand normativer Daten (27-29) in Prozent-vorhergesagt-Werte umgerechnet und für jeden Beobachtungszeitpunkt mit der FVC zur Baseline verglichen.

**Schultergelenksbeweglichkeit:** Die maximale passive Schultergelenksflexion in Grad wurde für jede Körperseite mittels Goniometer bestimmt und für jeden Beobachtungszeitpunkt mit der Schultergelenksflexion zur Baseline verglichen.

**Sehschärfe:** Die Sehschärfe wurde mittels standardisierter Sehtafeln für beide Augen separat bestimmt. Die Veränderung der Anzahl der Linien auf der jeweiligen standardisierten Sehtafel wurde für jeden Beobachtungszeitpunkt mit dem Wert zur Baseline verglichen.

**Feinmotorik:** Die Punktzahlen der feinmotorischen Tests des BOT-2 für feinmotorische Genauigkeit und Handgeschicklichkeit wurden für jeden Beobachtungszeitpunkt mit den jeweiligen Werten zur Baseline verglichen.

**Grobmotorik:** Die Punktzahlen der grobmotorischen Tests des BOT-2 für Gleichgewicht und Laufgeschwindigkeit und Agilität wurden für jeden Beobachtungszeitpunkt mit den jeweiligen Werten zur Baseline verglichen.

**Fatigue:** Die Fatigue wurde nur in der *post-hoc* Analyse des MDRI mit integriert, womit in diesem Test die maximal erreichbare Anzahl von positiven Responsekriterien von 6 auf 7 anstieg. Der Gesamtwert der multidimensionalen Fatigue-Skala des *Pediatric Quality of Life Inventory*<sup>TM</sup> (PedsQL) wurde für jeden Beobachtungszeitpunkt mit dem Wert zur Baseline verglichen.

Zur Berechnung des MDRI wurde zunächst jede klinisch relevante Verbesserung einer Domäne um eine MID oder mehr mit „+1“ bewertet. Jede klinisch relevante Verschlechterung um eine MID oder mehr wurde mit „-1“ bewertet. Jede Veränderung, die kleiner als eine MID war, wurde mit „0“ bewertet. Wenn ein Patient den Test einer Domäne zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt nicht durchführen konnte, wurde dieser fehlende Wert durch den Wert 0 ersetzt. Für jeden Beobachtungszeitpunkt wurde schließlich der MDRI berechnet, indem die jeweils resultierenden Werte über alle Domänen aufsummiert wurden. Für jeden einzelnen Endpunkt gibt der MDRI somit keine Aussage über die Stärke der Veränderung, welche stets pro Endpunkt nur mit „+1“, „0“ oder „-1“ bewertet wird. MDRI-Werte ergeben sich aus der Anzahl der Endpunkte mit positiven bzw. negativen klinisch relevanten Veränderungen. Damit entspricht der maximal mögliche MDRI-Wert der Anzahl der in den MDRI eingeflossenen Endpunkte.

Aufgrund der spezifischen und heterogenen Symptomatik von MPS VII-Erkrankten wurde die multidimensionale klinische Symptomatik eigens für MPS VII kreiert und ist daher in anderen Erkrankungen nur unzureichend validierbar. Die enorme Seltenheit der MPS VII-Erkrankung erlaubte bislang keine spezifische Validierung des Tests. Für jede Einzeldomäne des Tests wurden jedoch MIDs festgelegt und die Einzelkomponenten anhand des klinischen Bildes der Erkrankung ausgewählt. Daher wird der MDRI als Kombinationsendpunkt als patientenrelevant erachtet.

### Gehstrecke

Nahezu alle MPS VII-Patienten weisen multiple Skelettdeformierungen (Dysostosis multiplex) auf, welche zu einer eingeschränkten Bewegungsfreiheit der Gelenke, einer verkürzten Gehstrecke und Einschränkungen in der Grob- und Feinmotorik führen. Es wird vermutet, dass eine Schädigung mesenchymaler Zellen wie Chondrozyten, die für den Stoffwechsel der

extrazellulären Matrix verantwortlich sind, zu einer fehlerhaften Knorpelbildung und in der Folge zu den muskuloskelettalen Charakteristika der MPS VII führt (30).

Die verkürzte Gehstrecke und generelle Mobilität schränkt betroffene Patienten meist schon von Kindesalter an in allen Lebensbereichen ein. Abhängig vom Schweregrad können viele Alltagstätigkeiten nicht wahrgenommen werden und die Patienten sind auf externe Hilfe angewiesen, was einen massiven Einfluss in die Privatsphäre darstellt und die Selbstbestimmung der MPS VII-Erkrankten reduzieren kann. Diese Patienten können nur eingeschränkt ein selbstbestimmtes und unabhängiges Leben führen und sind von vielen Aktivitäten ausgeschlossen. Insbesondere für Kinder und Heranwachsende ist die mit körperlicher Aktivität verbundene Interaktion mit Gleichaltrigen essenziell für die ganzheitliche, auch psychosoziale Entwicklung. Darüber hinaus kann die Lebensqualität der Patienten durch von Deformitäten hervorgerufenen Schmerzen zusätzlich eingeschränkt sein (30).

Zur Ermittlung der Gehstrecke wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 der Sechs-Minuten-Gehstreckentest (6-Minute-Walk-Test (6MWT)) durchgeführt. Dabei wurden die Patienten aufgefordert, für eine Dauer von sechs Minuten eine vorgegebene Strecke von 20 Metern auf und ab zu gehen. Die Gesamtdistanz, die der Patient dabei innerhalb von zwei Minuten (2MWT) und sechs Minuten (6MWT) gegangen ist, wurde dokumentiert. Der Test wurde nur einmal pro Bewertung durchgeführt, so dass der 2MWT ein Teil des 6MWT war und für die Bewertung von Patienten verwendet wurde, die nicht in der Lage waren, die vollen sechs Minuten zu gehen. Der Prozentsatz der vorhergesagten Normalstrecke, die auf der Grundlage veröffentlichter, normativer Daten beruht, wurde ebenfalls bestimmt (31, 32).

Der 2MWT/6MWT ist einfach in der Anwendung, liefert reproduzierbare Ergebnisse in einer großen Bandbreite an Patientenpopulationen und kann selbst von kleinen Kindern mit Behinderungen durchgeführt werden. Patienten, die nicht in der Verfassung sind, 6 Minuten zu gehen, können dennoch durch den 2MWT in ihrer Gehstrecke analysiert werden. Der 6MWT stellt einen validierten Test zur Erfassung der körperlichen Belastbarkeit dar, eine Voraussetzung für eine selbstständige Lebensweise. Des Weiteren wurde der Test bereits zur Verlaufskontrolle und Diagnostik von unterschiedlichen Indikationen genutzt, wie zum Beispiel der Herzinsuffizienz und pulmonaler arterieller Hypertonie sowie der Duchenne Muskeldystrophie (33-37). Der Test wurde auf Grundlage der Richtlinie der „American Thoracic Society“ (ATS) vollzogen (38).

Der 6MWT wurde in allen pivotalen klinischen Studien zu MPS-Erkrankungen als Endpunkt definiert und war zudem die Grundlage für die Zulassung von vier Enzyersatztherapien (19-22, 39, 40). Für diese Studien zu MPS-ERTs wurden jedoch keine MIDs für diesen Endpunkt etabliert. Eine Verlängerung der Gehstrecke in diesem Test um ca. 10 % hat jedoch die Zulassung von ERTs für MPS-Erkrankungen unterstützt. Dabei lag die Differenz zwischen Placebo und ERT in den klinischen Studien zu MPS zwischen 22,5 und 38,1 m. MIDs dieser Größenordnung wurden bereits in klinischen Studien zu COPD (34, 35), idiopathischer Lungenfibrose (41) und pulmonale Hypertonie (33) definiert. Für die Studie UX003-CL301 wurden zur Definition der MID die Ergebnisse der kürzlich positiv bewerteten MPS-ERT

Elosulfase alfa herangezogen und eine MID von 23 m definiert (37,38). Aufgrund der Seltenheit von MPS VII wurde für die Studie hinsichtlich der Gehstrecke jedoch kein Einschlusskriterium festgelegt, sodass eine Verlängerung der Gehstrecke um 23 m für Patienten, die zu Beginn der Studie bereits viel größere Distanzen zurücklegen konnten, relativ gering erscheinen würde. Deshalb wurde als weiteres MID-Kriterium eine minimale Veränderung im 6MWT von 10 % im Vergleich zur Baseline definiert. Die Veränderung galt nur als klinisch relevant, wenn beide MID-Kriterien erfüllt waren.

Aus diesen Gründen wird der 2MWT / 6MWT ebenfalls zur Ermittlung der Gehstrecke von MPS VII-Patienten herangezogen. und als validierter patientenrelevanter Endpunkt eingeschätzt.

### Motorische Fähigkeiten

MPS VII Patienten können in ihren motorischen Fähigkeiten stark beeinträchtigt sein; In 85 % aller MPS VII-Erkrankten tritt eine Einschränkung des Bewegungsumfanges der Gelenke auf. Die Ansammlung an GAGs führt u.a. zu Kontrakturen im Bereich der Schultergelenke, des Ellenbogengelenks, der Handgelenke und der Fingergelenke, welche die feinmotorischen Fähigkeiten negativ beeinflussen können. Zudem können grobmotorische Fähigkeiten, die Gleichgewicht, Koordination, Kraft und Beweglichkeit erfordern, bei MPS VII-Patienten durch Anomalien des Skeletts wie z.B. Hüftdysplasie, Kontrakturen im Bereich der Hüfte, des Knies oder der Ellenbogen, stark eingeschränkt sein. Auch die Ansammlung von GAGs im Muskelgewebe, in peripheren Nerven wie z.B. im Karpaltunnel und im zentralen Nervensystem kann Einschränkungen der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten zur Folge haben.

Zur Evaluation der motorischen Fähigkeiten wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 der *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition* (BOT-2) eingesetzt. In der pädiatrischen Studie UX003-CL3 wurde die Gross Motor Milestone Checklist verwendet (siehe weiter unten).

### *Operationalisierung: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition (BOT-2)*

Der BOT-2 geht auf die Arbeiten von Nikolai Oseretzky und Robert Bruininks zurück und ist ein standardisiertes Testverfahren zur differenzierten Messung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen (42-44). Es ist ein individuell einsetzbarer Test, der zielgerichtete Aktivitäten verwendet, um eine Bandbreite an motorischen Fähigkeiten zu messen. Der Test besteht aus den Sub-Skalen feinmotorische Fähigkeiten und grobmotorische Fähigkeiten. Feinmotorische Fähigkeiten umfassen Handkoordination und feinmotorische Steuerung, die grobmotorischen Fähigkeiten umfassen Körperkoordination (beidseitige Körperkoordination und Gleichgewicht) und „Kraft und Gewandheit“ (Schnelligkeit und Geschicklichkeit sowie Kraft).

Das Testverfahren ist abwechslungsreich, kindgerecht und baut auf alltagsrelevanten motorischen Aufgaben (Malen, Schneiden, Balancieren, Ballfangen, Rennen usw.) auf. Der Test besitzt zudem starke psychometrische Eigenschaften. Mittels des BOT-2 können grob- und

feinmotorische Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren gemessen werden.

Die englischsprachige Version des BOT-2 ist seit vielen Jahren ein etabliertes Verfahren (45). Mit der deutschen Fassung des Tests ist ein wissenschaftlich etabliertes und detailliertes Profil für Kinder und Jugendliche auch im deutschsprachigen Raum etabliert worden (Kinderzentrum Maulbronn und Pearson Assessment) (45). Verschiedene krankheitsübergreifende Studien konnten bereits eine gute Validität und Reliabilität des BOT-2 belegen (46, 47).

Die in den vorliegenden Studien verwendeten MIDs basieren auf der psychometrischen Analyse des BOT-2 einer Studie mit 100 taiwanesischen Kindern mit intellektueller Behinderung (47). Damit ist die Verständlichkeit des Tests selbst für intellektuell eingeschränkte Patienten belegt, wobei ähnliche motorische Fähigkeiten bei Patienten mit und ohne intellektueller Beeinträchtigung vorausgesetzt werden. In dieser Studie wurden Statistiken zur MID für Subtests und Gesamtwerte berichtet, die für die vorliegenden Studien als angemessen erachtet wurden. Für den Bereich Feinmotorik wurde die berichtete MID für feinmotorische Genauigkeit von 0,72 sowie die MID für Handgeschicklichkeit von 1,47 verwendet. Für den Bereich Grobmotorik wurde die berichtete MID für Gleichgewicht von 0,57 sowie die MID für Laufgeschwindigkeit und Agilität von 0,59 verwendet. Eine Verbesserung der Fein- bzw. Grobmotorik galt als klinisch relevant, wenn sich der Wert eines Tests um mindestens eine MID verbesserte. Dabei durfte sich der Wert in dem anderen Test um maximal eine MID verschlechtern. Eine Verschlechterung der Fein- bzw. Grobmotorik galt als klinisch relevant, wenn sich die Werte beider Tests jeweils um mehr als eine MID verschlechterten. Jede andere Veränderung wurde als klinisch nicht relevant eingestuft.

Zusammenfassend sind die motorischen Fähigkeiten, gemessen mittels etabliertem BOT-2 Test, als patientenrelevant zu erachten und wurden schon in der Vergangenheit vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (48, 49).

#### *Operationalisierung: Gross Motor Milestone Checklist*

Zur Messung der grobmotorischen Funktion wurde für die Studie UX003-CL203 im Zuge der ersten Prüfplanänderung zusätzlich eine Checkliste grobmotorischer Meilensteine entwickelt. Sie dient zur schnellen Erfassung des Zustands der Patienten im Hinblick auf grobmotorische Funktionen und ist somit auch für Patienten in medizinisch fragilem Zustand geeignet, die die Durchführung des Bayley-III-Tests nicht valide durchführen können. Zudem sind für die Durchführung nur sprachliche oder körperliche Interaktionen mit den Patienten notwendig.

In der Checkliste werden beobachtete und induzierte grobmotorische Fähigkeiten anhand von 41 Items in insgesamt 4 Positionen (Rückenlage, Bauchlage, sitzende Position, stehende Position) getestet. Die Items der Checkliste werden in aufsteigender Schwierigkeit untersucht, um eine schnelle Messung mit wenigen Positionswechseln zu ermöglichen. Die Reihenfolge der Items kann basierend auf der klinischen Einschätzung des Untersuchenden geändert werden.

Die in der Checkliste grobmotorischer Meilensteine verwendeten Ausgangspositionen und Items sind identisch bzw. angelehnt an Positionen und Items, die in etablierten Verfahren zur Erfassung der grobmotorischen Entwicklung von Kindern verwendet werden. So wurden bspw. Items verwendet, die auch bei der Durchführung der Gross Motor Function Measure (GMFM-66) getestet werden (z.B. „Hände zusammenführen über der Körpermittellinie“, „Hebt den Kopf 45° an“, „Hebt den Kopf 90° an“, „Rollt auf den Rücken“, „Erreicht den Vierfüßlerstand“). Die GMFM-66 ist ein zuverlässiges und valides Instrument zur Messung der grobmotorischen Fähigkeiten von Kindern im Alter von 5 Monaten bis 16 Jahren mit Zerebralparese, einer Bewegungsstörung aufgrund frühkindlicher Hirnschädigung (50, 51). Die GMFM-66 ist zudem geeignet, Veränderungen der grobmotorischen Funktionen von Kindern mit Zerebralparese über die Zeit einer medizinischen Intervention zu messen (52). Die in der Checkliste grobmotorischer Meilensteine verwendeten Positionen und Items sind zusätzlich identisch oder ähnlich zu Items der Grobmotorik-Skala der *Peabody Developmental Motor Scales-2* (PDMS-2) (z.B. „Kriecht“, „Läuft Treppen hinauf“, „Hüpft mit Unterstützung“, „Lässt beim langsamen Hochziehen zum Sitzen den Kopf nach hinten hängen“, „Hilft beim langsamen Hochziehen zum Sitzen mit“). Die PDMS-2 sind ein zuverlässiges und valides Instrument zur Erfassung grobmotorischer Fähigkeiten von Kindern bis zu 5 Jahren (53) und sind bei Kindern mit Zerebralparese ausreichend veränderungssensitiv (50). In der Checkliste grobmotorischer Meilensteine finden sich außerdem Meilensteine wieder, die auch im Denver II-Entwicklungstest definiert werden (z.B. „Hebt den Kopf 45° an“, „Hebt den Kopf 90° an“, „Lässt beim langsamen Hochziehen zum Sitzen den Kopf nach hinten hängen“, „Geht in die Hocke und steht selbstständig wieder auf“) (54). Somit erfasst die in der vorliegenden Studie verwendete Checkliste grobmotorischer Meilensteine in der Literatur etablierte Meilensteine der frühkindlichen grobmotorischen Entwicklung und ist aufgrund der begrenzten Anzahl an Items und der damit verbundenen schnellen Durchführung auch für Patienten geeignet, die die Durchführung eines längeren etablierten Verfahrens aufgrund ihres fragilen medizinischen Zustands, z.B. starke Atemprobleme, nicht tolerieren.

Da die Gross Motor Milestone Checklist auf etablierten Tests und etablierten, validierten Auswertungen der motorischen Funktion beruht, die bei MPS VII-Patienten nachgewiesenermaßen häufig Probleme bereiten, wird diese Operationalisierung ebenfalls als patientenrelevant erachtet.

### Schultergelenksbeweglichkeit

Die meisten der MPS VII-Patienten haben einen verkürzten Rumpf, eine Kiel- oder Trichterbrust und sind insgesamt von kleiner Statur. Diese Symptome sind jeweils in mehr als 75 % der Patienten apparent (2). Gelenkkontrakturen und Gelenksteifheit können den Bewegungsumfang der Gelenke bei MPS VII-Patienten beträchtlich einschränken. Diese Bewegungseinschränkung wird als progressiv angesehen (55).

Die Schultergelenksbeweglichkeit wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 mittels Goniometrie gemessen, einer standardisierten und weit verbreiteten Methode zur Untersuchung der Beweglichkeit der Gelenke. Der Test wurde bereits in klinischen Studien anderer MPS Formen erfolgreich angewendet (19-21). Auf Basis dieser Studien wurde für die

Studie UX003-CL301 eine Veränderung der Schultergelenksflexion von 20 Grad als MID definiert. Eine Verbesserung der Schultergelenksflexion galt als klinisch relevant, wenn sich die Schultergelenksflexion auf einer Seite um mindestens eine MID verbesserte. Dabei durfte sich die Schultergelenksflexion auf der anderen Seite um maximal eine MID verschlechtern. Eine Verschlechterung der Schultergelenksflexion galt als klinisch relevant, wenn sich die Schultergelenksflexion auf beiden Seiten jeweils um mehr als eine MID verschlechterte.

Eine verminderte Gelenkbeweglichkeit, hier repräsentativ gemessen anhand der Schultergelenksbeweglichkeit, ist ein häufiges Symptom der MPS VII-Erkrankung und resultiert in einer verkürzten Gehstrecke und Einschränkungen in der Grob- und Feinmotorik. Dies schränkt vor Allem die Unabhängigkeit der Patienten im Alltag stark ein. Zusätzlich können resultierende Schmerzen die Lebensqualität stark mindern (18). Der Bewegungsumfang der Schultergelenke steht im direkten Zusammenhang mit der Beweglichkeit des Patienten und ist demnach als patientenrelevant zu erachten.

### Respiratorische Funktion

Die Ansammlung an GAGs im Weichteilgewebe der Atemwege kann den Luftstrom und den Gasaustausch behindern. Zudem wirken sich die in MPS VII Patienten häufig auftretenden Deformitäten der Wirbelsäule und des Brustkorbes sowie Herzerkrankungen negativ auf die Lungenfunktion aus. Deshalb sind Lungenerkrankungen, wie wiederkehrende Lungeninfektionen, obstruktive Atemwegserkrankungen, Schlafapnoe und chronische Bronchitis bedeutende, häufig auftretende und zum Teil schwerwiegende Komplikationen bei MPS VII-Patienten, die die respiratorische Funktion stark beeinträchtigen. Bei ca. 15 % der Patienten ist eine Tracheostomie erforderlich und Beeinträchtigungen der respiratorischen Funktion gehören zu den häufigsten Todesursachen bei MPS VII Patienten (2, 14).

Die Vitalkapazität der Lunge wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 mittels Spirometrie gemessen. Das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (Maximum Ventilatory Ventilation, MVV) sowie die forcierte expiratorische Vitalkapazität (Forced Vital Capacity, FVC) wurden als Parameter für die Lungenfunktion gewählt und unter Berücksichtigung der Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) gemessen (56). Das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (*Maximum Ventilatory Ventilation*, MVV) ist das maximale Volumen, das ein Patient in einem vorgegebenen Zeitraum unter maximaler, wiederholter respiratorischer Anstrengung ausatmen kann und wird als Korrelat maximaler Atmung unter Belastung angesehen. Als forcierte expiratorische Vitalkapazität (*Forced Vital Capacity*, FVC) wird das maximal expirierte Volumen bezeichnet. Die forcierte Vitalkapazität (FVC) wurde anhand normativer Daten (27-29) in Prozent-vorhergesagt-Werte umgerechnet.

Die Parameter MVV und FVC sind krankheitsübergreifend standardisierte Messungen, welche in verschiedenen MPS-Formen etabliert und validiert wurden, und dadurch auch als validiert für die MPS VII-Erkrankung angesehen werden (19, 21, 57).

Ein robuster klinischer Effekt von ERT auf FVC wurde für Aldurazyme<sup>®</sup> bei Patienten mit MPS I beobachtet. Dabei war nach 26 Wochen Behandlung mit ERT die FVC im Vergleich zu

Placebo signifikant um 5,6 % gestiegen. Im Vergleich zur Baseline wurde unter ERT eine durchschnittliche Verbesserung von 4,9 % beobachtet (20). In der pivotalen klinischen Studie für Elaprase® zur Behandlung der MPS II hatte sich die FVC im Vergleich zu Placebo nach 53 Wochen Behandlung signifikant um 2,7 % verbessert (21). In Studien zu COPD und Asthma wurden im Mittel nach Behandlung mit Broncholytika Verbesserungen der FVC zwischen 3,1 und 4,8 % berichtet (58, 59). Für Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose wurde eine MID von 2-6 % ermittelt (60). Auf der Basis dieser Ergebnisse und der Behandlungseffekte, die bei anderen MPS-Erkrankungen und obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet wurden, wurde für die durchgeführten Studien eine absolute Veränderung der FVC von 5 % als MID definiert. Da die Akkumulation von GAGs bei MPS VII auch Fehlbildungen des Skeletts und Kleinwuchs und eine dadurch entstehende schwere Atembehinderung zur Folge haben kann, wurde eine starke Heterogenität der Patienten bezüglich der Lungenfunktion zur Baseline erwartet. Aus diesem Grund wurde als alternative MID eine Veränderung der FVC von 10 % relativ zur Baseline definiert. Die Veränderung galt als klinisch relevant, wenn mindestens eines der beiden MID-Kriterien erfüllt war.

Die Beeinträchtigung der Atemfunktion ist ein wichtiger Morbiditätsparameter der Krankheitsprogression sowie des Mortalitätsrisikos bei MPS VII-Patienten. Daher ist die respiratorische Funktion als patientenrelevant einzustufen.

### Sehschärfe

Über 60 % der Patienten leiden unter einer fortschreitenden Hornhauttrübung (2), die durch Akkumulation von GAGs in den Keratozyten der Cornea hervorgerufen wird (16). Die GAGs reflektieren und brechen das einfallende Licht, sodass die Linse getrübt wirkt (61). Diese Trübung der Hornhaut kann zunächst zu einer Einschränkung der Sehfähigkeit führen, ist mitunter mit erhöhter Lichtempfindlichkeit assoziiert, und kann im Verlaufe der Erkrankung zum vollständigen Erblinden des Patienten führen (16). In der Studie zum natürlichen Verlauf der MPS VII-Erkrankung (2) litten 37 % der Patienten unter verminderter Sehfähigkeit und 30 % unter Lichtempfindlichkeit. Zudem wurden bei den Betroffenen häufig eine Hornhautverkrümmung und / oder eine Weitsichtigkeit festgestellt (62).

In den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 wurde die Snellen-Sehtafel verwendet, deren krankheitsübergreifende Validität und Reliabilität bereits dargelegt wurden (63, 64). Die Ermittlung der Sehschärfe mittels Snellen-Sehtafel ist in deutlich kürzerer Zeit möglich als mit der alternativen ETDRS-Sehtafel, dies macht ihn besonders geeignet für die überwiegend pädiatrischen Studienpatienten mit MPS VII-Erkrankung (65). Je nach Alter und kognitiven Eigenschaften der individuellen Patienten wurde alternativ die Patti Pics Sehprobentafel verwendet, welche für Kinder ab 36 Monate anwendbar ist.

Die Patti Pics Sehprobentafel wurde 2003 eingeführt, um die Sehschärfe von pädiatrischen und erwachsenen Patienten zu testen, für die die Erkennung universeller Symbole besser geeignet ist als Zahlen und Buchstaben. Die Sehprobentafel besteht aus fünf verschiedene Optotypen (Kreis, Apfel, Stern, Quadrat und Haus) verschiedener Größen, welche auch schon von Kindern benannt werden können. Es lag im Ermessen des Studienzentrums, welche Sehprobentafel

verwendet wurde. Die Auswahl der Sehprobentafel war in der Regel abhängig von den kognitiven Eigenschaften des Patienten. Die Validität der Patty Pics Sehprobentafel wurde ebenfalls demonstriert (66).

In klinischen Studien zu altersbedingter Makuladegeneration und anderen Ursachen von choroidalen Neovaskularisationen wurde eine Veränderung von drei Linien auf einer standardisierten Sehtafel relativ zur Baseline als relevantes Ergebnis definiert (67). Andere Autoren haben eine Veränderung der Sehschärfe von mehr als zwei Linien als signifikant definiert (68, 69). Auf der Basis dieser Studien wurde die MID für die korrigierte Sehschärfe für die vorliegenden Studien als drei Linien definiert. Eine Verbesserung der Sehschärfe galt als klinisch relevant, wenn sich die korrigierte Sehschärfe auf beiden Augen jeweils um mindestens eine MID verbesserte. Eine Verschlechterung der Sehschärfe galt als klinisch relevant, wenn sich die korrigierte Sehschärfe auf beiden Augen jeweils um mehr als eine MID verschlechterte. Jede andere Veränderung wurde als klinisch nicht relevant eingestuft. Wenn die korrigierte Sehschärfe zur Baseline nicht bestimmt wurde, wurden Veränderungen anhand der unkorrigierten Sehschärfe gemessen.

Die Sehfähigkeit ist ein wichtiger Mobilitätsfaktor, der sich auch auf die Lebensqualität des Patienten stark auswirkt. Für Aflibercept und Idebenon wurde die Sehschärfe im Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (70, 71). Insbesondere Kinder sind auch in ihrer Entwicklung durch verminderte Sicht stark eingeschränkt. Daher ist der Endpunkt Sehschärfe, erhoben mit dem krankheitsübergreifend etablierten Snellen-Sehtafeltest oder der Patti Pics Sehprobentafel, als patientenrelevant zu erachten.

### Fatigue

Fatigue ist bekannt als eine häufige klinische Manifestation in verschiedenen MPS-Formen und hat sich in Interviews mit MPS VII-Patienten und deren Eltern/Pflegenden/Betreuern auch bei dieser Erkrankung als ein schwerwiegendes klinisches Problem herausgestellt (72). Fatigue könnte die Konsequenz vieler verschiedener klinischer Symptome bei MPS VII sein, so etwa Herzerkrankungen, Hepatosplenomegalie oder verminderter respiratorischer Funktion. Der Test wurde in diversen pädiatrischen Populationen eingesetzt, etwa bei Diabetes mellitus, Krebserkrankungen und rheumatoiden Erkrankungen, und wurde sowohl in Kindern als auch in Erwachsenen validiert (73).

Die vom Patienten wahrgenommene Fatigue wurde in der RCT UX003-CL301 mit Hilfe eines spezifischen Moduls des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) ermittelt. Der PedsQL™ ist ein Instrument der Selbst- und Proxy-Einschätzung. Die Reliabilität und Validität wurde in Validierungsstudien verschiedener Populationen und Indikationen bestätigt, die auch für die Einzelskala „Multidimensionale Fatigue-Skala“ vorliegt (73-75). Der PedsQL™ – Fatigue stellt eine multidimensionale Skala dar, die dazu dient, die Fatigue von Patienten (> 2 Jahre) mit akuten oder chronischen Krankheiten zu erfassen. Der Test wurde zur Ermittlung von Fatigue bereits im Nutzenbewertungsverfahren des G-BA von Ataluren anerkannt (76, 77).

Für den PedsQL™ – Fatigue gibt es unterschiedliche Skalen für verschiedene Altersgruppen (5-7, 8-12, 13-18 und 18-25 Jahre). Falls die Patienten nicht selbst in der Lage dazu waren den

Fragebogen auszufüllen, gibt es einen Fragebogen, der von den Eltern/Pflegenden/Betreuern ausgefüllt wurde. Für Kinder von 5-7 Jahre ist die Skala mit Hilfe von Smileys auszufüllen. Die Skala umfasst insgesamt 18 Items, gegliedert in drei Untergruppen: Fatigue allgemein (sechs Items), Schlaf/Ruhe (sechs Items) und kognitive Fatigue (sechs Items). Jedes Item hat eine fünf Punkte Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (nahezu immer), die in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt wurde, wobei höhere Werte weniger Ermüdung anzeigen und somit einer höheren Lebensqualität entsprechen.

Für die PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale existieren momentan keine publizierten MIDs. In einer Interventionsstudie zu Krebserkrankungen bei pädiatrischen Patienten wurde nach drei Monaten eine signifikante Veränderung des Fatigue-Gesamtwertes von 9,6 und nach einem Jahr von 9,2 berichtet (78). Da bei MPS VII-Patienten Fatigue ebenso beobachtet werden kann wie bei Patienten mit anderen chronischen Krankheiten einschließlich Krebs, wurde für die Studie UX003-CL301 eine Veränderung von 10 Punkten im Fatigue-Gesamtwert relativ zur Baseline als MID definiert und als klinisch relevant eingestuft.

Fatigue hat einen unmittelbaren Einfluss auf das Wohlbefinden und die Funktionsfähigkeit des Patienten sowie seine Fähigkeit, Aktivitäten jeglicher Art wahrzunehmen. Aus diesem Grund ist die Fatigue, ermittelt mithilfe der validierten Fragebogen-Domäne PedsQL™, als patientenrelevant zu erachten.

#### Wachstum - Anthropometrische Messungen

Anthropometrische Parameter (z.B. Größe, Gewicht) können, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. So konnten Studien zeigen, dass Kinder mit einem Wachstumshormonmangel und daraus resultierendem Kleinwuchs unter sozialer Isolation, Selbstzweifeln und geringem Selbstwert sowie Gefühlen der Ablehnung und Inkompetenz leiden (79) und eine geringere Lebensqualität haben können (80). Eines der häufigsten phänotypischen Charakteristika von MPS VII Patienten ist Minderwuchs (2), der insbesondere Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten hat.

Das Wachstum der Patienten wurde in allen vorliegenden Studien anhand der Körpergröße (stehend oder wenn nicht möglich, sitzend) und dem Körpergewicht ermittelt. Die Analyse beschränkte sich auf männliche Patienten im Alter von  $\leq 18$  Jahren und weibliche Patienten im Alter von  $\leq 15$  Jahren. Die Körpergröße sollte, soweit wie möglich, im Stehen gemessen werden, die Messung der Körpergröße im Sitzen sollte nur vorgenommen werden, wenn der zu untersuchende Patient nicht angemessen stehen konnte. Die Messung der Stehgröße erfolgte mittels eines Stadiometers. Zur Messung des Körpergewichts konnten die zu untersuchenden Patienten stehend oder sitzend gewogen werden (abhängig von der zur Verfügung stehenden Waage). Das Gewicht wurde in Kilogramm aufgenommen.

Die entsprechenden Werte der Körpergröße und des Körpergewichts wurden unter Verwendung der normativen Daten des CDC (2000) normalisiert (z-Werte) (81). Der z-Wert ist ein Maß der Divergenz eines individuellen experimentellen Ergebnisses von dem wahrscheinlichsten experimentellen Ergebnis, des Mittelwerts der Datenpunkte. Er beseitigt die

durch das Alter bedingte Variabilität und der Ergebnisse und erlaubt den Vergleich der Teilnehmer innerhalb des Patientenkollektivs.

Die Wachstumsrate im Zeitraum der Studienteilnahme wurde zudem mit der Wachstumsrate vor der Studie verglichen. Dies geschah soweit verfügbar und nur wenn Daten innerhalb von zwei Jahren vor Studieneintritt vorlagen.

Die altersadjustierte Wachstumsrate in der vorliegenden Operationalisierung ist ein geeigneter Messwert für das Wohlergehen der Patienten, da Minderwuchs und die damit ursächlich einhergehenden physischen Deformationen einen patientenrelevanten Morbiditätsparameter darstellen. Dies wurde bereits in der Nutzenbewertung von weiteren Enzyersatztherapien wie Elosulfase alfa und Asfotase alfa bestätigt (48, 82).

### Selbstversorgung und Mobilität (MPS-HAQ)

MPS VII ist eine progressive Erkrankung, die auf der stetigen Akkumulierung von GAGs in verschiedenen Organen basiert. Die Funktionsfähigkeit des Patienten ist fortschreitend eingeschränkt. Im Laufe der Erkrankung führt dies zu einer immer größeren Einschränkung der Selbstständigkeit und Unabhängigkeit.

Patienten-berichtete Beeinträchtigungen der Selbstversorgung bei MPS VII wurden in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 mit dem „Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire“ (MPS HAQ) evaluiert. Dieses Instrument zielt darauf ab, die durch die Behandlung mit Vestronidase alfa hervorgerufenen Veränderungen in der Fähigkeit zur täglichen Selbstversorgung und in der Mobilität, welche durch die klinische Manifestation der MPS VII eingeschränkt sein können, zu erfassen. Der MPS HAQ ist kein klassisches Instrument, das die Lebensqualität einstuft, erfasst jedoch die Krankheitslast des Patienten und wird unter der Kategorie Morbidität in dem vorliegenden Dossier bewertet.

Der MPS HAQ besteht aus 10 Domänen und wurde dazu entwickelt, um bei Patienten mit MPS I zu erfassen, inwieweit der Patient in der Lage ist, sich selbst zu versorgen (Essen/Trinken, Ankleiden, Baden, Körperpflege, Zähneputzen und Toilettengang) und wie mobil der Patient ist (Geschicklichkeit, Mobilität, Gehen, Treppensteigen und Grobmotorik) (83). Der MPS HAQ wurde bereits in klinischen Studien zu MPS II, IVA und VI genutzt und kann damit für MPS-Erkrankungen als validiert erachtet werden (18). Jede Domäne erfasst für die MPS VII-Erkrankung relevante Punkte bezüglich der Selbstversorgung und der damit verbundenen Unabhängigkeit. Daher ist die Abfrage der von den Patienten bewerteten Einschränkungen im Alltag ein wichtiger Endpunkt bei der Nutzenbewertung. Aus diesem Grund wird die Messung der Alltagsbewältigung mittels MPS-HAQ als patientenrelevant erachtet.

### Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen

MPS VII ist eine progressive Erkrankung, die auf der stetigen Akkumulierung von GAGs in verschiedenen Organen basiert. Die Funktionsfähigkeit des Patienten ist fortschreitend eingeschränkt. Im Laufe der Erkrankung führt dies zu einer immer größeren körperlichen Einschränkung sowie zu größeren Schmerzen (18).

Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei MPS VII Patienten ab 14 Jahren wurden in der RCT UX003-CL301 mit dem *Patient-Reported Outcomes Measurements Information System Health Assessment Questionnaire* (PROMIS HAQ) erhoben (84, 85). Der PROMIS HAQ ist eine Adaption des *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) und bewertet den physischen, geistigen und sozialen Gesundheitszustand der Patienten und wurde zur Messung der funktionalen Fähigkeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt und validiert (86).

Der PROMIS HAQ wurde von Patienten ausgefüllt, die  $\geq 14$  Jahre alt sind. Falls der Patient nicht dazu fähig war, den Fragebogen selbstständig auszufüllen, wurde dieser von den Eltern/Pflegenden/Betreuern ausgefüllt. Aus Konsistenzgründen wurde die einmal festgelegte Vorgehensweise über den Verlauf der Studie beibehalten, sodass der Fragebogen stets von derselben Person ausgefüllt werden sollte.

Der Test besteht aus den vier Domänen: „Gesamtbewertung“, „Aktivität“, „Schmerzen“ und „Gesundheit“. Die Domäne „Gesamtbewertung“ besteht aus Items wie beispielsweise Körperpflege, Aufstehen, Treppensteigen, Mobilität. Weiterhin wurden die Schmerzen der letzten Woche des Patienten mittels einer Skala von 0 bis 100 bewertet; zusätzlich wurde die Gesundheit des Patienten mit einer Skala von 0 bis 100 bewertet.

Die Beeinträchtigung der körperlichen Funktion sowie das Schmerzverhalten werden als krankheits- und patientenrelevant eingeschätzt. Daher ist die Abfrage der von den Patienten bewerteten Einschränkungen im Alltag ein wichtiger Endpunkt bei der Nutzenbewertung.

#### Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern

MPS VII ist eine von Geburt an progressive Erkrankung, die auf der stetigen Akkumulierung von GAGs in verschiedenen Organen basiert. Die Funktionsfähigkeit des Patienten ist fortschreitend einschränkt. Im Laufe der Erkrankung führt dies zu einer immer größeren Einschränkung der Selbstständigkeit und Unabhängigkeit sowie zu größeren Schmerzen.

Patienten-berichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen bei MPS VII wurden bei Kindern in der RCT UX003-CL301 mit dem *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) erhoben. Der CHAQ ist eine Adaption des *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) und wurde zur Messung der funktionalen Fähigkeit bei Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis entwickelt (87). Seitdem wurde der Fragebogen bei zahlreichen chronischen Krankheiten eingesetzt, so auch bei MPS I (20, 88), MPS II (23, 89), MPS IVA (90) und MPS VI (91). Für den CHAQ konnte bereits in einer Validierungsstudie mit 72 Kindern (Alter: 1-19 Jahren) eine gute Reliabilität, Reproduzierbarkeit und Konstruktvalidität in der Indikation rheumatoider Arthritis nachgewiesen werden (87). Die MCID in der Indikation juveniler rheumatoider Arthritis wurde mit Hilfe eines externen Ankers (Veränderung im Wohlbefinden und Krankheitsaktivität, Verschlechterung klinischer Symptome) bestimmt. Für eine Verbesserung wurde eine MID von -0,188 bestimmt und für die Verschlechterung eine MID von +0,75 (92).

Der CHAQ besteht aus den drei Domänen „Einschränkung“, „Schmerzen“ und „Globale Evaluierung“. Die Scores der Domäne „Einschränkung“ reichen von 0 bis 3, wobei ein

Gesamtscore der Domäne aus dem Mittelwert seiner acht Komponenten berechnet wird: An-/Ausziehen und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Hygiene, Gehstrecke, Ausstrecken der Hände, Greifen und allgemeine Aktivitäten. Die Scores der Domäne „Schmerzen/Unbehagen“ werden auf einer gleitenden Skala erhoben, das Vorliegen von Schmerzen wird mittels einer 100 mm visuellen Analogskala, welche von „kein Schmerz“ bis „sehr starke Schmerzen“ reicht, erhoben. So wie die Domäne „Schmerzen/Unbehagen“ wird die Domäne „Globale Evaluierung“ ebenfalls auf einer 100mm visuellen Analogskala erhoben, welche in „sehr gut“ bis „sehr schlecht“ aufgeteilt wird.

Der Fragebogen wurde von Patienten, die bei Studieneintritt unter 14 Jahre alt waren, ausgefüllt. Auch bei Vollendung des 14. Lebensjahres während der Studie, haben die Patienten weiterhin den CHAQ ausgefüllt. Alle Fragebögen wurden, wenn möglich, von den Patienten selbst ausgefüllt. Je nach Notwendigkeit konnten Eltern/Pflegende/Betreuer das Ausfüllen unterstützen oder übernehmen. Die einmal festgelegte Vorgehensweise wurde aus Konsistenzgründen über den Verlauf der Studie beibehalten, so sollte den Fragebogen nach Möglichkeit immer dieselbe betreuende Person ausfüllen.

Einschränkung und Schmerzen stellen eine erhebliche Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung, der Beweglichkeit und des Wohlbefindens dar. Kinder sind eine besonders schützenswerte Population, deren Entwicklung zusätzlich durch körperliche Einschränkungen und Schmerzen irreversibel gehemmt wird. Daher kommt dem Endpunkt der von den Patienten bewerteten Einschränkungen und Schmerzen bei Kindern im Alltag ein besonders hoher patientenrelevanter Stellenwert für die Nutzenbewertung zu.

#### Veränderung des Treppensteigens im 3MSCT

Der „Drei-Minuten-Treppensteigen-Test“ (3MSCT) bewertet die Ausdauer und Mobilität der MPS VII-Patienten mittels Treppensteigen und wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 erhoben. Da der Erhalt und die Verbesserung der Mobilität einen zentralen Morbiditätsfaktor für die betroffenen Patienten darstellt und sich auch auf die Lebensqualität des Patienten auswirkt, ist der Morbiditätsendpunkt 3MSCT als patientenrelevant zu bewerten. 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 und patientenrelevant eingestuft (93).

Im Verlauf der Behandlung wurden die Ergebnisse des 3MSCT mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen.

Zwar handelt es sich bei dem 3MSCT um einen nicht standardisierten Test, dennoch wurde dieser Test bereits in klinischen Studien anderer MPS Formen verwendet, um die Wirksamkeit der Enzymersatztherapien zu untersuchen (94).

Die Ausdauerfähigkeit und Mobilität bei MPS VII wird somit als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität angesehen.

### Funktionelle Entwicklung

Der Bayley-III-Test wurde in der Studie UX003-CL203 eingesetzt, um Veränderungen in der Grobmotorik, Feinmotorik und der sprachlichen und kognitiven Entwicklung zu bestimmen, da Fähigkeiten in diesen Bereichen bei Patienten mit MPS-Erkrankungen, einschließlich der MPS VII aufgrund von auftretenden Komorbiditäten eingeschränkt sein können (2, 40).

Der Bayley-III-Test ist ein standardisiertes Testverfahren zur Erfassung des Entwicklungsniveaus von Kindern im Alter von ein bis 42 Monaten und stellt eine Weiterentwicklung des zuvor existierenden Bayley-II-Tests dar. Eine weitere Bezeichnung für den Test ist *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* (BSID). Das kognitive, sprachliche, motorische und sozial-emotionale Funktionsniveau wird anhand von drei distinkten Skalen und zwei Fragebögen gemessen:

- Kognitive Skala (91 Items)
- Sprachliche Skala (97 Items)
- Motorische Skala (138 Items)
- Sozio-emotionale Entwicklung (35 Items)
- Alltagsfertigkeiten (193-241 Items)

Die Durchführung des Bayley-III-Tests beinhaltet verschiedene spielerische Aufgaben und dauert in der Regel 45 bis 60 Minuten. Für jede Domäne wird die Performance des Patienten als Rohwert auf einer spezifischen Skala erfasst. Rohwerte wurden anschließend in standardisierte Werte konvertiert. Standardisierte Werte können zu einem Gesamtskalenwert ( $M = 100$ ,  $SD = 15$ ) addiert werden.

Da der Bayley-III-Test mit Sprache arbeitet und auf englisch-sprachige Patienten ausgelegt ist, wurde er nur mit in den USA ansässigen Patienten durchgeführt.

Die Tests der kognitiven, sprachlichen und motorischen Skala sind nach Anforderungen der jeweiligen Altersgruppe geordnet. Bei Patienten, die zum gegebenen Messzeitpunkt älter als das vorgesehene maximale Alter von 42 Monaten und 15 Tagen waren, wurde der Bayley-III-Test nur durchgeführt, falls für die jeweilige Domäne der Patient zur Baseline nicht schon den maximal möglichen Rohwert erreichte. Die Fremdeinschätzung der sozio-emotionalen Entwicklung und der Alltagsfertigkeiten mithilfe der oben genannten Fragebögen wurde auch vorgenommen, wenn ein Patient die anderen Teile des Bayley-III-Tests nicht absolvieren konnte.

Die Reliabilität und Validität des Tests konnten nachgewiesen werden (95). Die Bayley-III wurde in der deutschen Übersetzung ebenfalls mithilfe einer Gesamtstichprobe von  $N = 1009$  normiert. Die Datenerhebung erfolgte an  $n = 878$  deutschen Kindern ohne bekannte Beeinträchtigungen, die auf 17 Altersgruppen verteilt wurden. In den jüngeren Altersgruppen wurde die Normstichprobe mit holländischen Säuglingen ( $N = 131$ ) ergänzt. Inhaltliche Validität und auch Konstruktvalidität konnten nachgewiesen werden. Auch für die

kriterienbezogene Validität liegen Nachweise vor. Die Reliabilitätskoeffizienten der Untertests der Bayley-III-Skalen liegen für die Gesamtstichprobe zwischen  $r = .77$  und  $r = .89$ . Die Reliabilitätskoeffizienten der einzelnen Skalen liegen zwischen  $r = .86$  und  $r = .88$ . Die mittleren Reliabilitätskoeffizienten für die Untertests des Screening-Tests liegen zwischen  $r = .68$  und  $r = .83$  (96).

Für den Screening-Test liegen für jeden Untertest Angaben zu Spezifität und Sensitivität vor.

Die funktionelle Entwicklung ist eine wichtige, patientenrelevante Komponente im Leben eines Kindes. Mit dem Bayley-III-Test wird für ihre Erhebung ein etablierter, validierter und verlässlicher Test eingesetzt. Daher wird die funktionelle Entwicklung der Patienten, erhoben mit Bayley-III, als patientenrelevant erachtet.

#### Gesamteindruck (bewertet durch den behandelten Arzt sowie den Patienten/betreuende Person)

MPS VII ist nicht nur eine sehr seltene Erkrankung, sondern zeichnet sich auch durch eine breite Heterogenität der klinischen Manifestationen aus. Die Beurteilung einzelner klinischer Zielgrößen ist daher nicht ausreichend, um adäquat die Vielfältigkeit der klinischen Manifestationen, die sich in MPS VII-Patienten beobachten lassen und sich im Grad der Ausprägung unterscheiden, zu untersuchen. Daher wurde neben der multidimensionalen klinischen Symptomatik ebenfalls der klinische Gesamteindruck untersucht. Dafür wurde für die RCT UX003-CL301 und die Studie UX003-CL201 der etablierte Fragebogen Clinical Global Impression (CGI) eingesetzt. Für die Studie UX003-CL201 wurde eine für MPS VII spezifische und für den Altersbereich der Stichprobe geeignete Version des CGI entwickelt.

#### *Operationalisierung: CGI*

Der Fragebogen *Clinical Global Impression* (CGI) wurde entwickelt, um im Rahmen von klinischen Studien vor und nach Beginn einer Behandlung einen kurzen, unabhängigen Eindruck des globalen Funktionsniveaus eines Patienten aus Sicht des behandelnden Arztes zu erfassen (97). Der CGI liefert einen Überblick aus ärztlicher Sicht, der alle verfügbaren Informationen berücksichtigt. Dazu gehören die Geschichte des Patienten, psychosoziale Umstände, Symptome, Verhalten und der Einfluss von Symptomen auf das Funktionsniveau des Patienten (98). Es konnte gezeigt werden, dass eine Validität des Tests in der Routineanwendung für stationäre Patienten besteht (99). In den letzten 30 Jahren konnte gezeigt werden, dass der CGI mit Standardwirkungsskalen der Arzneimittelforschung (Hamilton-Ratingskala für Depressionen, Hamilton-Ratingskala für Angstzustände, Leibowitz-Skala für Angstzustände) über eine breite Palette von psychiatrischen Indikationen korreliert (100), und dadurch auch indikationsübergreifend anwendbar ist.

Im Rahmen der RCT UX003-CL301 wurde die allgemeine Funktionsfähigkeit nicht allein vom behandelnden Arzt, sondern zusätzlich von den Patienten bzw. Eltern/Pflegenden/Betreuern eingeschätzt. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde der Patient bzw. die Eltern/Pflegenden/Betreuer gefragt, wie sie insgesamt die aktuelle Schwere der Krankheit einschätzen würden. Dabei sollten sie alle Bereiche des täglichen Lebens wie etwa An-

/Ausziehen, Essen, Baden, Mobilität und soziale Interaktionen mit einbeziehen. In der Nutzenbewertung von Opicapon (Ongentys®) und Tasimelteon (Hetlioz®) wurde der patientenberichtete klinische Gesamteindruck bereits grundsätzlich als patientenrelevant anerkannt (101, 102). Die Einschätzung des Patienten zur Veränderung seines Gesundheitszustands ist als patientenrelevant zu bewerten.

*Operationalisierung: PGI-C*

Für die Studie UX003-CL203 wurde eine für MPS VII spezifische und für den Altersbereich der Stichprobe geeignete Version des CGI entwickelt, die vom untersuchenden Arzt ausgefüllt wurde.

Die verwendete Skala deckte die folgenden zwölf Bereiche ab:

- Kleinwuchs/langsames Wachstum
- Eingeschränkte Sehschärfe/Schwierigkeiten beim Lesen einfacher Schrift
- Häufige Infektionen (Ohren, Atemwege, Nasennebenhöhlen)
- Eingeschränkte Ausdauer sowie auftretende Fatigue, Energieverlust, Malaise
- Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten unter Belastung
- Verminderte Lungenfunktion
- Respiratorische Unterstützung notwendig (Tracheostomie, BiPAP-Beatmung, CPAP-Beatmung, zusätzliche Sauerstoffversorgung)
- Herabgesetzte Gehfähigkeit (Gelenksteifheit, Kontrakturen)
- Gehhilfen notwendig (Rollator, Unterschenkelorthesen, Rollstuhl, etc.)
- Schwierigkeiten beim Umlagern (vom Boden oder aus dem Stuhl aus, in/aus Bett, Badewanne oder Auto)
- Schwierigkeiten beim Vorbeugen aufgrund eines vergrößerten Abdomens
- Appetitmangel (eingeschränkter Wunsch nach Nahrung und Schwierigkeiten beim Essen)

Der Arzt beurteilte durch Ankreuzen des jeweils Zutreffenden zunächst zum Beobachtungszeitpunkt der Baseline-Untersuchung für jedes Item, ob das jeweilige MPS VII-spezifische Symptom vorlag oder nicht. Im Verlauf der Studie wurde in Intervallen von zwölf Wochen im Behandlungs- und Verlängerungszeitraum jeweils eine Beurteilung der Veränderung der Symptome vorgenommen.

Der PGI-C ist ein extra für MPS VII entwickeltes Messinstrument, um die sehr variablen klinischen Manifestationen der MPS VII-Erkrankung und ihre Veränderung über die Zeit umfassend einschätzen zu können. Er wird daher als patientenrelevant erachtet. Die Validität

des Tests konnte aufgrund der extrem niedrigen Anzahl der Erkrankten bislang nicht belegt werden.

### **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.

### **Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen wurden anhand der Inzidenz unerwünschter Ereignisse, und anhand der Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs) untersucht und dargestellt.

#### *Inzidenz von unerwünschten Ereignissen*

Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen. Somit sind therapiebedingte, aufgetretene unerwünschte Ereignisse patientenrelevant. Es werden die Gesamtraten der UEs, schwerwiegende UEs und UEs, die zum Behandlungsabbruch führten, ausgewertet.

Die Verträglichkeit der Behandlung mit Vestronidase alfa wurde anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) beurteilt. Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das während der Verwendung eines Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob es in direktem Zusammenhang mit dem Arzneimittel steht. Darunter fielen in der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien alle klinisch signifikanten Veränderungen vom Beobachtungszeitpunkt Baseline zu allen weiteren Beobachtungszeitpunkten, die anhand von Vitalzeichen, Gewicht, körperlicher Untersuchung, Echokardiogramm, Magnetresonanztomographie (MRT), klinischer Laborbewertungen und begleitender Medikation erfasst wurden.

Ein SUE ist definiert als ein UE, welches aus Sicht des Studienleiters oder des pU wie folgt eingestuft wird:

- Tod
- Lebensbedrohliches UE, d.h. ein UE, das das unmittelbare Risiko zu sterben birgt
- UE, das zu einem Krankenhausaufenthalt führt oder einen bestehenden Krankenhausaufenthalt verlängert
- UE, das zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung führt
- UE, das zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt

Medizinische Ereignisse, die nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten wurden, nur als SUEs betrachtet, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung den Patienten gefährdeten oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderlich machten. Wann immer möglich wurde der Schweregrad von UEs anhand der NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) beurteilt und folgt damit einem etablierten System. Wenn ein UE nicht anhand der CTCAE-Kriterien eingestuft werden konnte, wurden folgende Definitionen angewandt:

- Mild (Grad 1): Der Patient nimmt vorübergehend geringfügig reizende oder entzündliche Anzeichen oder Symptome wahr, kann diese aber leicht tolerieren. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten nicht und benötigt keine Therapie oder medizinische Beurteilung.
- Moderat (Grad 2): Jedes Ereignis, das dem Studienteilnehmer ein geringes Ausmaß an Unannehmlichkeit oder Sorgen bereitet. Das Ereignis kann einen Einfluss auf normale tägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau des Studienteilnehmers haben. Einfache therapeutische Maßnahmen verschaffen normalerweise Besserung.
- Schwerwiegend (Grad 3): Jedes Ereignis, das zur Unterbrechung normaler täglicher Aktivitäten führt und eine systemische Medikation oder eine andere Form von Behandlung erforderlich macht. Das Ereignis schränkt den Studienteilnehmer normalerweise stark ein.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Ereignisse, die Tod oder Behinderung als unmittelbares Risiko haben.
- Das UE führt zum Tod des Patienten (Grad 5): Ereignisse, die mit dem Tod enden.

Dokumentiert wurden Angaben zu UEs ab dem Zeitpunkt der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis bzw. bis zum Zeitpunkt der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung für die Verlängerungsstudie. Alle UEs, die nach Unterzeichnung dieser Einwilligungserklärung beobachtet wurden, wurden im Rahmen der Verlängerungsstudie erfasst. Zu jedem Beobachtungszeitpunkt wurden die Patienten nach neuen oder seit dem letzten Beobachtungszeitpunkt weiterhin bestehenden UEs gefragt. SUEs und alle damit verbundenen Maßnahmen wurden dem pU oder einer bevollmächtigten Person innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten des Ereignisses mitgeteilt.

Nicht therapieassoziierte UEs wurden wie folgt kategorisiert:

- Nicht therapieassoziiert: Alle UEs, die eindeutig und zweifellos nicht mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.
- Wahrscheinlich nicht therapieassoziiert: Alle UEs, die in fragwürdigem Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.

Therapieassoziierte UEs wurden wie folgt kategorisiert:

- Möglicherweise therapieassoziiert: Alle UEs, die eventuell in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Wahrscheinlich therapieassoziiert: Alle UEs, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Definitiv therapieassoziiert: Alle UEs, die eindeutig mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.

Zur Klassifizierung aller UEs in Organklassen (*System Organ Classes*) und zur bevorzugten Bezeichnung (*preferred term*) wurde das MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Version 18.1) verwendet. Die Häufigkeiten aufgetretener UEs und SUEs wurden nach Dosisgruppe während der Behandlung mit Vestronidase alfa oder Placebo bis Woche 48 tabellarisch zusammengefasst. Zusätzlich wurden die Häufigkeiten von UEs und SUEs für die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Gruppen korrigiert. Dafür wurde zunächst die absolute Häufigkeit für jedes UE/SUE bestimmt und die Patientenjahre für Placebo bzw. Behandlung mit Vestronidase alfa berechnet. Diese entsprechen der Zeitspanne (in Jahren), die die Patienten insgesamt in der jeweiligen Behandlungsphase (Placebo und Vestronidase alfa) waren. Anschließend wurden die absoluten Häufigkeiten der aufgetretenen UEs/SUEs durch die Patientenjahre dividiert, sodass die Rate des Auftretens eines UE/SUE pro Patientenzahl angegeben werden konnte. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studiendauer Vestronidase alfa und/oder Placebo erhalten hatten. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen aus der Verlängerungsstudie (UX003-CL202) bereits von zehn der zwölf in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten erste Daten zur langfristigen Sicherheit von Vestronidase alfa vor. Die Häufigkeiten aufgetretener UEs und SUEs während der Verlängerungsstudie bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (10. November 2015 bis 12. Juni 2017) wurden tabellarisch zusammengefasst.

#### *Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs)*

Weitreichende Erfahrungen mit Enzyersatztherapien bei MPS-Erkrankungen haben 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.

#### Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Anaphylaxie sowie weniger schwerwiegende allergische Reaktionen sind bekannte Risiken von Enzyersatztherapien. Deshalb wurde erwartet, dass bei der Behandlung mit Vestronidase alfa klinisch bedeutsame IARs zur Kategorie der Überempfindlichkeitsreaktionen gehören würden.

IARs waren alle unerwünschten Ereignisse, die vom Beginn bis vier Stunden nach Ende der jeweiligen Infusion auftraten, unabhängig von der vom Untersuchenden angenommenen Kausalität. In klinischen Studien mit kleinen Stichproben können wiederkehrende Muster von

IARs mit standardmäßigen Methoden zum Bericht von Sicherheitsdaten nicht erfasst werden. Aus diesem Grund wurden *Adverse Physiology Reporting Groups* (APRG) verwendet, um Informationen zu IARs einschließlich der aufgetretenen Symptome zu erfassen und verschiedene Arten von IARs zu unterscheiden. Der Bericht mithilfe von APRG ist eine neuartige Methode, die Symptome und deren zeitliche Verläufe erfasst. Dadurch können mehrere mit der Sicherheit des Arzneimittels in Verbindung stehende Symptome diagnostisch zu einer von mehreren physiologischen Gruppen zusammengefasst werden. Die spezifischen Gruppen basieren auf weitreichender Erfahrung mit Enzymersatztherapie bei MPS-Erkrankungen sowie auf Wissen über bekannte Muster von unerwünschten physiologischen Effekten. So konnte ein optimales IAR-Management gewährleistet werden.

Im Rahmen der *Adverse Physiology Reporting Groups* (APRG) werden die vier folgenden vier Muster von IARs unterschieden:

**Anaphylaktoid:** Symptome des anaphylaktoiden Musters treten früh während der Infusion, meist nach der ersten Erhöhung der Infusionsrate auf. Sie beinhalten in der Regel einen Abfall der Sauerstoffsättigung und abdominelle Beschwerden wie Krämpfe sowie Fieber und/oder Schüttelfrost. Häufig werden diese Symptome von milder Tachykardie und mitunter niedrigem Blutdruck begleitet. Zudem können Hautbeschwerden wie Ausschlag oder Symptome der Schleimhaut (Zunge, Rachen, Angioödem) auftreten. Laborwerte sind durch erniedrigtes C3, C4 und CH50 sowie durch positive IgG gekennzeichnet.

**Anaphylaxie:** Symptome der Anaphylaxie treten ebenfalls früh während der Infusion, meist nach der ersten Erhöhung der Infusionsrate auf. Sie sind vor allem durch kardiovaskuläre Symptome (Hypotonie, Tachykardie) und durch Atemnot und Hypoxämie gekennzeichnet. Außerdem treten häufig Hautbeschwerden wie Ausschlag oder Symptome der Schleimhaut (Zunge, Rachen, Angioödem) auf. In den Laborwerten zeigen sich positive IgE sowie ein positiver Hauttest auf eine inflammatorische Reaktion nach Kontakt mit Vestronidase alfa.

**Urticarial mit oder ohne Angioödem:** Symptome dieses Musters treten früh oder später während der Infusion auf. Vorherrschend sind Hautbeschwerden wie Urticaria und roter, juckender Hautausschlag. Der Ausschlag beginnt in der Regel in Körper bzw. Hautfalten und breitet sich vom Zentrum in die Peripherie aus. Zudem können Symptome der Schleimhaut (Zunge, Rachen, Angioödem) sowie Atemnot und Hypoxämie auftreten. In den Laborwerten zeigen sich positive IgE oder IgG sowie ein positiver Hauttest. Urticariale Hautreaktionen werden oft nach mehreren Monaten Therapie beobachtet und können mit starkem Juckreiz und Unwohlsein einhergehen.

**Immunkomplex:** Symptome dieses Musters treten am Tag der Infusion oder zwei bis drei Tage nach der Infusion auf. Sie sind durch abdominelle Beschwerden (Krämpfe, Schmerzen der Eingeweide oder der Blase) sowie durch Gelenkschmerzen und/oder -schwellung gekennzeichnet. Hautausschlag kann ebenfalls auftreten. In den Laborwerten zeigen sich positive IgG-Werte sowie Blut/Protein im Urin.

Diese Muster konnten sich während der Studie wie beschrieben oder in unterschiedlicher Ausprägung oder Kombination zeigen. Symptommuster, die nicht mit einer der APRG vereinbar waren, wurden als unbekannt deklariert.

Wann immer möglich wurde der Schweregrad von IARs anhand der NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) beurteilt. Die Mehrheit der IARs konnte mithilfe dieses Systems eingeschätzt werden. Wenn ein IAR nicht anhand der CTCAE-Kriterien eingestuft werden konnte, wurden folgende Definitionen angewandt:

**Mild (Grad 1):** Der Patient nimmt vorübergehend minimal reizende oder entzündliche Anzeichen oder Symptome wahr, kann diese aber leicht tolerieren. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten nicht und benötigt keine Therapie oder medizinische Beurteilung.

**Moderat (Grad 2):** Jedes Ereignis, das dem Studienteilnehmer ein geringes Ausmaß an Unannehmlichkeit oder Sorgen bereitet. Das Ereignis kann einen Einfluss auf normale tägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau des Studienteilnehmers haben. Einfache therapeutische Maßnahmen verschaffen normalerweise Besserung.

**Schwerwiegend (Grad 3):** Jedes Ereignis, das zur Unterbrechung normaler täglicher Aktivitäten führt und eine systemische Medikation oder eine andere Form von Behandlung erforderlich macht. Das Ereignis macht den Studienteilnehmer normalerweise funktionsuntüchtig.

**Lebensbedrohlich (Grad 4):** Ereignisse, die Tod oder Behinderung als unmittelbares Risiko haben.

**Das Ereignis führt zum Tod des Patienten (Grad 5):** Ereignisse, die mit dem Tod enden.

Ein schwerwiegendes IAR ist definiert als ein IAR, welches aus Sicht des Studienleiters oder des pU wie folgt eingestuft wird:

- Tod
- Lebensbedrohliches IAR
- IAR, das zu einem Krankenhausaufenthalt führt oder einen bestehenden Krankenhausaufenthalt verlängert
- IAR, das zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung führt
- IAR, das zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt

Nicht therapieassoziierte IARs wurden wie folgt kategorisiert:

- Nicht therapieassoziiert: Alle IARs, die eindeutig und zweifellos nicht mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.

- Wahrscheinlich nicht therapieassoziiert: Alle IARs, die in fragwürdigem Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.

Therapieassoziierte IARs wurden wie folgt kategorisiert:

- Möglicherweise therapieassoziiert: Alle IARs, die eventuell in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Wahrscheinlich therapieassoziiert: Alle IARs, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Definitiv therapieassoziiert: Alle IARs, die eindeutig mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.

Die Patienten wurden während und nach jeder Infusion von geschultem Personal überwacht und wurden nach Ermessen des Untersuchenden für einen längeren Zeitraum nach der Infusion beobachtet. Die Überwachung begann mit den Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Temperatur, Sauerstoffsättigung). Diese wurden zunächst zum Zeitpunkt der Randomisierung (Woche 0) bevor die Infusion angelegt wurde, gemessen. Im weiteren Studienverlauf wurden die Vitalzeichen jeweils 15 Minuten vor Beginn einer Infusion sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Beginn der Infusion bzw. nach Erhöhung der Infusionsrate erfasst. Zudem wurden die Vitalzeichen 150, 180 und dann alle 30 Minuten bis 2 Stunden nach Beendigung einer Infusion gemessen. Während der Infusion achtete der Untersuchende auf die Verbalisierung von Symptomen (z.B. „komisches Gefühl im Mund“, Weinen). Das Management von IARs bedurfte zudem der frühen Erkennung von Anzeichen und Symptomen. Die frühesten Anzeichen einer IAR waren z.B. plötzliches Weinen bei jungen Kindern (aufgrund von Bauchkrämpfen), Übelkeit/Erbrechen, leichte Tachykardie mit erhöhter Atemfrequenz, Ausschlag in den Körperfalten (wo Kleidung die Haut berührte), komisches Gefühl im Mund oder der Zunge oder beim Schlucken (Angioödem), Schüttelfrost oder Frieren. Patienten, bei denen IARs dokumentiert wurden, wurden während der darauffolgenden Infusionen zusätzlich mit einem Pulsoximeter überwacht.

Die Häufigkeiten aufgetretener IARs wurden nach Dosisgruppe während der Behandlung mit Vestronidase alfa oder Placebo bis Woche 48 tabellarisch zusammengefasst. Zusätzlich wurden die Häufigkeiten von IARs und IARs für die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Gruppen korrigiert. Dafür wurde zunächst die absolute Häufigkeit für jede IAR bestimmt und die Patientjahre für Placebo bzw. Behandlung mit Vestronidase alfa berechnet. Diese entsprechen der Zeitspanne (in Jahren), die die Patienten insgesamt in der jeweiligen Behandlungsphase (Placebo und Vestronidase alfa) waren. Anschließend wurden die absoluten Häufigkeiten der aufgetretenen IARs durch die Patientjahre dividiert, sodass die Rate des Auftretens einer IAR pro Patientjahr angegeben werden konnte. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studiendauer Vestronidase alfa und/oder Placebo erhalten hatten. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen aus der Verlängerungsstudie (UX003-CL202) bereits von zehn der zwölf in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten erste Daten zur langfristigen Sicherheit von Vestronidase alfa vor.

Die Häufigkeiten aufgetretener IARs während der Verlängerungsstudie bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (10. November 2015 bis 12. Juni 2017) wurden tabellarisch zusammengefasst.

### Immunogenität

Das Vorliegen von IgG-Antikörpern gegen das rekombinante Protein kann einen Einfluss auf die Enzymverteilung und die Wirksamkeit von Enzymersatztherapien haben (103). Aus diesem Grund wurde die Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation (*Anti-drug antibodies*, ADA) mittels Bluttest (Bestimmung des Serumtiters) erfasst. Um den Verlauf einer potentiellen ADA-Entwicklung vollständig abbilden zu können und gleichzeitig sicherzustellen, dass die dafür notwendigen Blutentnahmen zeitlich mit den zur Erfassung der Pharmakokinetik stattfindenden Blutentnahmen zusammenfallen, wurden die Bluttests zum Zeitpunkt der Randomisierung und in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 und 46 (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie) durchgeführt. Für die Verlängerungsstudie wurden zusätzlich alle 24 Wochen weitere Proben gesammelt. Die Serumproben wurden jeweils vor der Infusion von Vestronidase alfa entnommen und von BioAgilytix Labs analysiert. Bei Patienten, bei denen ADA nachgewiesen wurden oder die eine IAR zeigten, wurde eine weitere Laboruntersuchung der Immunantwort (Antikörper und Komplemente) vorgenommen.

Die Immunogenität von Vestronidase alfa wurde durch die Quantifizierung der gesamten ADA mithilfe von Elektrochemilumineszenz und einem dreistufigen Vorgehen bestimmt. Proben, die ein positives Ergebnis für ADA in einem initialen Screening-Test zeigten, wurden einem Verifizierungstest unterzogen. Für Proben, die ein positives Ergebnis im Verifizierungstest zeigten, wurden die entsprechenden Titer bestimmt. Für Proben mit einem positiven Ergebnis im Bestätigungstest wurde außerdem ein qualitativer Test auf neutralisierende Antikörper (NAb) gegen das in Vestronidase alfa wirksame rekombinante Protein rhGUS durchgeführt, der entweder positiv oder negativ ausfallen konnte.

Sowohl für den Behandlungszeitraum bis Woche 48 als auch für die Analyse der Verlängerungsstudie stellte der Median aller verfügbaren Titer vor der ersten Behandlung mit Vestronidase alfa den Titer zur Baseline dar. Ein Testergebnis wurde als positiv angesehen, wenn der Titer zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt mehr als das Vierfache des Titers zur Baseline betrug. Wenn zur Baseline keine Antikörper nachgewiesen werden konnten, wurden alle im weiteren Studienverlauf gemessenen Titer von 1:40 oder höher als positive Testergebnisse gewertet. Die höchsten gemessenen Titer sowie die Zeitpunkte, zu denen diese Titer gemessen wurden, als auch die Zeitpunkte, an denen erstmals eine positive Immunantwort beobachtet wurde, wurden mithilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst (104).

### **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<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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 verwendet<sup>5</sup> 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 des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. 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.*

Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt.

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 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.*

Im Falle von Orphan Drug-Studien mit – wie im vorliegenden Fall von *Vestronidase alfa* – sehr wenigen Patienten, ist eine Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse aufgrund der niedrigen Stichprobenzahlen schwierig. Die vorliegenden Studien haben daher keine Sensitivitätsanalysen im Analyseplan vorgesehen. Dennoch lässt sich die qualitative Robustheit, beispielsweise anhand der Methodik und der Outcomes, aufzeigen.

Durch die niedrige Stichprobenzahl sind statistische Analysen kritisch zu betrachten. Dennoch zeigen sich in vielen Parametern zunächst signifikante Unterschiede. Im Falle der uGAG-Reduktion in der RCT UX003-CL301 sind die Unterschiede sogar hoch signifikant und zeigen über den gesamten Verlauf von Woche 8 bis 24 p-Werte von  $p < 0,0001$ . Durch eine retrospektive Poweranalyse kann zudem festgestellt werden, dass mit einer Stichprobenzahl von  $n = 12$  nicht nur der Fehler 1. Ordnung zur Abwendung von falsch-positiven Ergebnissen sehr gut ist, sondern es wird zudem eine Power von 100 % erzielt, womit der primäre Wirksamkeitsendpunkt statistisch sehr robust nachgewiesen werden kann und die Anfälligkeit gegenüber Fehlern 2. Ordnung maximal möglich reduziert ist. Durch Parallelgruppenanalysen konnte zudem gezeigt werden, dass Unterschiede zwischen Placebo und Behandlung bereits nach 2 Wochen signifikant sind. Auch im Rahmen der Studienplanung (Blind-Start-Design) konnte bereits unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Informationen eine Power von 88 % für den Unterschied von uGAG zur Baseline berechnet werden. Die tatsächlichen Effekte haben dieses Maß sogar deutlich übertroffen.

In den Analysen der Endpunkte wurden teilweise mehrere Methoden eingesetzt. Responder-Analysen, multidimensionale klinische Symptomatik und das Festlegen eines kleinsten relevanten Unterschieds (MID) dienen der umfassenden Beschreibung der Datenlage. Das Definieren der MIDs ist darüber hinaus ein wichtiger Faktor in der Bestimmung klinisch relevanter Endpunkte vor Beginn der Studien. Dadurch werden Messparameter quantitativ festgesetzt und können schließlich analytisch überprüft und charakterisiert werden. Das Festhalten an den definierten Grenzen trotz der schwierigen Datenlage sowie der Erfassung von Responder-Daten nach bestem Vermögen stellt daher ein nicht zu unterschätzendes Qualitäts- und Robustheitskriterium der vorliegenden Untersuchungen dar.

Bei vielen Endpunkten besteht zudem ein hoher evidenzbasierter Hinweis auf Wirksamkeit, auch wenn Signifikanzschwellwerte nicht erreicht wurden. So finden sich bei einigen Endpunkten trotz der geringen Stichprobengrößen p-Werte von  $p < 0,1$ . Aus statistischer Sicht besteht die Möglichkeit, dass mehr Evidenz zur Ablehnung der Nullhypothese besteht, da sich bei höherer Stichprobenzahl hier ggf. doch ein signifikanter Unterschied in den Vergleichen einstellen würde. Durch die Annahme realistisch zu prüfender Effekte wäre bei einer besseren Power ein signifikanter Unterschied herauszuarbeiten, so dass zwar trotz fehlender signifikanter Unterschiede dennoch gute Evidenz bezüglich einer Wirksamkeit auch in vielen weiteren Endpunkten bestünde. Das Festhalten am Cutoff-Kriterium von 5 % für p-Werte stellt mit dem Vorwissen über die stark limitierte Patientenpopulation einen überaus starken Robustheitsparameter dar. Es wäre durchaus denkbar gewesen, das Signifikanzniveau höher anzulegen, worauf jedoch zugunsten der Datenstringenz verzichtet wurde. Die erzielten Ergebnisse sind daher auch unter dem Aspekt der wissenschaftlich-statistischen Fairness sehr positiv zu beurteilen.

Zur Schätzung von Parametern wird u.a. die Methode *Generalized Estimating Equation (GEE)* angewendet. GEE wird benutzt, um die Parameter eines allgemeinen linearen Modells zu schätzen, wobei eine mögliche Korrelation zwischen den Outcomes/Endpunkten bestehen kann. Dies bietet mehrere Vorteile z.B. gegenüber klassischen Regressionen oder Analysen. Zum einen sind die Parameterschätzungen durch GEE konsistenter, auch falls die Kovarianzstruktur falsch spezifiziert oder reguliert sein sollte (im Falle der berichteten Studien berücksichtigt das Modell immer austauschbare Kovarianzstrukturen und lockert damit das Setup erheblich). Damit ist GEE eine der robustesten (semiparametrischen) Methoden zur Parameterschätzung und erlaubt auch bei schwieriger Datenlage konsistente Schätzungen. Weiterhin bietet GEE das sog. *Average Response Over Population*, d.h., mögliche Ausreißer werden herausgemittelt und erzeugen somit einen glatteren Verlauf (105). Das ist insbesondere bei Studien mit niedrigen Stichprobenzahlen, wie die hier zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien, von Relevanz, da hier große Streuungen eine Schätzung von Punktschätzern, wie z.B. Mittelwerten, erschweren können. Diese Eigenschaft wird über den sogenannten Huber-White-Standardfehler erreicht, der einen robusten Standardfehler darstellt und auch für heteroskedastische Daten funktioniert. GEE berechnet die Punktschätzer als modellspezifische Least-squares (LS) Mittelwerte. Ein Vergleich der LS Mittelwerte mit den herkömmlichen Mittelwerten zeigt Unterschiede lediglich im Nachkommabereich, was die Genauigkeit der Methode insgesamt unterstreicht. In vielen Fällen sind Mittelwert und Median sehr ähnlich. Auch wenn bei der niedrigen Stichprobenzahl keine Verteilungen geschätzt werden können, deutet dies darauf hin, dass weitgehende Normalverteilung vorliegt und keine übermäßige Verzerrung der Daten zu einer Seite stattfindet. GEE ist damit sehr robust gegenüber möglicher Varianz und sichert Berechnungen der Wirksamkeit von Vestronidase alfa bestmöglich ab. Auch im Vergleich von Ergebnissen basierend auf beobachteten Parametern mit imputierten Werten zeigt sich hohe Konsistenz.

Insgesamt lässt sich das methodische Vorgehen als fair-konservativ beschreiben, was sich sehr positiv auf die Qualität und Robustheit der durchgeführten Analysen auswirkt.

#### 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.

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 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.*

Da es sich bei Mepsevii® um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V handeln muss für die Darstellung der Ergebnisse die Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2 nicht ausgefüllt werden. Es wurde jedoch in dem vorliegenden Dossier versucht, die weiteren Abschnitte des Modul 4 zu adressieren, sofern dies möglich war.

Die MPS VII-Erkrankung ist eine äußerst seltene Erkrankung. Zurzeit sind weltweit lediglich rund 74 lebende MPS VII-Patienten diagnostiziert. Aufgrund der extrem selten auftretenden Erkrankung, konnten zwar über 30 % in den klinischen Studien zu Vestronidase alfa eingeschlossen werden, jedoch handelt es sich hierbei um eine kleine Studienpopulation mit 12 Patienten in der pivotalen Studie und 3-4 Patienten jeweils in den supportiven Studien.

Aufgrund der limitierten Anzahl an Studienteilnehmern und der damit verbundenen geringen Power der Studie waren im Protokoll der Studien daher keine a priori geplanten Subgruppenanalysen vorgesehen. Zudem ist die Erkrankung durch eine hohe Heterogenität der klinischen Manifestation gekennzeichnet, die bereits zu breiten Streuungsmaßen in der ITT-Gruppe führt. Aufgrund der kleinen Gruppengröße und der breiten Streuungsmaße in der ITT-Population werden keine Subgruppenanalysen im Dossier dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in

---

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

<sup>12</sup> 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.

### 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)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit Vestronidase alfa

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit Vestronidase alfa

###### 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 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 Vestronidase alfa

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
UX003-CL301	ja	ja	abgeschlossen <sup>a</sup>	48 Wochen <sup>a</sup>	4-armige Studie im neuartigen Blind-Start-Crossover-Design: <u>Gruppe A:</u> Behandlung mit Vestronidase alfa bis einschließlich Studienwoche 46 (i.v. jede zweite Woche 4mg/kg) <u>Gruppe B:</u> Zunächst 8-wöchige Behandlung mit Placebo (i.v. jede zweite Woche) und dann Wechsel zur Behandlung mit Vestronidase alfa bis einschließlich Studienwoche 46 (i.v. jede zweite Woche, 4mg/kg) <u>Gruppe C:</u> Zunächst 16-wöchige Behandlung mit Placebo (jede zweite Woche) und dann Wechsel zur Behandlung mit Vestronidase alfa bis einschließlich Studienwoche 46 (i.v. jede zweite Woche, 4mg/kg) <u>Gruppe D:</u> Zunächst 24-wöchige Behandlung mit Placebo (jede zweite Woche) und dann Wechsel zur Behandlung mit Vestronidase alfa bis einschließlich Studienwoche 46 (i.v. jede zweite Woche, 4mg/kg)
<p>a: Die Angabe bezieht sich auf die randomisiert kontrollierte Phase der Studie, die bereits abgeschlossen ist. Die sich anschließende offene Extensionsstudie (UX003-CL202) läuft derzeit. Bisher sind noch keine Wirksamkeitsdaten der Extensionsstudie vorhanden, daher wird die Extensionsstudie nicht weiter für das Dossier berücksichtigt. Sicherheitsdaten werden allerdings zusammen mit der UX003-301 dargestellt.</p>					

*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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben wurden am 15. August 2018 letztmalig aktualisiert.

*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 Vestronidase alfa

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

#### 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.*

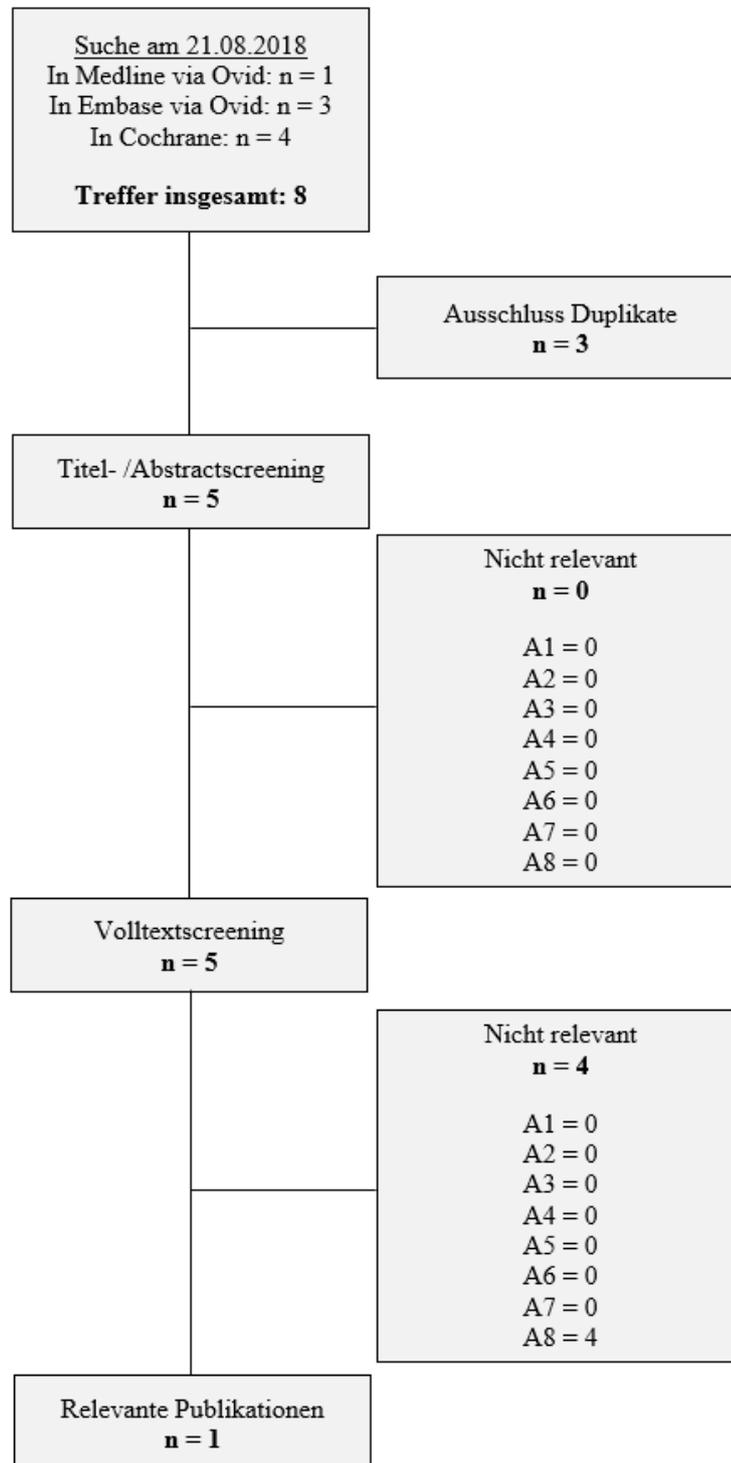


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Vestronidase alfa

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 20. August 2018 in Übereinstimmung mit den im Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane ergab 8 Treffer, von denen 3 als Duplikate identifiziert werden konnten.

Nach Ausschluss von nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (s. 4.2.2) wurde eine RCT zu Vestronidase alfa im Anwendungsgebiet MPS VII identifiziert (106).

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 – RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
UX003- CL301	clinicaltrials.gov (107) EU-CTR (108) WHO ICTRP (109)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Die Angabe bezieht sich auf die randomisiert kontrollierte Phase der Studie, die bereits abgeschlossen ist. Die sich anschließende offene Extensionsstudie (UX003-CL202) läuft derzeit. Bisher sind noch keine Wirksamkeitsdaten der Extensionsphase vorhanden, daher wird die Extensionsstudie nicht weiter für das Dossier berücksichtigt. Bereits vorhandene Sicherheitsdaten werden zusammen mit der Studie UX003-CL301 dargestellt.</p>				

*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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben wurden am 15. August 2018 letztmalig aktualisiert. Es wurde bei der Suche eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vestronidase alfa identifiziert, die Studie UX003-

CL301 (NCTNCT02230566). Es handelt sich hierbei um eine Studie, die MPS VII Patienten im Alter von über 5 Jahren einschließt. Da Vestronidase alfa unabhängig vom Alter indiziert ist, wurde eine weitere Recherche in Studienregistern durchgeführt. Diese Recherche schließt Studien geringerer Evidenz für MPS VII-Patienten unter 5 Jahren ein und ist unter „Weitere Unterlagen“ in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit Vestronidase alfa

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-11: Studienpool – RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
UX003-CL301	ja	ja	nein	ja (5)	ja (107-109)	ja (106)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation  (ja/nein [Zitat])
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Bei der Suche nach einer RCT Studie konnte eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vestronidase alfa identifiziert werden. Es handelt sich dabei um die abgeschlossene Zulassungsstudie UX003-CL301 (NCT02230566), die vom Unternehmen Ultragenyx Pharmaceutical Inc. gesponsert worden ist. In dieser Studie wurden MPS VII Patienten im Alter von über 5 Jahren eingeschlossen. Da Vestronidase alfa unabhängig des Alters indiziert ist, wurde eine weitere Recherche in Studienregistern durchgeführt. Diese Recherche schließt Studien geringerer Evidenz für MPS VII-Patienten unter 5 Jahren ein und ist unter „Weitere Unterlagen“ in Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt.

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit Vestronidase alfa

##### 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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. 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 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	<relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
UX003-CL301 (daran anschließend offene Extensionsstudie UX003-CL202)	RCT, doppelblind, parallel, crossover	MPS VII-Patienten von $\geq 5$ bis $\leq 35$ Jahre	12 Patienten wurden 1:1:1:1 in 4 Behandlungsgruppen randomisiert: <u>Gruppe A (n=3):</u> 48-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen <u>Gruppe B (n=3):</u> 8-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 40-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen <u>Gruppe C (n=3):</u> 16-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 32-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen <u>Gruppe D (n=3):</u> 24-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2	<u>Screening:</u> 30 Tage vor Randomisierung <u>Randomisierung:</u> Innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis (Woche 0) <u>Doppelblinde Phase mit Behandlung:</u> 48 Wochen	<u>Multizentrisch:</u> 4 Studienzentren in den USA: • Kalifornien (2) • Florida (1) • Minnesota (1) <u>Studienzeitraum:</u> 12/2014 – 5/2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> • uGAG-Reduktion <u>Sekundäre patientenrelevante Endpunkte:</u> • Multidimensionale klinische Symptomatik (bestehend aus den 6 Domänen: 6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2 Feinmotorik, BOT-2 Grobmotorik) • Respiratorische Funktion (MVV, FVC) • Gehstrecke (6MWT) • Schultergelenksbeweglichkeit • Sehschärfe (Snellen-Sehtafeltest) • Motorische Fähigkeiten (BOT-2) • Fatigue (PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Wochen und anschließende 24-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen			<u>Explorative patientenrelevante Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wachstum - Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Körpergewicht)</li> <li>• Treppensteigen (3MSCT)</li> <li>• Selbstversorgung und Mobilität (MPS HAQ)</li> <li>• Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen (PROMIS HAQ)</li> <li>• Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern (CHAQ)</li> <li>• Gesamteindruck (bewertet durch den behandelten Arzt sowie des Patienten/betreuende Person)</li> </ul>
<p>Abkürzungen: BOT: Bruininks-Oseretsky Test, CHAQ: Childhood HAQ, FVC: Forced Vital Capacity, HAQ: Health Assessment Questionnaires, GAG: Glykosaminoglykan , i.v.: intravenös, MDRI: Multidomain Responder Index, mg: Milligramm, MPS: Mukopolysaccharidose, MVV: Maximum Voluntary Ventilation, n: Anzahl, kg: Kilogramm, PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, RCT: Randomized Controlled Trial, 3MSCT: 3 Minute Step Climbing Test, 6MWT: 6 Minute Walking Test</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Vestronidase alfa	Placebo	Prämedikation
UX003-CL301	4 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen, verdünnt in 0,9 % NaCl, appliziert i.v. (Infusion) über etwa 4 Stunden <sup>a</sup>	i.v. Infusion mit Placebo (alle zwei Wochen)	Patienten im Verum- und Placeboarm erhielten zur Reduktion von IAR eine Vorbehandlung mit Antihistamin 30-60 Minuten vor jeder Infusion (z.B. Cetirizine, Loratadine).  Eine Vorbehandlung mit nicht- sedierenden Antipyretika (z.B. Ibuprofen, Acetaminophen) konnte ebenfalls nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen.  Abhängig von Risikofaktoren (z.B. bekannte IARs oder Allergien) konnten zusätzliche Medikamente wie H1- Rezeptorantagonisten oder Steroide vor den Infusionen gegeben werden.
<p>a: Um das Risiko von IARs möglichst gering zu halten, wurde die Infusion mit niedriger Geschwindigkeit über einen Zeitraum von ca. 4 Stunden appliziert. Das zu bewertende Arzneimittel wurde gemäß einem Infusionsschema verabreicht. Zu Beginn der Infusion wurde eine niedrige Infusionsrate (2,5 % des Dosierungsvolumens des Studienmedikaments verabreicht in einer Stunde) gewählt. Wenn das Studienmedikament vom Patienten toleriert wurde, wurde die Infusionsrate anschließend gesteigert (97,5 % des Dosierungsvolumens des Studienmedikaments verabreicht in 3 Stunden).</p> <p>Abkürzung: IAR: Infusions-assoziierte Reaktionen, i.v.: intravenös, mg: Milligramm, kg: Kilogramm</p>			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Vestronidase alfa

	Gruppe A (n=3) (48 Wochen VA)	Gruppe B (n=3) (8 Wochen Placebo/40 Wochen VA)	Gruppe C (n=3) (16 Wochen Placebo/32 Wochen VA)	Gruppe D (n=3) (24 Wochen Placebo/24 Wochen VA)	Total (n=12)
<u>Geschlecht [n (%)]</u>					
Männlich	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	3 (100,0)	4 (33,3)
Weiblich	3 (100,0)	2 (66,7)	3 (100,0)	0 (0,0)	8 (66,7)
<u>Alter (Jahre)</u>					
Mittelwert (SD)	13,13 (1,656)	12,50 (4,004)	20,77 (3,004)	15,23 (8,633)	15,41 (5,492)
Median	13,30	12,70	22,40	10,40	14,00
Min - Max	11,4 – 14,7	8,4 – 16,4	17,3 – 22,6	10,1 – 25,2	8,4 – 25,2
Patienten unter 18 Jahre [n (%)]	3 (100,0)	3 (100,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	9 (75,0)
Patienten über 18 Jahre [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (25,0)
<u>Ethnische Herkunft [n (%)]</u>					
Indianisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	<b>Gruppe A (n=3)</b> (48 Wochen VA)	<b>Gruppe B (n=3)</b> (8 Wochen Placebo/40 Wochen VA)	<b>Gruppe C (n=3)</b> (16 Wochen Placebo/32 Wochen VA)	<b>Gruppe D (n=3)</b> (24 Wochen Placebo/24 Wochen VA)	<b>Total (n=12)</b>
Asiatisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwarz/Afro- amerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hawaiianisch/ Andere mit pazifischen Hintergrund	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß	3 (100,0)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	9 (75,0)
Andere	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (25,0)
<u>Ethnizität [n (%)]</u>					
Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	6 (50,0)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	2 (66,7)	6 (50,0)
<u>Körpergewicht zur Woche 0 [kg]</u>					
Anzahl	3	3	3	3	12
Mittelwert (SD)	55,33 (4,355)	38,13 (31,866)	57,70 (16,364)	54,20 (42,093)	51,34 (24,982)
Median	55,10	24,380	53,00	41,8	52,05
Min - Max	51,1 – 59,8	15,1 – 74,5	44,2 – 75,9	19,7 – 101,1	15,1 – 101,1
<u>Körpergröße zur Woche 0 [cm]</u>					
Anzahl	3	3	3	3	12
Mittelwert (SD)	140,93 (5,138)	133,40 (25,525)	139,53 (17,823)	138,57 (37,345)	138,11 (21,058)
Median	143,90	146,30	129,90	143,50	143,70
Min - Max	135,0 – 143,9	104,0 – 149,9	128,6 – 160,1	99,0 – 137,2	99,0 – 173,2
<u>Alter zur MPS VII Diagnose [Jahre]</u>					
Anzahl	2	3	3	3	11
Mittelwert (SD)	5,40 (0,424)	10,63 (5,002)	3,93 (6,562)	3,43 (5,601)	5,89 (5,447)
Median	5,40	9,80	0,50	0,30	5,70
Min - Max	5,1 – 5,7	6,1 – 16,0	-0,2 – 11,5	0,1 – 9,9	-0,2 – 16,0
<u>Historie eines Hydrops fetalis [n (%)]</u>					
Ja	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (16,7)
Nein	3 (100,0)	2 (66,7)	3 (100,0)	2 (66,7)	10 (83,3)
<u>Ausscheidung des urinären GAGs Dermatan sulfat [g/mol]</u>					
Anzahl	3	3	3	3	12

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

	<b>Gruppe A (n=3)</b> (48 Wochen VA)	<b>Gruppe B (n=3)</b> (8 Wochen Placebo/40 Wochen VA)	<b>Gruppe C (n=3)</b> (16 Wochen Placebo/32 Wochen VA)	<b>Gruppe D (n=3)</b> (24 Wochen Placebo/24 Wochen VA)	<b>Total (n=12)</b>
Mittelwert (SD)	155,4 (50,4)	187,7 (52,2)	134,6 (26,4)	140,6 (55,4)	154,6 (45,9)
Median	140,3	203,8	121,8	146,3	143,3
Min - Max	114,2 – 211,6	129,4 – 230,0	116,9 – 165,0	82,5 – 192,9	82,5 – 230,0
<u>x-fache Erhöhung der Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat über dem Normwert</u>					
Anzahl	3	3	3	3	12
Mittelwert (SD)	26,0 (8,2)	28,6 (8,2)	23,2 (4,6)	18,9 (4,9)	24,2 (6,8)
Median	24,2	25,5	21,0	18,3	23,2
Min - Max	18,8 – 35,0	22,3 – 37,9	20,2 – 28,5	14,3 – 24,1	14,3 – 37,9
Abkürzungen: kg: Kilogramm, cm: Zentimeter, Max: Maximum, Min: Minimum, n: Anzahl, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), VA: Vestronidase alfa					

Tabelle 4-15: Klinische Baseline-Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit Vestronidase alfa

Patientendaten				MPS VII Krankheitsgeschichte	Durchführung der Endpunkte des MDRI zur Baseline						
Patient	Gruppe	Alter (Jahre)	Geschlecht		Gehstrecke 6MWT (n=9)	Lungenfunktion FVC (n=3)	Schultergelenksbeweglichkeit (n=11)	Feinmotorik BOT-2 (n=11)	Grobmotorik BOT-2 (n=7)	Sehschärfe (n=7)	Fatigue (n=12)
151-301	C	25	M	Leichte Gehschwierigkeiten und kognitive Beeinträchtigungen aus Krankengeschichte bekannt, Beginn unbekannt	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
143-301	A	15	W	Multiple skelettale und kardiale Komplikationen der MPS VII, verzögerter Spracherwerb (seit 2001)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
143-303	A	13	W	Schwer beeinträchtigt, mehrfache Operationen, auf Rollstuhl angewiesen, Entwicklungsverzögerung (aus Krankengeschichte seit 2006 bekannt)	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
155-303	A	11	W	Mittlere Beeinträchtigung, Lernschwierigkeiten (laut Eltern/Pflegende/Betreuer, in Anamnese nicht erwähnt), die Verständnis und Testleistung beeinflusst haben könnten	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
155-302	B	16	M	Krankheitsmanifestation mit Gehschwierigkeiten, chronischen Schmerzen und kognitiven Defiziten	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
155-301	C	22	W	Krankheitsmanifestation in den unteren Extremitäten, Herzklappen und in der Wahrnehmung. Geistige Behinderung aus Krankengeschichte bekannt, Beginn unbekannt	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
151-302	C	22	W	Leichte Beeinträchtigung der Gehfähigkeit, Müdigkeit.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
143-302	B	8	W	Schwerwiegende skelettale Abnormalitäten und zahlreiche Multisystem-Komplikationen aufgrund von MPS VII. Zudem Entwicklungsverzögerung und geringe kognitive Beeinträchtigung aus Krankengeschichte seit 2013 bekannt, Sprachverzögerung seit 2015 bekannt.	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja

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

Patientendaten				MPS VII Krankheitsgeschichte	Durchführung der Endpunkte des MDRI zur Baseline						
Patient	Gruppe	Alter (Jahre)	Geschlecht		Gehstrecke 6MWT (n=9)	Lungenfunktion FVC (n=3)	Schultergelenks- beweglichkeit (n=11)	Feinmotorik BOT-2 (n=11)	Grobmotorik BOT-2 (n=7)	Sehschärfe (n=7)	Fatigue (n=12)
143-304	B	13	W	Hochgradige Beeinträchtigung, an Rollstuhl gebunden, zahlreiche Komplikationen aufgrund von MPS VII. Schwere Entwicklungsverzögerung aus Krankengeschichte seit 2015 bekannt.	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
143-306	C	17	W	Stark beeinträchtigt mit starken kognitiven Einschränkungen, unfähig zur Durchführung vieler klinischer Untersuchungen und Tests. Entwicklungsverzögerung aus Krankengeschichte bekannt, Beginn unbekannt	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
143-305	D	10	M	Starke kognitive Beeinträchtigung, an Rollstuhl gebunden; unfähig zur Durchführung von Tests zur körperlichen Leistungsfähigkeit.	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
147-302	D	10	M	Hochgradige Beeinträchtigungen mit kognitiven Einschränkungen, an Rollstuhl gebunden, unfähig zur Durchführung vieler klinischer Untersuchungen und Tests	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

### Studiendesign

Die Zulassungsstudie UX003-CL301 ist eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie mit Blind-Start und einem Crossover der Patienten aus der Placebo-Phase in die Behandlungsphase. Das neuartige Blind-Start-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. Ziel der Studie war es, die Sicherheit und die Wirksamkeit von Vestronidase alfa in MPS VII Patienten im Alter von fünf bis 35 Jahren zu testen. Insgesamt haben alle 12 Patienten die Studie abgeschlossen, die im Mai 2016 beendet wurde. Alle 12 Patienten (100 %), die in die Studie aufgenommen wurden, wurden in die Wirksamkeitsanalyse (*efficacy analysis set* - EAS) sowie in die Sicherheitsanalyse (*safety analysis set* – SAS) eingeschlossen.

An der Studie nahmen insgesamt vier Studienzentren in den USA teil (zwei Zentren in Kalifornien, ein Zentrum jeweils in Florida und Minnesota). Damit die Teilnahme an der Studie sichergestellt werden konnte, wurden vier Patienten in die USA umgesiedelt, von denen zwei Patienten aus Brasilien stammten und jeweils einer aus Portugal und Mexiko.

Das neuartige Blind-Start-Crossover-Studiendesign wurde entwickelt, um der Seltenheit der MPS VII Erkrankung und damit der stark eingeschränkten Anzahl an Studienteilnehmern Rechnung zu tragen und gleichzeitig sowohl die Wirksamkeit von Vestronidase alfa untersuchen zu können, als auch eine Placebo-Phase zu generieren. Die Patienten wurden 1:1:1:1 auf eine von vier Gruppen randomisiert, von denen jede eine andere Behandlungssequenz aufwies (Abbildung 4-2).

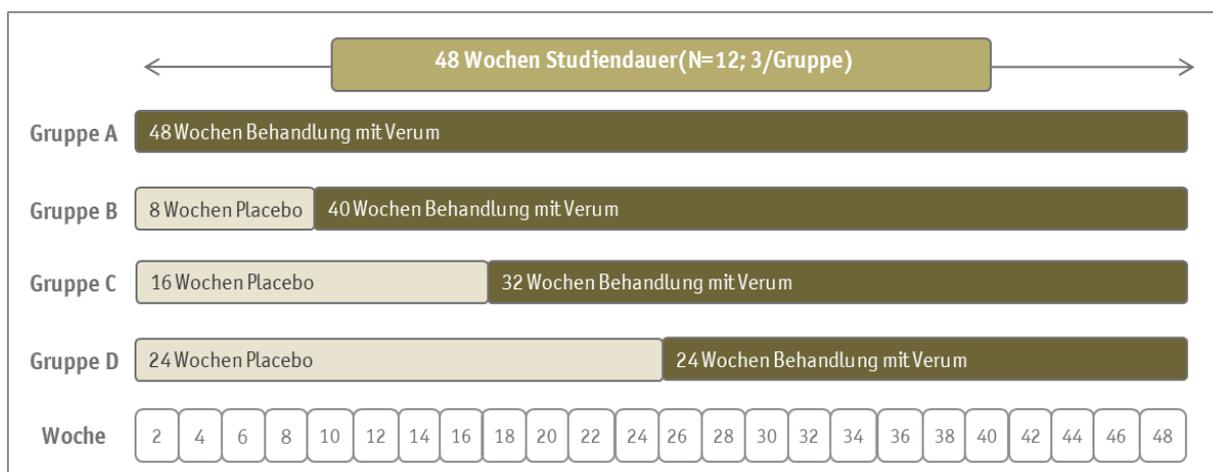


Abbildung 4-2: Studiendesign UX003-CL301

Ein Teil der Patienten erhielt während der gesamten Studiendauer die Behandlung mit Vestronidase alfa, der andere Teil der Patienten wurde zu drei verschiedenen, vorher festgelegten, Zeitpunkten von Placebo auf Vestronidase alfa umgestellt. Die gesamte Studiendauer betrug 48 Wochen (letzte Dosis Woche 46). Durch das Studiendesign wurde sichergestellt, dass jeder Patient mindestens 24 Wochen lang eine Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen erhielt.

**Gruppe A:** 48-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen

**Gruppe B:** 8-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 40-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen

**Gruppe C:** 16-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 32-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen

**Gruppe D:** 24-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 24-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen

Alle eingeschlossenen Patienten wurde eine Identifikationsnummer zugeteilt. Die Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Dienstleister (Bioclinica) entwickelt. Die Gruppenzuteilung war dadurch für den Sponsor, die Patienten, Prüfarzte und Beobachter der Studie kodiert und verblindet. Es war nicht bekannt, zu welchem Zeitpunkt ein Patient von der Placebo-Phase in die Behandlungsphase überging.

Um das Risiko von Infusionsreaktionen möglichst gering zu halten, wurde vor jeder Infusion prophylaktisch Antihistamin verabreicht. Die Gabe von Antipyretika vor den Infusionen lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Zudem wurde die Infusion gemäß einem Infusionsschema verabreicht, das zunächst zu Beginn der Infusion für eine Stunde eine geringe Infusionsgeschwindigkeit vorschreibt, gefolgt von einer Zunahme der Geschwindigkeit für die restlichen drei Stunden der Infusion. Um Infusionsreaktionen bei einzelnen Patienten zu minimieren, konnte zudem die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden.

Zur vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte der Studie UX003-CL301 herangezogen:

#### *Morbidität*

Die Morbidität wird mittels der folgenden Endpunkte erhoben:

- uGAG-Reduktion
- multidimensionale klinische Symptomatik (*Multi-domain Responder Index*, MDRI, schließt folgende Endpunkte ein: 6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2-Feinmotorik, BOT-2-Grobmotorik)
- Gehstrecke

- Motorische Fähigkeiten
- Schultergelenksbeweglichkeit
- Respiratorische Funktion
- Sehschärfe
- Fatigue
- Wachstum
- Selbstversorgung und Mobilität
- Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen
- Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern
- Gesamteindruck

### *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.

### *Verträglichkeit*

Nicht schwerwiegende und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden nach Häufigkeit und Schwere sowie nach solchen von besonderem Interesse dargestellt. Zudem werden Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierte Reaktionen (IAR) dargestellt.

Alle anderen Bewertungen zur Wirksamkeit oder zum Behandlungseffekt wurden auf Basis der Veränderung zur Baseline für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt, wie in dem Abschnitt zu den Studienergebnissen ausgeführt.

### **Analysepopulationen**

Die Gesamtpopulation (*Full analysis set*, FAS) umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Gabe von Vestronidase alfa oder Placebo erhalten hatten (ITT-Population). In die Analysen zur klinischen Wirksamkeit wurden Patienten eingeschlossen, die jeweils mindestens eine Messung des jeweiligen klinischen Parameters vor und nach der Gabe der Studienmedikation absolviert hatten. Die Analysen zur Sicherheit wurden auf der Basis der Daten der Gesamtpopulation durchgeführt.

### **Patientencharakteristika der Studienpopulation**

In die Zulassungsstudie UX003-CL301 wurden Patienten ab fünf bis 35 Jahren (einschließlich) untersucht. Insgesamt wurden 14 Patienten gescreent, von denen zwei Patienten ihre Zustimmung vor der ersten Behandlung zurückzogen. Somit wurden insgesamt

12 Patienten in die Studie eingeschlossen, die alle die 48-wöchige Studie abschlossen. Weder Todesfälle noch UEs führten zu einem Behandlungs- oder Studienabbruch.

#### *Demographische Baseline-Charakteristika*

Die Einschlusskriterien umfassten eine bestätigte Diagnose der MPS VII-Erkrankung, die durch einen biochemischen Glucuronidase-Assay-Test (mittels Leukozyten oder Fibroblasten) oder durch einen Gentest bestätigt wurde. Zudem sollte zum Zeitpunkt des Screenings eine erhöhte uGAG-Exkretion vorliegen, die mindestens dreifach über dem mittleren Normalwert für das entsprechende Alter lag. Außerdem sollten offensichtliche klinische Anzeichen der lysosomalen Speicherkrankheit vorliegen, einschließlich eines der folgenden Anzeichen: Vergrößerte Leber und/oder Milz, Bewegungseinschränkung der Gelenke, Einschränkung der Atemwege oder Lungenprobleme, Einschränkung der Mobilität (jedoch nicht bettlägerig).

Zum Zeitpunkt der Rekrutierung wurden fünf Patienten in die Studie eingeschlossen, die alle anderen Einschlusskriterien erfüllten, einschließlich einer bestätigten Diagnose der MPS VII-Erkrankung, jedoch keinen mindestens dreifach über dem für das Alter normalen Mittelwert an uGAG aufwiesen, der mittels der 1,9-Dimethyl-Methylenblau (DMB)-Methode gemessen wurde. Trotzdem wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese Entscheidung beruhte auf neuen, wissenschaftlichen Informationen über die Ungenauigkeit der DMB-Methode aus der Phase 1/2-Studie (UX003-CL201) in der Erkennung von MPS VII-Patienten (hohes Hintergrundrauschen in der Detektion der Normalwerte). Zudem wurden bereits Methoden erwartet, die die abnormalen Werte an uGAG in MPS VII-Patienten zuverlässiger bestimmen können. Die DMB-Methode ist eine sehr einfache und schnelle Methode, die für andere MPS-Erkrankungen ebenfalls eingesetzt worden ist (110) und wurde daher zunächst als Screening-Methode in der UX003-CL301-Studie angewendet. Durch eine höhere Detektion von normalen Hintergrund-GAG versagte die Methode jedoch weitestgehend in der Erkennung von offensichtlich betroffenen MPS VII-Patienten. Aufgrund von zu erwartenden zuverlässigeren Methoden, wie der LC-MS/MS-Methode, die in der Phase 1/2-Studie (UX003-CL201) getestet worden ist und der Erwartung, dass die fünf MPS VII-Patienten, die mittels der DMB-Methode keine erhöhte uGAG-Exkretion zeigten, die dreifach über dem mittleren Normalwert für das entsprechende Alter lag, mit der LC-MS/MS-Methode sich für die Studie qualifizieren würden, wurden diese fünf Patienten zunächst in die Studie eingeschlossen. Die LC-MS/MS-Methode bestätigte, dass alle fünf Patienten wesentlich erhöhte uGAG DS- und CS-Werte aufwiesen (gemessen mit Back-up-Proben aus dem Screening), die 14-22- bzw. 10-27-fach über dem Normbereich für das entsprechende Alter lagen. Dies bestätigte zudem, dass die DMB-Methode keine zuverlässige Methode zur Bestimmung von uGAG-Werten bei MPS VII-Patienten ist. Die Ergebnisse der Proben zum Zeitpunkt des Screenings der DMB- sowie LC-MS/MS-Methode sind in Tabelle gelistet.

Tabelle 4-16: Ergebnisse der Werte an uGAGs aller in der UX003-CL301 Studie eingeschlossenen Patienten, gemessen mittels der DMB- und LC-MS/MS-Methode

Patient	Alter	DMB-Methode <sup>a</sup>			LC-MS/MS-Methode					
		Gesamt uGAG (mg/mmol)	Normalbereich Mittelwert ( $\pm$ SD) (mg/mmol Kreatin)	X-fach über den mittleren Normalbereich	DS (g/mol)	DS Normalbereich (g/mol)	X-fach über den ULN des Normalbereichs	CS (g/mol)	CS Normalbereich (g/mol)	X-fach über den ULN des Normalbereichs
143-301	14,7	14,6	4,7 $\pm$ 2,0	3,1	140,32	0-5,79	24,2	67,66	0-7,21	9,4
143-302	8,4	36,8	8,0 $\pm$ 2,4	4,6	203,76	0-7,99	25,5	138,21	0-8,54	16,2
147-302	10,4	31,8	8,0 $\pm$ 2,4	4,0	192,87	0,7,99	24,1	99,61	0-8,54	11,7
155-301	22,4	14,7	4,7 $\pm$ 2,0	3,1	164,97	0-5,79	28,5	96,08	0-2,59	37,1
<b>151-301</b>	<b>25,2</b>	<b>7,0</b>	<b>4,7 <math>\pm</math> 2,0</b>	<b>1,5</b>	<b>82,54</b>	<b>0-5,79</b>	<b>14,3</b>	<b>36,95</b>	<b>0-2,59</b>	<b>14,3</b>
<b>151-302</b>	<b>22,6</b>	<b>7,9</b>	<b>4,7 <math>\pm</math> 2,0</b>	<b>1,7</b>	<b>116,94</b>	<b>0-5,79</b>	<b>20,2</b>	<b>70,02</b>	<b>0-2,59</b>	<b>27,0</b>
143-303	13,3	24,8	4,7 $\pm$ 2,0	5,3	211,62	0-6,07	34,9	106,06	0-7,21	14,7
<b>155-302</b>	<b>16,4</b>	<b>9,8</b>	<b>4,7 <math>\pm</math> 2,0</b>	<b>2,1</b>	<b>129,36</b>	<b>0-5,79</b>	<b>22,3</b>	<b>49,76</b>	<b>0-2,59</b>	<b>19,2</b>
<b>155-303</b>	<b>11,4</b>	<b>15,0</b>	<b>8,0 <math>\pm</math> 2,4</b>	<b>1,9</b>	<b>114,22</b>	<b>0-6,07</b>	<b>18,8</b>	<b>72,84</b>	<b>0-7,21</b>	<b>10,1</b>
143-304	12,7	30,8	8,0 $\pm$ 2,4	3,9	230,03	0-6,07	37,9	113,62	0-7,21	15,8
143-305	10,1	31,7	8,0 $\pm$ 2,4	4,0	146,25	0-7,99	18,3	114,29	0-8,54	13,4
<b>143-306</b>	<b>17,3</b>	<b>11,4</b>	<b>4,7 <math>\pm</math> 2,0</b>	<b>2,4</b>	<b>121,79</b>	<b>0-5,79</b>	<b>21,0</b>	<b>49,07</b>	<b>0-2,59</b>	<b>18,9</b>

a: Patienten, die in der DMB-Methode keine erhöhte uGAG-Werte aufwiesen, die mindestens über den dreifachen Normalwert für das entsprechende Alter lagen, jedoch in die Studie eingeschlossen wurden, sind in fett markiert.  
Abkürzungen: CS: Chondroitinsulfat, DMB: 1,9-Dimethyl-Methylenblau, DS: Dermatansulfat, g: Gramm, LC: Liquid Chromatography (Flüssigchromatographie), mg: Milligramm, mmol: Millimol, MS/MS: Tandem -Massenspektrometrie, SD: Standard Deviation (Standardabweichung), uGAG: Glykosaminoglykane im Urin, ULN: Upper Limits of Normal (Obergrenze für die Normalwerte)

Von den 12 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren vier Patienten männlich und acht weiblich. Neun von den 12 Patienten waren unter 18 Jahre alt und drei waren über 18 Jahre alt. Die Altersspanne der Patienten lag bei acht bis 25 Jahren (Durchschnittsalter 14 Jahre). Die Mehrheit der Patienten war kaukasisch (75 %) und 50 % hatten eine spanische Herkunft. Vier der Patienten wurden in die USA umgesiedelt, um an der Studie teilzunehmen; zwei Patienten aus Brasilien und jeweils ein Patient aus Portugal und Mexiko. Das Gewicht und die Größe der Patienten reichte von 15,1 kg bis 101,1 kg, sowie 99,0 cm bis 173,2 cm. Dieser weite Gewichts- und Größenbereich spiegelt die weite Altersspanne von acht bis 25 Jahren wider. Das mittlere Alter zur Diagnose lag bei den eingeschlossenen Patienten bei 5,98 Jahren (Spanne: von -0,2 bis 16 Jahren)

#### Anamnese

Da die MPS VII eine chronisch progressive sowie systemische Erkrankung ist, zeigten alle 12 eingeschlossenen Patienten Abnormalitäten in ihrer Krankheitsgeschichte. Folgende Erkrankungen wurden in mehr als 50 % der Patienten berichtet: Bindegewebs- und muskuloskeletale Störungen (91,7 %); Störungen des Nervensystems (83,3 %); kardiale Erkrankungen (75,0 %); angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen (75,0 %); allgemeine Erkrankungen (75,0 %); Infektionen und parasitäre Erkrankungen (75,0 %); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums oder Mediastinums (75,0 %); hepatobiliäre Erkrankungen (66,7 %); Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes (66,7 %).

Fast alle Patienten zeigten Skelettdeformierungen, einschließlich Kyphoskoliose, Hüft- und Knie dysplasie, Kleinwuchs, Fehlbildungen des Thorax (Pectus carinatum), oder cervikale Spinalstenose. Vier Probanden waren zu mehr als 50 % der Zeit auf einen Rollstuhl oder Gehhilfen angewiesen. Außerdem waren fast alle Patienten kognitiv eingeschränkt, was sich z.B. in Entwicklungsverzögerungen oder geistigen Beeinträchtigungen zeigte, wodurch die Fähigkeit eingeschränkt war, an bestimmten klinischen Tests teilzunehmen. Mehr als ein Viertel der Patienten wies außerdem zur Baseline Erkrankungen der Herzklappen auf: Aortenklappeninsuffizienz (25 %), Aortaklappensklerose (25 %), Mitralklappeninkompetenz (33 %) und Mitralklappenstenose (25 %).

Insgesamt hatten acht Patienten (66,7 %) eine frühere Medikamentenhistorie: Die meisten Patienten erhielten Medikamente der anti-inflammatorischen oder anti-rheumatischen Klasse (z.B. Naproxen (25 %)). Andere Medikamentenklassen waren: Antiepileptika, Medikamente zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankung, Muskelrelaxantien oder andere Medikationen für das Atmungssystem.

Die MPS VII-Erkrankung ist eine äußerst seltene Erkrankung und ist charakterisiert durch ein weites Spektrum von verschiedenen klinischen Manifestationen. Die meisten MPS VII-Patienten zeigen einen sehr individuellen Krankheitsverlauf mit unterschiedlichsten Symptomen. Aufgrund dessen konnten keine Auswahlkriterien für MPS VII-Patienten festgelegt werden, die in der Lage waren alle klinischen Tests zu absolvieren. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen limitierten Anzahl der Studienpatienten ist es zudem nicht möglich Auswahlkriterien festzulegen, die nur Patienten mit einem bestimmten Verlauf der Erkrankung in die Studie einschließen. Dies führte dazu, dass die Studie als eine „All-Comers“-Studie entwickelt worden ist, die alle Patienten mit MPS VII einschloss. Daher hatten alle eingeschlossenen Studienpatienten einen sehr variablen Krankheitsverlauf und verschiedene körperliche und kognitive Beeinträchtigungen. Dies führte dazu, dass einige Patienten eine Reihe von klinischen Tests nicht durchführen konnten, z.B. 6MWT (drei Patienten waren nicht gehfähig), Snellen-Sehtafeltest (fünf Patienten haben den Test nicht verstanden), FVC (neun Patienten waren zu jung oder kognitiv zu eingeschränkt, um den Test zu absolvieren).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Da die Mehrheit der Studienpatienten kaukasischer Herkunft war und die MPS VII eine genetische Erkrankung ist, welche weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es generell keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Zudem findet die Diagnose der Erkrankung meistens in spezialisierten Stoffwechsel-Zentren statt, die oft auch die Therapien der Patienten steuern. Da es sich um eine äußerst seltene Erkrankung handelt, besteht eine enge Verknüpfung und ein reger Austausch der spezialisierten Zentren untereinander. Die Patienten wurden alle in Gesundheitssystemen in den USA behandelt, die dem deutschen hinsichtlich der Organisation, des medizintechnischen Stands und der klinischen Expertise sehr ähnlich sind. Zusammenfassend werden die Studiendaten als auf den deutschen Versorgungskontext voll übertragbar eingeschätzt.

#### 4.3.1.2.2 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 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
UX003-CL301	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotenzials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf den im Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Es handelt sich bei der UX003-CL301 um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, verblindete, Single-Crossover-Phase 3-Studie. Die Randomisierung in der Studie UX003-CL301 wurde adäquat durchgeführt. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Dienstleister (Bioclinica) entwickelt. Die Randomisierung und Verblindung wurden mittels *Interactive Web Response System (IWRS)* durchgeführt. Die Gruppenzuteilung war dadurch für den Patienten (und ggf. dessen Eltern/Pflegende/Betreuer) und die behandelnden Personen (d.h. Prüffärzte, Endpunkterheber und das gesamte Personal des Sponsors) bis zur Behandlungswoche 48 kodiert und verblindet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen zur Wirksamkeit im SAP prospektiv festgelegt waren. Sonstige Aspekte lagen nicht vor. In der Zusammenschau kann festgestellt werden, dass das Verzerrungspotential der Studie UX003-CL301 als niedrig einzustufen ist.

#### 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Vestronidase alfa

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	UX003-CL301
<b>Mortalität</b>	-	-	-
<b>Morbidität</b>	uGAG-Reduktion	Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat	X <sup>A</sup>
	Multidimensionale klinische Symptomatik	kombinierter Endpunkt MDRI (bestehend aus den 6 Domänen: 6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2 Feinmotorik, BOT-2 Grobmotorik)	X
	Gehstrecke	2MWT/6MWT	X
	Motorische Fähigkeiten	BOT-2 Feinmotorik, BOT-2 Grobmotorik	X
	Schultergelenksbeweglichkeit	Veränderung der Schultergelenksflexion mittels Goniometrie	X
	Respiratorische Funktion	MVV, FVC	X
	Sehschärfe	Snellen-Sehtafeltest	X
	Fatigue	PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale	X
	Wachstum	Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Körpergewicht) im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung	X <sup>E</sup>
	Selbstversorgung und Mobilität	MPS HAQ	X <sup>E</sup>
	Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen	PROMIS HAQ	X <sup>E</sup>
	Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern	CHAQ	X <sup>E</sup>
	Treppensteigen	3MSCT	X <sup>E</sup>
	Gesamteindruck	CGI, P-CGI	X <sup>E</sup>
<b>Lebensqualität</b>	-	-	-
<b>Nebenwirkungen</b>	Inzidenz von unerwünschten Ereignissen	TEAEs, severe TEAEs, treatment related TEAEs, treatment related severe TEAEs	X
	Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen	IAR, ADA	X
X: Endpunkt wurde erhoben X <sup>A</sup> : Primärer Endpunkt X <sup>E</sup> : Explorativer Endpunkt			

#### 4.3.1.3.1 uGAG-Reduktion – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung der uGAG-Reduktion – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	<p>Der primäre Endpunkt der Studie UX003-CL301 war die Reduktion der Ausscheidung von Glykosaminoglykanen (GAGs) über den Urin (uGAG, urinaire Glykosaminoglykane). Die Ausscheidung der GAGs Dermatan-sulfat (DS) im Urin wurde mittels Flüssigchromatographie mit Tandem - Massenspektrometrie (LC-MS/MS, liquid chromatography mass spectrometry) gemessen. Bei dieser Methode werden zunächst die intakten GAGs mit Methanol behandelt, um so Uron/Iduronsäure-N-Acetylhexosamindimere oder Iduronsäure-N-Sulfoglucosamindimere herzustellen. Diese werden mittels UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) aufgetrennt und anschließend mit der Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) unter Verwendung der Elektrospray-Ionisierung (ESI) analysiert. Die Messungen der uGAG-Konzentration wurden in dem Zentrallabor „Greenwood Genetic Center“ in den USA durchgeführt.</p> <p>Urinproben wurden vom ersten Morgenurin gesammelt, um eine adäquate uGAG-Konzentration im Urin sicherzustellen. Die Urinproben wurden zentrifugiert und etikettiert, um Verwechslungen mit anderen Urinproben zu verhindern. Den Patienten und/oder deren Eltern/Pflegenden/Betreuern wurden Urinbecher gegeben, um zu Hause oder im Hotel Proben vom ersten Morgenurin zu sammeln. Die Urinbecher wurden vorher mit der Patientenidentifikationsnummer versehen. Um das Sammeln der Urinproben zu erleichtern wurden entsprechende Aufsätze für die Toilette zur Verfügung gestellt. Das Verwenden der Toilettenaufsätze lag im Ermessen der Patienten oder deren Eltern/Pflegenden/Betreuern. Urinproben, die außerhalb des Untersuchungszentrums gesammelt wurden, wurden sofort im Kühlschrank gekühlt und in einem blauen Kühlbeutel mit einem silbernen kühlenden Gelkissen, das vom Labor zur Verfügung gestellt wurde, zum Untersuchungszentrum gebracht. Zur Ankunft im Untersuchungszentrum wurde sichergestellt, dass die Uhrzeit, zu der die Urinprobe gesammelt worden war, auf dem Deckel des Urinbeckers notiert war.</p> <p>Urinproben wurden einmal während der Screening-Periode (30 Tage vor dem Beobachtungszeitpunkt Baseline) und an zwei unterschiedlichen Tagen während der Baseline (Woche 0) gesammelt. Während der Behandlung mit Vestronidase alfa wurde die uGAG-Konzentration zu jedem Beobachtungszeitpunkt gemessen. Im Fall eines frühzeitigen Ausscheidens aus der Studie wurde die letzte uGAG-Konzentration innerhalb von zwei Wochen nach der letzten Dosis von Vestronidase alfa gemessen. Die uGAG-Konzentration wurde jeweils zur Kreatininkonzentration im Urin normalisiert, indem die gemessene Menge uGAG durch die gemessene Menge Kreatinin dividiert wurde (g uGAG/g Kreatinin). Zur Berechnung in der Einheit Gramm wurde die Umrechnung 1 mol Kreatinin = 113,12 g Kreatinin verwendet.</p> <p>Die uGAG-Baseline wurde als der Richtwert aller Messungen definiert, die vor oder am Tag der ersten Behandlung mit Vestronidase alfa gemacht wurden. Die mittleren Veränderungen relativ zur Baseline vor dem Crossover wurden in Form deskriptiver Statistiken über die Patienten hinweg beschrieben. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung von der Baseline bis 24 Wochen nach Beginn der Behandlung mit der GEE-Methode statistisch getestet. Das GEE-Modell für Veränderungen relativ zur Baseline umfasst die Baseline und Beobachtungszeitpunkt als kategoriale Variable. Die Kovarianzstruktur innerhalb von den Patienten wurde als austauschbar angenommen. Außerdem wurden die prozentualen Veränderungen der uGAG-Ausscheidung relativ zum Beobachtungszeitpunkt Woche 0 unter Placebo-Behandlung und Vestronidase alfa-Behandlung mittels GEE-Methode statistisch miteinander verglichen.</p> <p>Es wurde jeweils die Nullhypothese getestet, dass es keine Veränderung in der mittleren prozentualen uGAG-Ausscheidung geben würde. Für den verblindeten Zeitraum bis Woche 24 wurde die statistische Signifikanz mittels eines einseitigen Tests mit einer <math>\alpha</math>-Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 % bestimmt. Außerdem wurden die absolute und die prozentuale</p>

Studie	Operationalisierung
	Veränderung zur Baseline, die Zunahme in der uGAG-Ausscheidung über der Normgrenze (x-fache Zunahme über ULN) und die Anzahl der Responder für jeden Beobachtungszeitpunkt ermittelt. Responder waren alle Patienten mit einem Rückgang in der uGAG-Ausscheidung von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline. Die x-fache Zunahme über ULN wurde als das Verhältnis des gemessenen uGAG-Wertes zum uGAG-Normgrenzwert definiert. Wenn das Verhältnis kleiner als 1 war, wurde es auf 1 festgesetzt.

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die uGAG-Reduktion in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit einer 0-24-wöchigen Placebo-kontrollierten Phase. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ausscheidung des urinären GAGs auf Basis der in Tabelle 4-20 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Bei der gemessenen uGAG-Konzentration handelt es sich zudem um einen objektiv ermittelten Laborparameter. Alle Hauptanalysen wurden prospektiv im statistischen Analyseplan festgelegt. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Die Analysen umfassten alle Patienten der ITT-Population. Die Messung der uGAG-Konzentration erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt uGAG-Reduktion wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt uGAG-Reduktion für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der uGAG-Ausscheidung relativ zum Wert zum Zeitpunkt der Randomisierung unter Placebo- und Vestronidase alfa-Behandlung gemessen via LC-MS/MS DS in g uGAG/g Kreatinin aus RCT mit Vestronidase alfa

Behandlungswoche	Placebobehandlung	Vestronidase alfa-Behandlung
<b>Woche 2</b>		
n	9	11
Mittelwert (SD)	-1,04 (11,891)	-55,15 (9,250)
Median	-0,73	-54,42
Min; Max	-25,5; 12,2	-70,7; -35,5
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	-0,91 (3,719)	-55,23 (2,672)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-54,32 (5,343)
95%-KI		-64,79; -43,85
p-Wert		<0,0001
<b>Woche 4</b>		
n	9	12
Mittelwert (SD)	-2,06 (13,068)	-68,81 (8,820)
Median	-3,87	-67,25
Min; Max	-23,2; 25,2	-82,6; -57,8
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	-1,93 (4,025)	-68,77 (2,479)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-66,84 (5,317)
95%-KI		-77,27; -56,42
p-Wert		<0,0001
<b>Woche 6</b>		
n	7	12
Mittelwert (SD)	-7,81 (16,782)	-64,54 (7,225)
Median	-0,77	-65,09
Min; Max	-35,4; 10,6	-77,4; -54,1
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	-7,61 (5,978)	-64,50 (2,039)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-56,89 (6,410)
95%-KI		-69,46; -44,33
p-Wert		<0,0001
<b>Woche 8</b>		
n	9	11
Mittelwert (SD)	-3,86 (12,951)	-69,08 (6,254)
Median	-4,61	-67,95
Min; Max	-21,0; 17,3	-77,8; -58,2
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	-3,73 (4,066)	-68,93 (1,901)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-65,21 (4,820)
95%-KI		-74,66; -55,76
p-Wert		<0,0001

Behandlungswoche	Placebobehandlung	Vestronidase alfa-Behandlung
<b>Woche 10</b>		
n	6	12
Mittelwert (SD)	3,70 (14,029)	-66,99 (6,203)
Median	-1,28	-66,44
Min; Max	-8,6; 30,0	-76,6; -55,5
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	3,83 (5,051)	-66,95 (1,748)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-70,78 (4,777)
95%-KI		-80,14; -61,42
p-Wert		<0,0001
<b>Woche 12</b>		
n	6	12
Mittelwert (SD)	2,62 (16,269)	-62,44 (9,415)
Median	2,91	-62,54
Min; Max	-19,8; 27,8	-76,6; -50,7
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	2,75 (6,237)	-62,40 (2,605)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-65,16 (7,657)
95%-KI		-80,16; -50,15
p-Wert		<0,0001
<b>Woche 14</b>		
n	6	12
Mittelwert (SD)	1,46 (8,346)	-69,50 (8,061)
Median	0,08	-68,92
Min; Max	-8,7; 11,3	-82,0; -51,7
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	1,59 (2,957)	-69,47 (2,297)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-71,05 (4,032)
95%-KI		-78,96; -63,15
p-Wert		<0,0001
<b>Woche 16</b>		
n	6	12
Mittelwert (SD)	-4,14 (13,248)	-68,37 (8,129)
Median	-1,53	-68,99
Min; Max	-26,1; 11,1	-78,4; -52,9
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	-4,00 (5,092)	-68,34 (2,185)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-64,33 (5,628)
95%-KI		-75,36; -53,30
p-Wert		<0,0001
<b>Woche 18</b>		
n	3	12
Mittelwert (SD)	4,09 (2,788)	-66,39 (6,706)
Median	2,83	-68,58
Min; Max	2,2; 7,3	-74,1; -51,5
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	4,37 (1,484)	-66,35 (1,914)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-70,72 (2,177)
95%-KI		-74,98; -66,45

Behandlungswoche	Placebobehandlung	Vestronidase alfa-Behandlung
p-Wert		<0,0001
<b>Woche 20</b>		
n	3	12
Mittelwert (SD)	-13,50 (33,068)	-66,77 (8,711)
Median	3,21	-68,90
Min; Max	-51,6; 7,9	-78,4; -48,1
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	-13,23 (15,478)	-66,73 (2,519)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-53,51 (15,881)
95%-KI		-84,63; -22,38
p-Wert		0,0008
<b>Woche 22</b>		
n	3	12
Mittelwert (SD)	-13,49 (27,276)	-69,33 (8,515)
Median	-9,07	-70,93
Min; Max	-42,7; 11,3	-81,3; -55,7
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	-13,22 (12,885)	-69,29 (2,360)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-56,07 (13,796)
95%-KI		-83,11; -29,03
p-Wert		<0,0001
<b>Woche 24</b>		
n	3	11
Mittelwert (SD)	-5,15 (15,246)	-65,08 (7,956)
Median	-2,25	-63,16
Min; Max	-21,6; 8,4	-78,1; -52,2
<b>GEE-Modell</b>		
LS Mittelwert (SE)	-4,88 (6,915)	-65,01 (2,173)
LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo (SE)		-60,13 (7,046)
95%-KI		-73,94; -46,32
p-Wert		<0,0001
<b>Woche 26</b>		
n	0	9
Mittelwert (SD)		-70,35 (4,943)
Median		-69,43
Min; Max		-79,4; -63,5
<b>Woche 28</b>		
n	0	9
Mittelwert (SD)		-70,05 (5,353)
Median		-71,44
Min; Max		-76,5; -61,3
<b>Woche 30</b>		
n	0	9
Mittelwert (SD)		-72,21 (6,185)
Median		-70,34
Min; Max		-80,7; -63,4
<b>Woche 32</b>		
n	0	9
Mittelwert (SD)		-71,65 (7,708)
Median		-71,82
Min; Max		-84,1; -59,3

Behandlungswoche	Placebobehandlung	Vestronidase alfa-Behandlung
<b>Woche 34</b>		
n	0	6
Mittelwert (SD)		-65,67 (6,554)
Median		-64,12
Min; Max		-74,8; -59,1
<b>Woche 36</b>		
n	0	6
Mittelwert (SD)		-71,90 (2,940)
Median		-70,95
Min; Max		-75,5; -68,4
<b>Woche 38</b>		
n	0	6
Mittelwert (SD)		-69,98 (4,184)
Median		-70,37
Min; Max		-75,3; -63,7
<b>Woche 40</b>		
n	0	5
Mittelwert (SD)		-70,51 (4,396)
Median		-70,39
Min; Max		-74,9; -65,1
<b>Woche 42</b>		
n	0	3
Mittelwert (SD)		-71,29 (6,251)
Median		-69,48
Min; Max		-78,3; -66,2
<b>Woche 44</b>		
n	0	3
Mittelwert (SD)		-67,58 (7,043)
Median		-64,68
Min; Max		-75,6; -62,5
<b>Woche 46</b>		
n	0	3
Mittelwert (SD)		-68,50 (4,393)
Median		-69,37
Min; Max		-72,4; -63,7
<b>Woche 48</b>		
n	0	3
Mittelwert (SD)		-68,85 (8,765)
Median		-73,41
Min; Max		-74,4; -58,7

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Veränderung der uGAG-Ausscheidung während der Behandlung mit Vestronidase alfa relativ zur Baseline gemessen via LC-MS/MS DS aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter uGAG	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	175,164 (46,7454)	116,42; 271,69	169,478			
x-fache Zunahme über ULN	12	27,486 (7,7441)	20,11; 44,76	24,657			

Parameter uGAG	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Woche 2</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	11	166,390 (37,2468)	116,42; 136,77	167,435			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	11	-89,930 (25,4732)	-138,53; -53,23	-84,576			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	11	-54,24 (10,074)	-71,3; -35,5	-52,96	-54,30 (2,813)	-59,81; -48,79	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	11	27,486 (7,7411)	20,11; 44,76	24,657			
<b>Woche 4</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	175,164 (46,7454)	116,42; 271,69	169,478			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	-119,046 (33,6344)	-183,49; -66,09	-109,290			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	12	-68,20 (9,586)	-82,6; -54,4	-66,62	-68,20 (2,642)	-73,37; -63,02	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	12	11,777 (3,3334)	7,54;17,60	10,874			
<b>Woche 6</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	175,164 (46,7454)	116,42; 271,69	169,478			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	-111,513 (30,0248)	-154,56; -67,30	-107,258			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	12	-63,86 (7,873)	-78,9; -54,1	-63,97	-63,86 (2,169)	-68,11; -59,61	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	12	10,219 (3,9258)	4,67; 19,72	8,864			
<b>Woche 8</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	11	180,505 (45,0244)	128,23; 271,69	171,520			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	11	-122,632 (28,9271)	-181,65; -92,74	-116,035			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	11	-68,49 (7,025)	-79,1; -56,4	-66,86	-68,15 (1,972)	-72,01; -64,28	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	11	9,141 (3,2773)	4,64; 14,83	8,877			
<b>Woche 10</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	175,164 (46,7454)	116,42; 271,69	169,478			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	-116,014 (31,9666)	-183,23; -78,23	-110,250			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	12	-66,42 (6,744)	-78,2; -52,1	-66,32	-66,42 (1,856)	-70,06; -62,79	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	12	9,535 (3,3809)	4,82; 14,57	8,743			
<b>Woche 12</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	175,164 (46,7454)	116,42; 271,69	169,478			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	-108,563 (36,1415)	-196,41; -62,52	-112,074			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	12	-61,70 (10,151)	-78,2; -47,8	-60,64	-61,70 (2,819)	-67,22; -56,17	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	12	10,710 (3,7236)	4,82; 17,83	10,999			
<b>Woche 14</b>							

Parameter uGAG	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	175,164 (46,7454)	116,42; 271,69	169,478			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	-119,757 (32,8105)	-187,25; -76,43	-113,873			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	12	-68,83 (8,963)	-83,2; -49,7	-68,47	-68,83 (2,459)	-73,65; -64,01	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	12	8,742 (3,2538)	3,71; 13,91	7,635			
<b>Woche 16</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	175,164 (46,7454)	116,42; 271,69	169,478			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	-119,984 (40,4835)	-202,33; -68,55	-110,329			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	12	-67,85 (8,462)	-78,2; -52,1	-68,63	-67,85 (2,371)	-72,50; -63,20	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	12	8,764 (2,1123)	5,85; 11,86	8,228			
<b>Woche 18</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	175,164 (46,7454)	116,42; 271,69	169,478			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	-114,504 (29,6283)	-175,18; -77,14	-111,848			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	12	-65,83 (7,030)	-74,7; -51,5	-65,75	-65,83 (1,920)	-69,59; -62,06	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	12	9,698 (3,4161)	5,80; 15,90	9,155			
<b>Woche 20</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	175,164 (46,7454)	116,42; 271,69	169,478			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	-114,504 (29,6283)	-164,69; -68,90	-107,568			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	12	-65,83 (7,030)	-79,9; -48,1	-67,70	-66,16 (2,489)	-71,04; -61,28	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	12	9,815 (4,8798)	4,45;23,21	9,009			
<b>Woche 22</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	175,164 (46,7454)	116,42; 271,69	169,478			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	12	-113,914 (25,4884)	-203,92; -68,41	-109,335			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	12	-66,16 (9,175)	-68,61; 2,683	-70,79	-68,61 (2,683)	-73,87; -63,36	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	12	8,856 (2,9147)	5,00; 13,09	8,037			
<b>Woche 24</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	11	178,227 (47,7477)	116,42; 271,69	171,520			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	11	-116,764 (43,8425)	-212,26; -65,39	-105,570			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	11	-64,36 (8,468)	-78,1; -50,2	-61,66	-64,82 (2,468)	-69,66; -59,98	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	11	9,953 (1,6881)	7,40; 13,26	9,466			
<b>Woche 26</b>							

Parameter uGAG	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	9	179,698 (49,9019)	128,23; 271,69	167,435			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	9	-126,416 (37,7728)	-195,54; -86,99	-109,175			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	9	-70,20 (5,538)	-80,8; -63,5	-68,16			
x-fache Zunahme über ULN	9	8,693 (2,4126)	4,25; 12,55	7,946			
<b>Woche 28</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	9	179,698 (49,9019)	128,23; 271,69	167,435			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	9	-125,957 (38,5558)	-202,89; -79,49	-115,965			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	9	-69,91 (5,943)	-78,1; -60,0	-70,22			
x-fache Zunahme über ULN	9	8,703 (2,1444)	4,86; 11,62	8,798			
<b>Woche 30</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	9	179,698 (49,9019)	128,23; 271,69	167,435			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	9	-130,395 (42,0023)	-211,17; -82,21	-113,765			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	9	-72,05 (6,649)	-82,0; -63,4	-70,80			
x-fache Zunahme über ULN	9	8,034 (2,0365)	3,98; 10,86	8,188			
<b>Woche 32</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	9	179,698 (49,9019)	128,23; 271,69	167,435			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	9	-129,279 (42,2727)	-208,49; -76,83	-113,315			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	9	-71,47 (8,262)	-84,4; -59,3	-71,55			
x-fache Zunahme über ULN	9	8,155 (2,3335)	4,56; 11,10	9,117			
<b>Woche 34</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	6	192,201 (54,1444)	129,62; 271,69	182,633			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	6	-126,239 (45,4453)	-203,23; -77,15	-116,226			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	6	-64,84 (7,343)	-74,8; -56,0	-63,20			
x-fache Zunahme über ULN	6	10,547 (2,6861)	6,82; 14,14	10,262			
<b>Woche 36</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	6	132,201 (54,1444)	129,62; 271,69	182,633			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	6	-137,774 (42,2252)	-194,48; -90,89	-128,938			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	6	-71,2 (3,335)	-75,2; -66,0	-70,95			
x-fache Zunahme über ULN	6	8,760 (2,4486)	6,32; 12,72	8,503			
<b>Woche 38</b>							

Parameter uGAG	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	6	192,201 (54,1444)	129,62; 271,69	182,633			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	6	-134,784 (45,9965)	-204,61; -87,46	-121,606			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	6	-69,28 (4,941)	-75,3; -60,9	-69,79			
x-fache Zunahme über ULN	6	9,223 (2,0050)	7,19; 11,30	9,257			
<b>Woche 40</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	5	204,718 (49,8940)	149,87; 271,69	197,832			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	5	-142,694 (37,6836)	-203,29; -112,27	-130,452			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	5	-69,72 (4,852)	-74,9; -64,8	-68,13			
x-fache Zunahme über ULN	5	9,770 (2,8661)	6,19; 13,74	9,216			
<b>Woche 42</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	3	183,723 (76,8473)	129,62; 271,69	149,870			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	3	-133,930 (68,2772)	-212,60; -90,06	-99,140			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	3	-71,29 (6,251)	-78,3; -66,2	-69,48			
x-fache Zunahme über ULN	3	8,308 (1,4518)	6,83; 9,73	8,357			
<b>Woche 44</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	3	183,723 (76,8473)	129,62; 271,69	149,870			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	3	-123,333 (48,1818)	-175,74; -80,95	-113,320			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	3	-67,58 (7,043)	-75,6; -62,5	-64,68			
x-fache Zunahme über ULN	3	10,078 (5,1028)	6,02; 15,81	8,406			
<b>Woche 46</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	3	183,723 (76,8473)	129,62; 271,69	149,870			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	3	-126,523 (55,1739)	-188,46; -82,62	-180,500			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	3	-68,50 (4,393)	-72,4; -63,7	-69,37			
x-fache Zunahme über ULN	3	9,769 (4,0413)	6,82; 14,37	8,117			
<b>Woche 48</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	3	183,723 (76,8473)	129,62; 271,69	149,870			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	3	-129,030 (63,4917)	-199,45; -76,15	-111,500			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	3	-68,85 (8,765)	-74,4; -58,7	-73,41			
x-fache Zunahme über ULN	3	9,344 (3,0792)	6,32; 12,48	9,235			

Tabelle 4-23: Anzahl und Anteil der Responder (Patienten mit prozentualer Reduktion der uGAG-Ausscheidung relativ zur Baseline  $\geq 50$  % gemessen via LC-MS/MS DS) während der Behandlung mit Vestronidase alfa pro Beobachtungszeitpunkt aus RCT

Parameter Responder	n	Anzahl Responder	Anzahl Non-Responder	Anteil Responder (%)	Anteil Non-Responder (%)
Woche 2	11	8	3	72,7	27,3
Woche 4	12	12	0	100,0	0,0
Woche 6	12	12	0	100,0	0,0
Woche 8	11	11	0	100,0	0,0
Woche 10	12	12	0	100,0	0,0
Woche 12	12	11	1	91,7	8,3
Woche 14	12	11	1	91,7	8,3
Woche 16	12	12	0	100,0	0,0
Woche 18	12	12	0	100,0	0,0
Woche 20	12	11	1	91,7	8,3
Woche 22	12	12	0	100,0	0,0
Woche 24	11	11	0	100,0	0,0
Woche 26	9	9	0	100,0	0,0
Woche 28	9	9	0	100,0	0,0
Woche 30	9	9	0	100,0	0,0
Woche 32	9	9	0	100,0	0,0
Woche 34	6	6	0	100,0	0,0
Woche 36	6	6	0	100,0	0,0
Woche 38	6	6	0	100,0	0,0
Woche 40	5	5	0	100,0	0,0
Woche 42	3	3	0	100,0	0,0
Woche 44	3	3	0	100,0	0,0
Woche 46	3	3	0	100,0	0,0
Woche 48	3	3	0	100,0	0,0

### Ergebnisbeschreibung

Die prozentualen Veränderungen der uGAG-Ausscheidung relativ zum Beobachtungszeitpunkt Woche 0 wurden in einer Parallelgruppenanalyse zwischen Placebo- und Vestronidase alfa-Behandlung statistisch miteinander verglichen. Wie in Abbildung 4-3 dargestellt, gab es zwischen Placebo- und Vestronidase alfa-Behandlung bereits nach zwei Wochen Behandlung einen signifikanten Unterschied. Dabei war die mittels GEE-Modell geschätzte prozentuale Reduktion der uGAG-Ausscheidung unter Vestronidase alfa im Mittel um 54,3 % größer als unter Placebo (LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo = -54,3 %,  $SE = 5,3$  %,  $p\text{-Wert} = <0,0001$ ). Auch im weiteren Behandlungsverlauf bis Woche 24 zeigte sich unter Vestronidase alfa zu allen Beobachtungszeitpunkten eine signifikant größere Reduktion der uGAG-Ausscheidung als unter Placebo (alle  $p\text{-Werte} \leq 0,0008$ , siehe auch Tabelle 4-21).

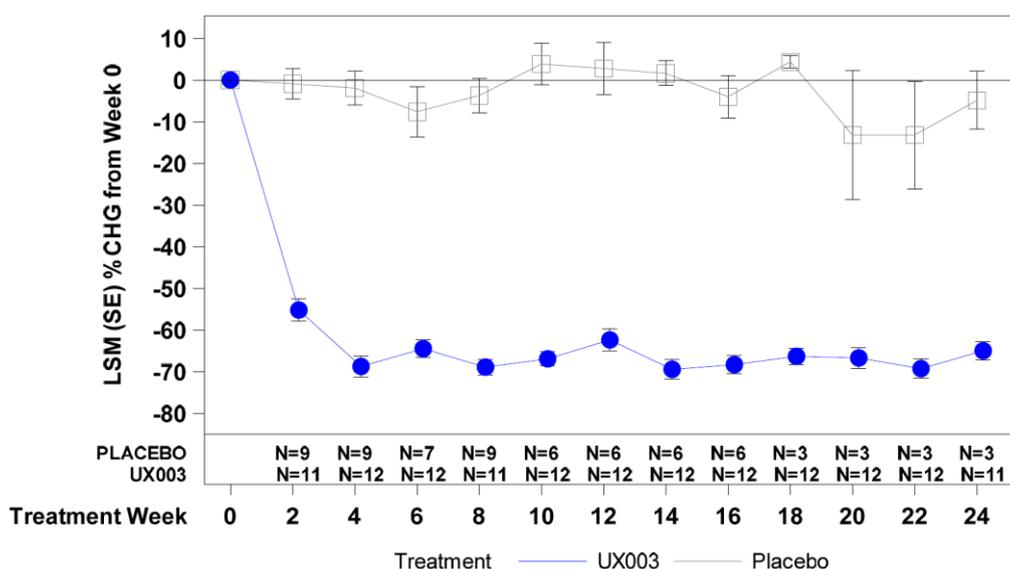


Abbildung 4-3: LS Mittelwerte und Standardfehler der prozentualen Reduktion der uGAG-Ausscheidung relativ zum Beobachtungszeitpunkt Woche 0 bis Woche 24 der Behandlung mit Placebo oder Vestronidase alfa (UX003) gemessen via LC-MS/MS DS.

Die Analyse der prozentualen Veränderung der uGAG-Ausscheidung relativ zur Baseline bestätigte die Ergebnisse der Parallelgruppenanalyse. Wie in Abbildung 4-4 dargestellt, nahm die uGAG-Ausscheidung im Mittel nach Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa rapide ab und war über den gesamten Behandlungszeitraum bis zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 im Vergleich zur Baseline um mehr als 50 % herabgesetzt. Bereits zum Beobachtungszeitpunkt Woche 2 war die uGAG-Ausscheidung im Mittel prozentual im Vergleich zur Baseline signifikant reduziert (LS Mittelwert = -54,30 %,  $SE = 2,81$  %,  $p\text{-Wert} < 0,0001$ ). Eine signifikante prozentuale Reduktion der uGAG-Ausscheidung relativ zur Baseline war auch zu allen weiteren Beobachtungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa bis Woche 24 zu verzeichnen (alle  $p\text{-Werte} < 0,0001$ , siehe auch Tabelle 4-22).

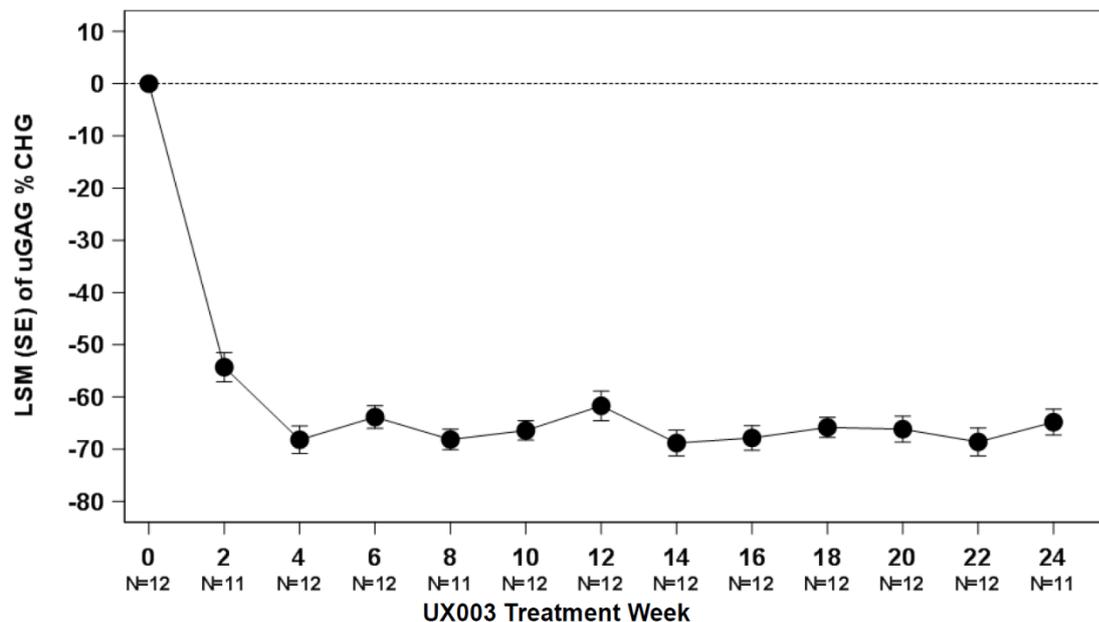


Abbildung 4-4: LS Mittelwerte und Standardfehler der prozentualen Reduktion der uGAG-Ausscheidung relativ zur Baseline bis Woche 24 der Behandlung mit Vestronidase alfa gemessen via LC-MS/MS DS.

Die uGAG-Ausscheidung gemessen via LC-MS/MS DS war zum Beobachtungszeitpunkt Baseline im Vergleich zum Normgrenzwert um das 20- bis 45-fache erhöht (x-fache Zunahme über ULN,  $M = 27,5$ ,  $SD = \pm 7,7$ ,  $\min = 20,1$ ,  $\max = 44,8$ ). Nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa waren die Werte nur noch um das 7- bis 13-fache erhöht (x-fache Zunahme über ULN,  $M = 10,0$ ,  $SD = \pm 1,7$ ,  $\min = 7,4$ ,  $\max = 13,3$ ). Die Reduktion der x-fachen Zunahme über ULN blieb auch bis Woche 48 der Behandlung stabil (siehe Tabelle 4-22).

Bis Woche 48 der Behandlung mit Vestronidase alfa war die Mehrheit der Patienten Responder ( $\min = 72,7\%$ ,  $\max = 100,0\%$ ) (siehe Tabelle 4-23). Bereits in Woche 2 zeigten 72,7 % der Patienten relativ zur Baseline eine Reduktion der uGAG-Ausscheidung von 50 % oder mehr. Ab Woche 4 der Behandlung mit Vestronidase alfa waren bis Woche 48 sogar 91,7 bis 100 % der Patienten Responder.

Insgesamt 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. Die gemessenen uGAG-Werte waren unter der Behandlung im Vergleich zum Normgrenzwert deutlich weniger erhöht. Zudem war bereits frühzeitig nach Beginn der Behandlung die Mehrheit der Patienten und später sogar alle Patienten Responder, sodass die biologische Wirksamkeit von Vestronidase alfa als nachgewiesen angesehen wird.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.2 Multidimensionale klinische Symptomatik – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung der multidimensionalen klinischen Symptomatik

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	<p>Die multidimensionale klinische Symptomatik wurde mithilfe des kombinierten Endpunktes <i>Multi-domain Responder Index</i> (MDRI) erfasst. Der MDRI wurde konzipiert, um den Gesamtnutzen der Behandlung über mehrere Domänen hinweg zu quantifizieren. Zunächst wurden die folgenden sechs Domänen in den MDRI eingeschlossen: Gehstrecke (Sechs-Minuten-Gehstrecke, 6MWT), respiratorische Funktion (forcierte (expiratorische) Vitalkapazität, FVC), Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, Feinmotorik und Grobmotorik (<i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition</i>, BOT-2). Nach Absprache mit der <i>U.S. Food and Drug Administration</i> (FDA) wurde eine aus sieben Domänen bestehende Version, die zusätzlich den Endpunkt Fatigue einschließt, zunächst nicht ins Studienprotokoll sowie den statistischen Analyseplan aufgenommen. Für diese Version des MDRI wurden dennoch <i>post hoc</i> Analysen durchgeführt.</p> <p>Für jede Domäne wurde zunächst auf Basis publizierter Daten zu ähnlichen oder anderen Erkrankungen der kleinste relevante Unterschied (<i>Minimal Important Difference</i>, MID) definiert. Zur Berechnung des MDRI wurde dann die klinische Relevanz der Veränderungen über die Zeit für jede Domäne auf der Basis des jeweiligen MID bewertet. Durch eine vorherige Transformation der Werte für jede einzelne Domäne mittels Anwendung von Response-Kriterien konnten die Daten über die verschiedenen Endpunkte hinweg gebündelt und sinnvoll interpretiert werden.</p> <p>Folgende Parameter wurden pro Domäne gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gehstrecke:</b> Die gesamte gelaufene Strecke im Test Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWT) in Metern am jeweiligen Testtag wurde für jeden Beobachtungszeitpunkt mit der gesamten gelaufenen Strecke im 6MWT zur Baseline verglichen.</li> <li>• <b>Respiratorische Funktion:</b> Die forcierte Vitalkapazität (FVC) wurde anhand normativer Daten (27-29) in Prozent-vorhergesagt-Werte umgerechnet und für jeden Beobachtungszeitpunkt mit der FVC zur Baseline verglichen.</li> <li>• <b>Schultergelenksbeweglichkeit:</b> Die maximale passive Schultergelenksflexion in Grad wurde für jede Körperseite mittels Goniometer bestimmt und für jeden Beobachtungszeitpunkt mit der maximal passiven Schultergelenksflexion zur Baseline verglichen.</li> </ul>

- **Sehschärfe:** Die Sehschärfe wurde mittels standardisierter Sehtafeln für beide Augen separat bestimmt. Die Veränderung der Anzahl der Linien auf der jeweiligen standardisierten Sehtafel wurde für jeden Beobachtungszeitpunkt mit dem Wert zur Baseline verglichen.
- **Feinmotorik:** Die Punktzahlen der feinmotorischen Tests des BOT-2 für feinmotorische Genauigkeit und Handgeschicklichkeit wurden für jeden Beobachtungszeitpunkt mit den jeweiligen Werten zur feinmotorische Genauigkeit und Handgeschicklichkeit zur Baseline verglichen.
- **Grobmotorik:** Die Punktzahlen der grobmotorischen Tests des BOT-2 für Gleichgewicht und Laufgeschwindigkeit und Agilität wurden für jeden Beobachtungszeitpunkt mit den jeweiligen Werten zur für Gleichgewicht und Laufgeschwindigkeit und Agilität zur Baseline verglichen.
- **Fatigue:** Der Gesamtwert der multidimensionalen Fatigue-Skala des *Pediatric Quality of Life Inventory*<sup>TM</sup> (PedsQL) wurde für jeden Beobachtungszeitpunkt mit dem Wert des PedsQL zur Baseline verglichen.

Die MIDs und die klinische Relevanz der Veränderungen der einzelnen Domänen wurden wie folgt definiert:

- **6MWT:** Der 6MWT wurde in allen pivotalen klinischen Studien zu MPS-Erkrankungen als Endpunkt definiert und war zudem die Grundlage für die Zulassung von vier ERTs (19-22, 111). Für diese Studien zu MPS-ERTs wurden jedoch keine MIDs für diesen Endpunkt etabliert. Eine Verlängerung der Gehstrecke in diesem Test um ca. 10 % hat jedoch die Zulassung von ERTs für MPS-Erkrankungen unterstützt. Dabei lag die Differenz zwischen Placebo und ERT in den klinischen Studien zu MPS zwischen 22,5 und 38,1 m. MIDs dieser Größenordnung wurden bereits in klinischen Studien zu COPD (Redelmeier et al., 1997, Puhan et al., 2008), idiopathischer Lungenfibrose (41) und pulmonale Hypertonie (33) definiert. Für die Studie UX003-CL301 hat der pU zur Definition der MID die Ergebnisse der kürzlich positiv bewerteten MPS-ERT Elosulfase alfa herangezogen und eine MID von 23 m definiert (82). Aufgrund der Seltenheit von MPS VII wurde für die Studie hinsichtlich der Gehstrecke jedoch kein Einschlusskriterium festgelegt, sodass eine Verlängerung der Gehstrecke um 23 m für Patienten, die zu Beginn der Studie bereits viel größere Distanzen zurücklegen konnten, relativ gering erscheinen würde. Deshalb wurde als weiteres MID-Kriterium eine minimale Veränderung im 6MWT von 10 % im Vergleich zur Baseline definiert. Die Veränderung galt nur als klinisch relevant, wenn beide MID-Kriterien erfüllt waren.
- **FVC:** Ein robuster klinischer Effekt von ERT auf FVC wurde für Aldurazyme® bei Patienten mit MPS I beobachtet. Dabei lag der Unterschied zwischen Placebo und ERT bei 5,6 %. Im Vergleich zur Baseline wurde unter ERT eine durchschnittliche Verbesserung von 10,1 % beobachtet (20). In der pivotalen klinischen Studie für Elaprase wurde zwischen Placebo und ERT eine Differenz von 2,7 % festgestellt (21). In Studien zu asymptomatischer COPD wurden Verbesserungen der FVC zwischen 4 und 9,6 % berichtet (58, 59). Auf der Basis dieser Ergebnisse definierte der pU eine absolute Veränderung der FVC von 5 % als MID. Da die Akkumulation von GAGs bei MPS VII auch Fehlbildungen des Skeletts und Kleinwuchs und eine dadurch entstehende schwere Atembehinderung zur Folge haben kann, wurde eine starke Heterogenität der Patienten bezüglich der Lungenfunktion zur Baseline erwartet. Aus diesem Grund wurde als alternative MID eine Veränderung der FVC von 10 % relativ zur Baseline definiert. Die Veränderung galt als klinisch relevant, wenn mindestens eines der beiden MID-Kriterien erfüllt war.
- **Schultergelenksbeweglichkeit:** Die MID wurde auf der Basis klinischer Ergebnisse zu MPS I, II und VI definiert (19, 20, 22). In der davon größten Studie mit 45 MPS I-Patienten wurde Veränderung der passiven Schultergelenksflexion von mehr als 20 Grad als MID definiert. Mit Anwendung dieser MID zeigten 95 % der Patienten eine Verbesserung oder gleichbleibende Symptomatik. Die mittlere Veränderung der passiven Schultergelenksflexion lag bei 17,4 Grad. Dabei wurden die größten Verbesserungen bei Patienten mit stärkeren Einschränkungen zur Baseline beobachtet (22). Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde für die Studie UX003-CL301 eine

Veränderung der passiven Schultergelenksflexion von 20 Grad als MID definiert. Eine Verbesserung der passiven Schultergelenksflexion galt als klinisch relevant, wenn sich die passive Schulterflexion auf einer Seite um mindestens eine MID verbesserte. Dabei durfte sich die passive Schultergelenksflexion auf der anderen Seite um maximal eine MID verschlechtern. Eine Verschlechterung der passiven Schultergelenksflexion galt als klinisch relevant, wenn sich die passive Schultergelenksflexion auf beiden Seiten jeweils um mehr als eine MID verschlechterte. Jede andere Veränderung wurde als klinisch nicht relevant eingestuft.

- **Sehschärfe:** Augenerkrankungen sind eine Charakteristik von MPS. Neben anderen Symptomen kann die Ansammlung von GAG im Augengewebe zu einer Trübung der Cornea führen, und dadurch zu signifikanten Problemen bei der Sehschärfe führen. Veränderungen der Sehschärfe werden typischerweise als definierte Anzahl an Linien auf einer standardisierten Sehtafel gemessen. In klinischen Studien zu altersbedingter Makuladegeneration und anderen Ursachen von choroidalen Neovaskularisationen wurde eine Veränderung von drei Linien auf einer standardisierten Sehtafel relativ zur Baseline als relevantes Ergebnis definiert (67). Andere Autoren haben eine Veränderung der Sehschärfe von mehr als zwei Linien als signifikant definiert (68, 69). Auf der Basis dieser Studien wurde die MID für die korrigierte Sehschärfe für die Studie UX003-CL301 als drei Linien definiert. Eine Verbesserung der Sehschärfe galt als klinisch relevant, wenn sich die korrigierte Sehschärfe auf beiden Augen jeweils um mindestens eine MID verbesserte. Eine Verschlechterung der Sehschärfe galt als klinisch relevant, wenn sich die korrigierte Sehschärfe auf beiden Augen jeweils um mehr als eine MID verschlechterte. Jede andere Veränderung wurde als klinisch nicht relevant eingestuft. Wenn die korrigierte Sehschärfe zur Baseline nicht bestimmt wurde, wurden Veränderungen anhand der unkorrigierten Sehschärfe gemessen. Wenn der Wert für die Veränderung zur Baseline für einen bestimmten Beobachtungszeitpunkt für ein Auge fehlte, wurde der fehlende Wert durch den für das andere Auge gemessenen Wert ersetzt. Wenn der Wert für die Veränderung zur Baseline für beide Augen fehlte, wurde der Wert für die Domäne als fehlend angesehen. Die Verbesserung um eine Zeile wurde definiert als -0,1 Veränderung auf der LogMAR Skala.
- **Feinmotorik und Grobmotorik (BOT-2):** Die in der Studie UX003-CL301 verwendeten MIDs basieren auf der psychometrischen Analyse des *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition* (BOT-2) einer Studie mit 100 taiwanesischen Kindern mit intellektueller Behinderung (47). In dieser Studie wurden Statistiken zur MID für Subtests und Gesamtwerte berichtet, die für die Studie UX003-CL301 als angemessen eingeschätzt wurden. Für den Bereich Feinmotorik wurde die berichtete MID für feinmotorische Genauigkeit von 0,72 sowie die MID für Handgeschicklichkeit von 1,47 verwendet. Für den Bereich Grobmotorik wurde die berichtete MID für Gleichgewicht von 0,57 sowie die MID für Laufgeschwindigkeit und Agilität von 0,59 verwendet. Eine Verbesserung der Fein- bzw. Grobmotorik galt als klinisch relevant, wenn sich der Wert eines Tests um mindestens eine MID verbesserte. Dabei durfte sich der Wert in dem anderen Test um maximal eine MID verschlechtern. Eine Verschlechterung der Fein- bzw. Grobmotorik galt als klinisch relevant, wenn sich die Werte beider Tests jeweils um mehr als eine MID verschlechterten. Jede andere Veränderung wurde als klinisch nicht relevant eingestuft.
- **Fatigue:** Veränderungen der Fatigue wurden anhand der multidimensionalen Fatigue-Skala des *Pediatric Quality of Life Inventory*<sup>TM</sup> (PedsQL) erfasst. Dieses Verfahren wurde bereits für zahlreiche pädiatrische Populationen angewendet, darunter auch Erkrankungen mit ähnlicher chronischer Beeinträchtigung wie bei MPS VII. Es gibt jedoch keine publizierten MIDs. In einer Interventionsstudie zu Krebs-Erkrankungen bei pädiatrischen Patienten wurde nach drei Monaten eine signifikante Veränderung des Fatigue-Gesamtwertes von 9,6 und nach einem Jahr von 9,2 berichtet (73). Da bei MPS VII-Patienten Fatigue ebenso beobachtet werden kann wie bei Patienten mit anderen chronischen Krankheiten einschließlich Krebs, wurde für die Studie UX003-CL301 eine Veränderung von 10 Punkten im Fatigue-Gesamtwert relativ zur Baseline als MID definiert und als klinisch relevant eingestuft.

Zur Berechnung des MDRI wurde zunächst jede klinisch relevante Verbesserung einer Domäne um eine MID oder mehr mit „+1“ bewertet. Jede klinisch relevante Verschlechterung um eine MID oder mehr wurde mit „-1“ bewertet. Jede Veränderung, die kleiner als eine MID war, wurde mit „0“ bewertet. Wenn ein Patient den Test einer Domäne zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt nicht durchführen konnte, wurde dieser fehlende Wert durch den Wert 0 ersetzt. Für jeden Beobachtungszeitpunkt wurde schließlich der MDRI berechnet, indem die jeweils resultierenden Werte über alle Domänen aufsummiert wurden. Somit entsprach der maximal mögliche MDRI-Wert der Anzahl der Domänen, die in die Berechnung eingeschlossen wurden (6 für die Version mit sechs Domänen, 7 für die Version mit sieben Domänen).

Die durchschnittliche Veränderung im MDRI von der vor der Behandlung gemessenen Baseline bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt im verblindeten Behandlungszeitraum bis Woche 24 wurde mittels t-Test gegen 0 (keine Veränderung) sowie mittels GEE-Methode getestet. Das verwendete GEE-Modell enthielt den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als kategoriale Variable. Die Kovarianzstruktur wurde als austauschbar angenommen.

Für die statistischen Analysen der Effekte in Woche 24 wurden außerdem fehlende MDRI-Werte zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 mit dem jeweiligen MDRI-Wert von Woche 32 ersetzt. Falls dieser Wert ebenfalls nicht verfügbar war, wurde der fehlende Wert von Woche 24 mit dem MDRI-Wert von Woche 16 ersetzt. Die Analysen der Effekte in Woche 24 wurden schließlich sowohl für die beobachteten Rohdaten als auch für die Daten mit imputierten (ersetzen) MDRI-Werten durchgeführt. Alle statistischen Analysen wurden für beide Versionen des MDRI gleichermaßen durchgeführt. Die statistische Überprüfung der Ergebnisse anhand der beobachteten Rohwerte als auch anhand der imputierten Daten sowie die Durchführung zweier verschiedener statistischer Testverfahren erlaubte auch eine Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse.

Das genaue methodische Vorgehen sowie die Ergebnisse jedes einzelnen in den MDRI eingeschlossenen Endpunkts sind in den Abschnitten 4.3.1.3.3, 4.3.1.3.6, 4.3.1.3.5, 4.3.1.3.7, 4.3.1.3.4 und 4.3.1.3.8 153 beschrieben.

*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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die multidimensionale klinische Symptomatik (MDRI) in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Multidimensionale klinische Symptomatik (MDRI) auf Basis der in Tabelle 4-25 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die *a priori* im statistischen Analyseplan geplanten Analysen wurden vollständig durchgeführt und berichtet und umfassten alle Patienten der ITT-Population. Die zwei Versionen des *Multi-domain Responder Index* (MDRI), von denen nur eine den Endpunkt Fatigue einschließt, wurden *a priori* definiert. Nach Absprache mit der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) wurde die aus sieben Domänen bestehende Version zunächst nicht ins Studienprotokoll sowie den statistischen Analyseplan aufgenommen (5). Die Analysen dieser MDRI-Version erfolgten somit *post hoc*, jedoch mithilfe der *a priori* für die aus sechs Domänen bestehende Version im statistischen Analyseplan festgelegten Methoden. Weitere *Post-hoc*-Analysen wurden lediglich zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse angewandt. Insgesamt wurde der Endpunkt nach Anweisung des Studienprotokolls erhoben, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann. Die MPS VII-Erkrankung ist hinsichtlich ihrer klinischen Manifestation eine sehr heterogene und zudem stark inter-individuelle Erkrankung, die die Patienten physisch sowie kognitiv stark einschränken kann. Außerdem zeigen einige Patienten Verzögerungen in ihrer funktionellen Entwicklung. Aufgrund dessen konnten bei einigen Patienten nicht alle Domänen zu jedem Zeitpunkt erhoben werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung MPS VII und den daraus resultierenden kleinen Stichprobengrößen konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Multidimensionale klinische Symptomatik (MDRI) wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Multidimensionale klinische Symptomatik (MDRI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-26: Deskriptive Statistiken des *Multi-domain Responder Index* (MDRI) pro Behandlungswoche im Vergleich zur Baseline aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter MDRI <sup>a</sup>	n	Anzahl Patienten (%) mit MDRI = +3	Anzahl Patienten (%) mit MDRI = +2	Anzahl Patienten (%) mit MDRI = +1	Anzahl Patienten (%) mit MDRI = +0	Anzahl Patienten (%) mit MDRI = -1	Anzahl Patienten (%) mit MDRI = -2	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
<b>MDRI bestehend aus sechs Domänen (6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2-Feinmotorik, BOT-2-Grobmotorik)<sup>b</sup></b>										
Woche 8	12	0 (0,0)	1 (8,3)	2 (16,7)	7 (58,3)	2 (16,7)	0 (0,0)	0,2 (0,83)	-1; 2	0,0
Woche 16	12	0 (0,0)	4 (33,3)	1 (8,3)	7 (58,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,8 (0,97)	0; 2	0,0
Woche 24 (beobachtet) <sup>c</sup>	12	0 (0,0)	1 (8,3)	5 (41,7)	6 (50)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,6 (0,67)	0; 2	0,5
Woche 24 (imputiert) <sup>d</sup>	12	0 (0,0)	1 (8,3)	5 (41,7)	5 (41,7)	1 (8,3)	0 (0,0)	0,5 (0,80)	-1; 2	0,5
Woche 32	9	0 (0,0)	1 (11,1)	2 (22,2)	5 (55,6)	1 (11,1)	0 (0,0)	0,3 (0,87)	-1; 2	0,0
Woche 40	6	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0,2 (0,75)	-1; 1	0,0
Woche 48	3	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0,3 (1,15)	-1; 1	1,0
<b>MDRI bestehend aus sieben Domänen (6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2-Feinmotorik, BOT-2-Grobmotorik, Fatigue)<sup>e</sup></b>										
Woche 8	12	0 (0,0)	1 (8,3)	6 (50,0)	3 (25,0)	1 (8,3)	1 (8,3)	0,4 (1,08)	-2; 2	1,0
Woche 16	12	1 (8,3)	3 (25,0)	5 (41,7)	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,2 (0,94)	0; 3	1,0
Woche 24 (beobachtet) <sup>c</sup>	12	0 (0,0)	3 (25,0)	5 (41,7)	3 (25,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0,8 (0,94)	-1; 2	1,0
Woche 24 (imputiert) <sup>d</sup>	12	0 (0,0)	3 (25,0)	5 (41,7)	3 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0,8 (1,14)	-2; 2	1,0
Woche 32	9	1 (11,1)	1 (11,1)	4 (22,2)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,9 (1,17)	-1; 3	1,0
Woche 40	6	0 (0,0)	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	0,5 (1,05)	-1; 2	0,5
Woche 48	3	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0,7 (1,53)	-1; 2	1,0

a: Es werden nur MDRI-Werte dargestellt, die tatsächlich in der Analysepopulation aufgetreten sind.

b: Maximal möglicher MDRI = +6, minimal möglicher MDRI = -6.

c: Die Analysen wurden für die beobachteten MDRI-Rohwerte ohne Imputation für den Beobachtungszeitpunkt Woche 24 durchgeführt.

d: Fehlende MDRI-Werte zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 wurden mit dem jeweiligen MDRI-Wert von Woche 32 ersetzt. Falls dieser Wert ebenfalls nicht verfügbar war, wurde der fehlende Wert von Woche 24 mit dem MDRI-Wert von Woche 16 ersetzt.

e: Maximal möglicher MDRI = +7, minimal möglicher MDRI = -7.

Tabelle 4-27: Ergebnisse der statistischen Analyse des *Multi-domain Responder Index* (MDRI) pro Behandlungswoche im Vergleich zur Baseline aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter MDRI	n	p-Wert aus t-Test gegen 0	GEE-Modell	
			LS Mittelwert (SE)	p-Wert
<b>MDRI bestehend aus sechs Domänen (6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2-Feinmotorik, BOT-2-Grobmotorik)</b>				
Woche 8	12	0,5035	0,2 (0,23)	0,4701
Woche 16	12	0,0210	0,8 (0,27)	0,0049
Woche 24 (beobachtet) <sup>a</sup>	12	0,0116	0,6 (0,18)	0,0016
Woche 24 (imputiert) <sup>b</sup>	12	0,0527	0,5 (0,22)	0,0233
<b>MDRI bestehend aus sieben Domänen (6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2-Feinmotorik, BOT-2-Grobmotorik, Fatigue)</b>				
Woche 8	12	0,2098	0,4 (0,30)	0,1642
Woche 16	12	0,0012	1,2 (0,26)	< 0,0001
Woche 24 (beobachtet) <sup>a</sup>	12	0,0105	0,8 (0,26)	0,0013
Woche 24 (imputiert) <sup>b</sup>	12	0,0433	0,8 (0,31)	0,0171

a: Die Analysen wurden für die beobachteten MDRI-Rohwerte ohne Imputation für den Beobachtungszeitpunkt Woche 24 durchgeführt.

b: Fehlende MDRI-Werte zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 wurden mit dem jeweiligen MDRI-Wert von Woche 32 ersetzt. Falls dieser Wert ebenfalls nicht verfügbar war, wurde der fehlende Wert von Woche 24 mit dem MDRI-Wert von Woche 16 ersetzt.

Tabelle 4-28: Absolute Häufigkeiten der Patienten, die zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 bzw. zu mindestens einem Zeitpunkt während des gesamten Behandlungszeitraums bis Woche 48 die Kriterien des kleinsten relevanten Unterschieds (*Minimal Important Difference*, MID) pro Domäne erfüllten aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Erfüllen der MID-Kriterien	n <sup>a</sup>	Anzahl Patienten (%) mit MID = +1 in Woche 24	Anzahl Patienten (%) mit MID = +1 zu mind. einem Zeitpunkt	Anzahl Patienten (%) mit MID = -1 in Woche 24	Anzahl Patienten (%) mit MID = -1 zu mind. einem Zeitpunkt
6MWT	7	3 (42,9)	3 (42,9)	0 (0,0)	1 (14,3)
FVC	2	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)
Schultergelenksbeweglichkeit	12	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (8,3)	3 (25,0)
Sehschärfe	7	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
BOT-2-Feinmotorik	11	2 (18,2)	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
BOT-2-Grobmotorik	6	3 (50,0)	5 (83,3)	1 (16,7)	2 (33,3)
Fatigue	12	4 (33,3)	9 (75,0)	1 (8,3)	2 (16,7)

a: Anzahl der Patienten mit verfügbarem Wert zur Baseline sowie zu mindestens zwei Beobachtungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa.

### Ergebnisbeschreibung

Die Analysen des *Multi-domain Responder Index* (MDRI) bestehend aus sechs Domänen (6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2-Feinmotorik, BOT-2-Grobmotorik) zeigten bereits für den Beobachtungszeitpunkt 16 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa eine robuste, signifikante Verbesserung von durchschnittlich 0,8 Domänen ( $SD = \pm 0,97$ , p-Wert aus t-Test = 0,0210, LS Mittelwert = 0,8,  $SE = 0,27$ , p-Wert (GEE) = 0,0049) (siehe Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27). Dabei hatten 5 der 12 Patienten (42 %) einen MDRI von +1 oder mehr und es wurden keine Verschlechterungen anhand der MDRI-Werte beobachtet. Für den Beobachtungszeitpunkt Woche 24 ergaben die Analysen der beobachteten MDRI-Werte ähnliche Ergebnisse. So zeigte sich eine robuste, signifikante Verbesserung von durchschnittlich 0,6 Domänen ( $SD = \pm 0,67$ , p-Wert aus t-Test = 0,0116, LS Mittelwert = 0,6,  $SE = 0,18$ , p-Wert (GEE) = 0,0016). Dabei hatten sogar 6 der 12 Patienten (50 %) einen MDRI von +1 oder mehr und nur bei einem Patienten wurde eine Verschlechterung anhand der MDRI-Wertes beobachtet. Dieser Patient hatte in Woche 24 jedoch eine akute virale Erkrankung. Die Analyse der imputierten MDRI-Daten für den Beobachtungszeitpunkt Woche 24 bestätigte eine signifikante Verbesserung der multidimensionalen Response ( $M = 0,5$ ,  $SD = \pm 0,80$ , LS Mittelwert = 0,5,  $SE = 0,22$ , p-Wert (GEE) = 0,0233) (siehe Abbildung 4-5). Auch im weiteren Verlauf der Behandlung zeigten sich trotz der kleinen Stichprobengrößen ( $3 \leq n \leq 9$ ) im Mittel positive MDRI-Werte ( $0,2 \leq M \leq 0,3$ ).

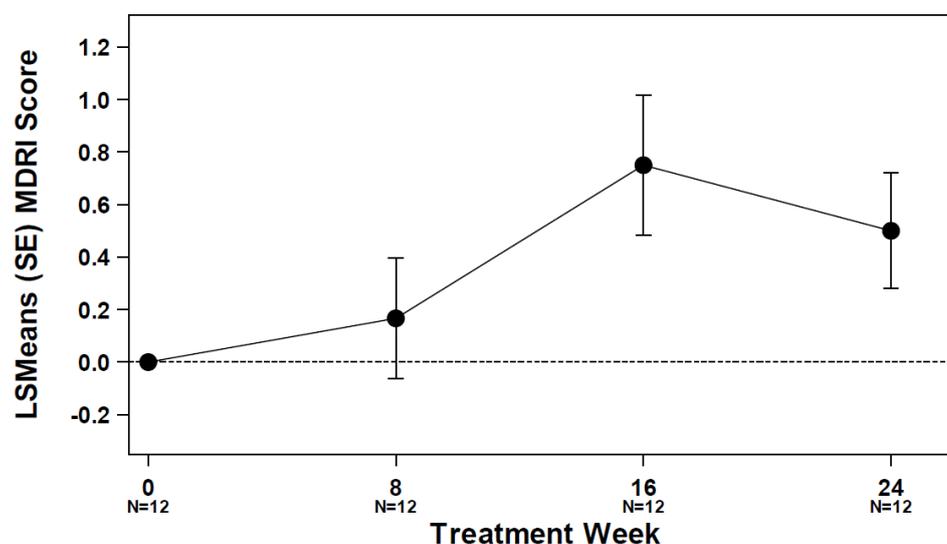


Abbildung 4-5: Mittlere Werte des MDRI bestehend aus sechs Domänen und Standardfehler (resultierend aus dem GEE-Modell) pro Beobachtungszeitpunkt mit Imputation der Daten von Woche 24.

Bei der Interpretation der Daten ist zu beachten, dass aufgrund der Heterogenität von MPS VII und den damit verbundenen körperlichen und kognitiven Einschränkungen nicht bei jedem Patienten alle Tests der einzelnen Domänen durchgeführt werden konnten. So gab es

bei 9 Patienten jeweils mindestens eine Domäne, die nicht erfasst werden konnte und somit nicht im MDRI berücksichtigt werden konnte (siehe Abbildung 4-6). Damit reduzierte sich der maximal mögliche MDRI jeweils um die Anzahl der nicht messbaren Domänen. Zusätzlich konnten in einigen Domänen nur kleine oder keine Veränderungen beobachtet werden, da die Patienten zur Baseline kaum Einschränkungen in diesen Bereichen zeigten. So hatten beispielsweise alle Patienten zur Baseline eine Schultergelenksbeweglichkeit von mindestens 110 Grad und zeigten somit kaum Einschränkungen in dieser Domäne. Da aufgrund des progressiven Verlaufs der MPS VII-Erkrankung ohne Behandlung eine Verschlechterung der Symptomatik zu erwarten ist, sind die unter Vestronidase alfa-Behandlung beobachteten Stabilisierungen (MDRI = 0) jedoch als Behandlungserfolge zu werten.

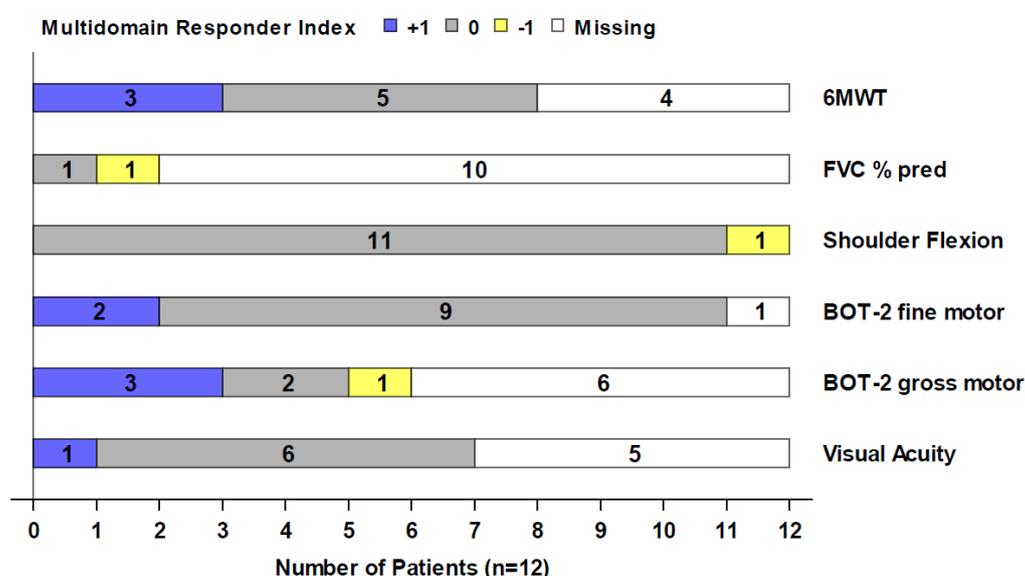


Abbildung 4-6: Häufigkeiten von MDRI-Werten zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 nach Imputation der Daten.

Die Analysen des MDRI bestehend aus sieben Domänen (6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2-Feinmotorik, BOT-2-Grobmotorik, Fatigue) bestätigten die Ergebnisse für den MDRI mit sechs Domänen. So zeigte sich ebenfalls bereits für den Beobachtungszeitpunkt Woche 16 eine robuste, signifikante Verbesserung von durchschnittlich 1,2 Domänen ( $SD = \pm 0,94$ , p-Wert aus t-Test = 0,0012, LS Mittelwert = 1,2,  $SE = 0,26$ , p-Wert (GEE) < 0,0001) (siehe Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27). Dabei hatten sogar 9 der 12 Patienten einen MDRI von +1 oder mehr und es wurden keine Verschlechterungen anhand der MDRI-Werte beobachtet. Auch in Woche 24 zeigte sich anhand der beobachteten MDRI-Werte eine robuste, signifikante Verbesserung von durchschnittlich 0,8 Domänen ( $SD = \pm 0,94$ , p-Wert aus t-Test = 0,0105, LS Mittelwert = 0,8,  $SE = 0,26$ , p-Wert (GEE) = 0,0013). 8 der 12 Patienten hatten einen MDRI von +1 oder mehr. Die Analyse der imputierten MDRI-Daten bestätigte die signifikante Verbesserung der

multidimensionalen Response in Woche 24 ( $M = 0,8$ ,  $SD = \pm 1,14$ , LS Mittelwert =  $0,8$ ,  $SE = 0,31$ , p-Wert (GEE) =  $0,0171$ ) (siehe Abbildung 4-7) und auch im weiteren Verlauf der Behandlung zeigten sich trotz der kleinen Stichprobengrößen ( $3 \leq n \leq 9$ ) im Mittel positive MDRI-Werte ( $0,5 \leq M \leq 0,9$ ).

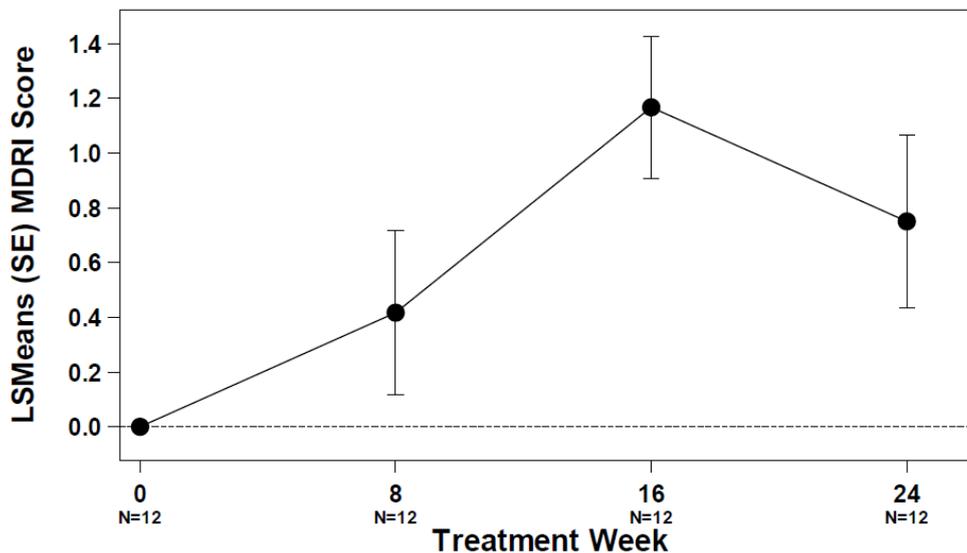


Abbildung 4-7: Mittlere Werte des MDRI bestehend aus sieben Domänen und Standardfehler (resultierend aus dem GEE-Modell) pro Beobachtungszeitpunkt mit Imputation der Daten von Woche 24.

Über den gesamten Behandlungszeitraum bis Woche 48 zeigten die meisten Patienten in mindestens einer der im MDRI eingeschlossenen Domänen klinisch relevante Veränderungen, welche anhand der MID-Kriterien für jede Domäne erfasst wurden. So erfüllten 43 % der Patienten, für die sowohl zur Baseline als auch an zwei weiteren Beobachtungszeitpunkten Werte für den 6MWT verfügbar waren, zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt die MID-Kriterien für den 6MWT und zeigten klinisch relevante Verlängerung der Gehstrecke (siehe Tabelle 4-28). 83,3 % der Patienten mit ausreichend Daten zur Erfassung der Grobmotorik mittels BOT-2 zeigten zu mindestens an einem Beobachtungszeitpunkt klinisch relevante Verbesserungen in dieser Domäne. In der Domäne Fatigue zeigten 75,0 % der Patienten mit ausreichend verfügbaren Daten zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt klinisch relevante Verbesserungen. Klinisch relevante Verschlechterungen wurden generell nur bei wenigen Patienten beobachtet.

Insgesamt war das Ansprechen auf die Behandlung mit Vestronidase alfa positiv. Bereits in Woche 16 sowie zum Hauptanalysezeitpunkt in Woche 24 waren sowohl für den MDRI bestehend aus sechs Domänen als auch für den MDRI bestehend aus sieben Domänen signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen. Diese konnten zudem mittels zweier unterschiedlicher statistischer Testverfahren nachgewiesen werden und sind somit als robust einzuschätzen. 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. Da es sich bei MPS VII um eine progressive Erkrankung handelt, bei der im Krankheitsverlauf ohne Behandlung eine Verschlechterung der Symptomatik zu erwarten ist, stellen die unter der Behandlung mit Vestronidase alfa beobachteten Stabilisierungen (MDRI = 0) sowie die klinisch relevanten Verbesserungen (MDRI > 0) eindeutig einen Therapieerfolg dar.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.3 Gehstrecke – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung der Gehstrecke

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	<p>Der 6MWT wurde bei jedem Patienten durchgeführt, solange dieser den Test nach Einschätzung des Prüfarztes sicher ausführen konnte und kognitiv dazu in der Lage war, den Anweisungen zu folgen, um einen validen Test auszuführen. Von dem Test ausgeschlossen wurden jene Patienten, die einen Ruhepuls von über 120/min, einen systolischen Blutdruck von über 180 mm Hg und/oder einen diastolischen Blutdruck von über 100 mm Hg aufwiesen.</p> <p>Für diejenigen Patienten, die für die Durchführung des Tests zu jung oder physisch nicht imstande waren, wurde bei der Screeninguntersuchung getestet, ob der 6MWT-Test zuverlässig und sicher durchgeführt werden konnte. Wenn dies nicht der Fall war, wurde der 6MWT-Test bei nachfolgenden Studienbesuchen nicht weiter durchgeführt. Insgesamt wurde der Test während des Randomisierungsbesuchs in Woche 0 (Baseline) durchgeführt sowie, wenn möglich, in den Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder bei einer vorzeitigen Beendigung).</p> <p>Der Test wurde entsprechend der Richtlinie der „American Thoracic Society“ (ATS) vollzogen (38). Die Richtlinie gibt vor, dass der Test drinnen auf einem langen, schmalen, geraden und geschlossenen Korridor mit einer harten Oberfläche durchgeführt werden soll. Da einige Untersuchungszentren nicht über einen ausreichend langen Korridor verfügten, der eine Laufbahn von 30 Metern und zusätzlich genügend Platz zum Umkehren bot, umfasste die Laufbahn in der Studie UX003-CL301 20 Meter. Diese Laufbahn wurde auch in Studien verwendet, auf denen die Bestimmung des prozentualen Anteils der prognostizierten normalen Gehstrecke beruhte (31, 32).</p>

Standardanweisungen und motivierende Worte wurden dem Alter und der kognitiven Fähigkeit entsprechend angepasst. Modifikationen sollten aber minimal sein und nicht die Validität des Tests beeinflussen.

Der Patient wurde aufgefordert, für eine Dauer von sechs Minuten eine vorgegebene Strecke von 20 Metern auf und ab zu gehen. Die Gesamtdistanz, die der Patient dabei innerhalb von zwei Minuten (2MWT) und sechs Minuten (6MWT) gegangen ist, wurde dokumentiert. Der Test wurde nur einmal pro Bewertung durchgeführt, so dass der 2MWT ein Teil des 6MWT war und für die Bewertung von Patienten verwendet wurde, die nicht in der Lage waren, die vollen sechs Minuten zu gehen. Der Prozentsatz der vorhergesagten Normalstrecke, die auf der Grundlage veröffentlichter, normativer Daten beruht, wurde ebenfalls bestimmt (31) (32). Aus Sicherheitsgründen wurde die Sauerstoffsättigung mit einem Pulsoximeter vor und nach dem Test gemessen. Sofern die SpO<sub>2</sub> 90 % oder weniger entsprach, wurde der Test nicht durchgeführt.

Die Patienten sollten während des Tests ihre üblichen Laufschuhe, Orthesen und/oder Gehhilfen benutzen, um so weit und sicher wie möglich laufen zu können. Einen Rollstuhl zu schieben oder das Gelände während des Tests zu nutzen, war nicht erlaubt. Änderungen beim Benutzen von Orthesen oder sonstiger Gehhilfen, sollte nach dem Screeningbesuch nicht stattfinden. Übungsrunden waren bei Bedarf erlaubt.

Eine subjektive Einschätzung bzgl. der Belastung nach der Borg-RPE (*rating of perceived exertion*)-Skala wurde bei allen Patienten mit Kurzatmigkeit und Fatigue vor und nach dem Test durchgeführt (jedoch nur bei den Patienten, die diese Konzepte und Berichtsanweisungen verstanden haben). Symptome, die von den Patienten berichtet wurden, wurden nach dem Test dokumentiert. Um die Testadministration zu überwachen und die Funktionsänderungen zu bewerten, wurden Ausschnitte des Tests videoüberwacht. Dabei wurde das Gesicht der Patienten im Video unscharf gemacht, um die Anonymität zu gewährleisten.

Neben der Messung der gesamten Distanz, die innerhalb von sechs Minuten zurückgelegt wurde, wurde der prozentuale Anteil der prognostizierten normalen Gehstrecke, die auf veröffentlichten normativen Daten basiert, berechnet, (31, 32). Dafür wurden folgende Gleichungen verwendet:

Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung <20 Jahre alt waren:

$$\text{Für Männer: } X_i = \frac{X_{oi}}{196,72 + (39,81 * \text{Alter}) - (1,36 * \text{Alter}^2) + (132,28 * \text{Größe})} * 100$$

$$\text{Für Frauen: } X_i = \frac{X_{oi}}{188,61 + (51,50 * \text{Alter}) - (1,86 * \text{Alter}^2) + (86,10 * \text{Größe})} * 100$$

Wobei:

X<sub>i</sub> = prozentualer Anteil zum Zeitpunkt i für Patient X

X<sub>oi</sub> = das Ergebnis zum Zeitpunkt i von Patient X

Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung ≥20 Jahre alt sind:

$$X_i = \frac{X_{oi}}{868,8 - (2,99 * \text{Alter}) + (74,7 * \text{Geschlecht})} * 100$$

Wobei:

X<sub>i</sub> = prozentualer Anteil zum Zeitpunkt i für Patient X,

X<sub>oi</sub> = das Ergebnis zu Zeitpunkt i von Patient X,

für weibliche Patienten Geschlecht = 1, für männliche Patienten Geschlecht = 0.

Die mittleren Veränderungen von der Baseline vor dem Crossover bis 24 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa (verblindeter Zeitraum) wurden deskriptiv über die Patienten hinweg beschrieben und zusätzlich mit der GEE-Methode getestet. Zudem wurde die mittlere Veränderung von der Baseline zu weiteren Zeitpunkten während des Studienverlaufs (soweit verfügbar) statistisch getestet: 8, 16, 36, 40 und 48 Wochen. Das GEE-Modell für Veränderungen zur Baseline beinhaltete die Baseline und den Beobachtungszeitpunkt als kategoriale Variable.

Neben dem 6MWT wurde zur Quantifizierung der Ausdauer und Fähigkeit der Koordination der 3MSCT durchgeführt. Falls möglich, wurden beide Tests an unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Falls diese doch am selben Tag durchgeführt wurden, wurde der 6MWT vor dem 3MSCT durchgeführt, wobei der Puls zwischen den Tests wieder dem Ausgangswert entsprechen musste. Der kleinste relevante Unterschied (MID) wurde bei einer Änderung von 23 Metern und einer 10%-igen Veränderung festgelegt (zur detaillierten Beschreibung der MID siehe 4.3.1.3.2).

*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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials Gehstrecke in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zwei/Sechs-Minuten-Gehstrecke auf Basis der in Tabelle 4-10 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Alle Hauptanalysen wurden prospektiv im statistischen Analyseplan festgelegt, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann. Die Analyse umfasst alle Patienten der ITT-Population, soweit diese in der Lage waren, den Test sicher und zuverlässig durchzuführen. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine aussagekräftigen Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 6; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 1). Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten

Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gehstrecke (gemessen anhand der Zwei/Sechs-Minuten-Gehstrecke) wird insgesamt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Sechs-Minuten-Gehstrecke (in Metern) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter 6MWT	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		p- Wert
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	
<b>Baseline</b>	9	259,3 (186,49)	19; 569	225,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	8	268,3 (197,31)	19; 569	262,5			
Postbaseline	8	266,1 (204,38)	22; 520	268,0			
Veränderung zur Baseline	8	-2,1 (36,81)	-49; 65	1,0	-2,7 (11,79)	-25,8; 20,4	0,8158
<b>Woche 16</b>							
Baseline	8	276,8 (191,38)	19; 569	262,5			
Postbaseline	8	308,1 (184,01)	22; 538	295,5			
Veränderung zur Baseline	8	31,4 (47,61)	-31; 105	21,5	27,3 (15,53)	-3,1; 57,7	0,0788
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	242,8 (176,75)	19; 455	262,5			
Postbaseline	6	277,2 (181,35)	23; 520	298,5			
Veränderung zur Baseline	6	34,3 (47,55)	-29; 83	34,5	20,8 (16,75)	-12,0; 53,7	0,2137
<b>Woche 32</b>							
Baseline	6	261,8 (207,56)	19; 569	262,5			
Postbaseline	6	285,3 (202,94)	23; 567	293,5			
Veränderung zur Baseline	6	23,5 (41,51)	-22; 84	8,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	4	235,5 (160,78)	19; 398	262,5			
Postbaseline	4	261,0 (177,15)	23; 409	306,0			
Veränderung zur Baseline	4	25,5 (37,79)	4; 82	8,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	239,0 (196,73)	19; 398	300,0			
Postbaseline	3	254,7 (204,02)	20; 390	354,0			
Veränderung zur Baseline	3	15,7 (68,19)	-44; 90	1,0			

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den prozentualen Anteil der prognostizierten normalen Gehstrecke (in %) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Anteil der prognostizierten normalen Gehstrecke	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		p-Wert
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	
<b>Baseline</b>	9	35,90 (22,907)	2,9; 65,0	33,05			
<b>Woche 8</b>							

Parameter Anteil der prognostizierten normalen Gehstrecke	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Baseline	8	36,37 (24,443)	2,9; 65,0	38,99			
Postbaseline	8	35,95 (25,915)	3,3; 65,7	39,87			
Veränderung zur Baseline	8	-0,42 (5,067)	-8,4; 8,2	0,10	-0,45 (1,585)	-3,55; 2,66	0,7785
<b>Woche 16</b>							
Baseline	8	37,85 (23,675)	2,9; 65,0	38,99			
Postbaseline	8	42,07 (23,391)	3,3; 65,8	46,22			
Veränderung zur Baseline	8	4,22 (6,014)	-3,5; 12,1	3,16	3,54 (2,032)	-0,45; 7,52	0,0818
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	34,27 (24,801)	2,9; 60,4	38,99			
Postbaseline	6	38,70 (25,138)	3,5; 65,8	44,68			
Veränderung zur Baseline	6	4,43 (6,591)	-4,7; 12,6	4,46	2,66 (2,365)	-1,97; 7,30	0,2604
<b>Woche 32</b>							
Baseline	6	35,53 (26,360)	2,9; 65,0	38,99			
Postbaseline	6	38,72 (26,450)	3,5; 64,9	43,87			
Veränderung zur Baseline	6	3,18 (5,842)	-3,1; 12,8	1,00			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	4	35,32 (24,367)	2,9; 60,4	38,99			
Postbaseline	4	39,16 (26,707)	3,5; 61,6	45,78			
Veränderung zur Baseline	4	3,83 (5,844)	0,6; 12,6	1,07			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	36,08 (29,785)	2,9; 60,4	44,94			
Postbaseline	3	38,36 (30,726)	3,0; 58,8	53,22			
Veränderung zur Baseline	3	2,27 (10,707)	-7,2; 13,9	0,15			

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Zwei-Minuten-Gehstrecke (in Metern) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter 2MWT	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	9	98,4 (58,14)	16; 195	82,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	8	100,8 (61,72)	16; 195	97,5			
Postbaseline	8	102,0 (67,99)	8; 185	107,0			
Veränderung zur Baseline	8	1,3 (28,85)	-42; 58	-4,5	0,7 (8,86)	-16,7; 18,0	0,9413
<b>Woche 16</b>							
Baseline	8	96,6 (61,88)	16; 195	81,0			
Postbaseline	8	108,9 (62,52)	7; 182	111,0			
Veränderung zur Baseline	8	12,3 (24,35)	-13; 60	3,0	7,6 (8,63)	-9,4; 24,5	0,3809
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	83,0 (56,11)	16; 157	79,0			
Postbaseline	6	96,5 (62,80)	7; 177	102,5			

Parameter 2MWT	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Veränderung zur Baseline	6	13,5 (25,62)	-11; 58	11,5	3,6 (8,67)	-13,4; 20,5	0,6820
<b>Woche 32</b>							
Baseline	6	89,3 (67,18)	16; 195	79,0			
Postbaseline	6	99,3 (70,77)	8; 194	106,0			
Veränderung zur Baseline	6	10,0 (24,37)	-8; 58	2,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	4	77,8 (49,48)	16; 137	79,0			
Postbaseline	4	91,8 (63,81)	8; 143	108,0			
Veränderung zur Baseline	4	14,0 (31,68)	-8; 61	1,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	78,3 (60,58)	16; 137	82,0			
Postbaseline	3	92,7 (75,24)	7; 148	123,0			
Veränderung zur Baseline	3	14,3 (44,81)	-14; 66	-9,0			

### Ergebnisbeschreibung

Die MPS VII-Erkrankung ist eine äußerst seltene und zudem heterogene Erkrankung, die sehr patienten-individuelle klinische Manifestationen aufweist. Aufgrund von physischen und kognitiven Beeinträchtigungen war es nicht immer möglich, dass alle in der Studie eingeschlossenen Patienten den Test durchführen konnten. Dies konnte sich auf alle oder nur auf bestimmte Beobachtungszeitpunkte beziehen.

Insgesamt konnten drei der 12 MPS VII-Patienten zur Baseline nicht laufen, sodass nur neun Patienten den 6MWT zur Baseline durchführen konnten. In Woche 16 zeigten sich bei den acht Patienten, für die für diesen Beobachtungszeitpunkt Daten vorlagen, bereits ein mittlerer Anstieg der gegangenen Strecke von 31,4 m ( $SD = \pm 47,61$ , min = -31 m, max = 105, Median = 21,5). Analysen mittels GEE-Modell ergaben einen mittleren Anstieg im Vergleich zur Baseline von 27,3 m (LS Mittelwert), der sich trotz der geringen Stichprobengröße auch statistisch in einem Trend zeigte (95%-KI = [-3,1; 57,7], p-Wert = 0,0788). In Woche 24 waren sechs der neun Patienten kognitiv und physisch in der Lage den Test durchzuführen. Die mittlere Gehstrecke dieser sechs Patienten lag zur Baseline bei 242,8 m ( $SD = \pm 176,75$ ; Median = 262,5 m; min = 19 m, max = 455 m). Die Distanz von der Baseline bis Woche 24 steigerte sich im Mittel um 34,3 m ( $SD = \pm 47,55$ ; Median = 34,5 m; min = -29 m, max = 83 m). Analysen mittels GEE-Modell ergaben eine Veränderung zur Baseline im Mittel um 20,8 m (LS Mittelwert) (95%-KI = [-12,0; 53,7], p-Wert = 0,2137). Aufgrund der geringen Patientenzahl kann eine valide Aussage zur statistischen Signifikanz nicht getroffen werden. Dennoch lässt sich eine Steigerung in der Distanz erkennen, die auch in Abbildung 4-8 deutlich zu erkennen ist.

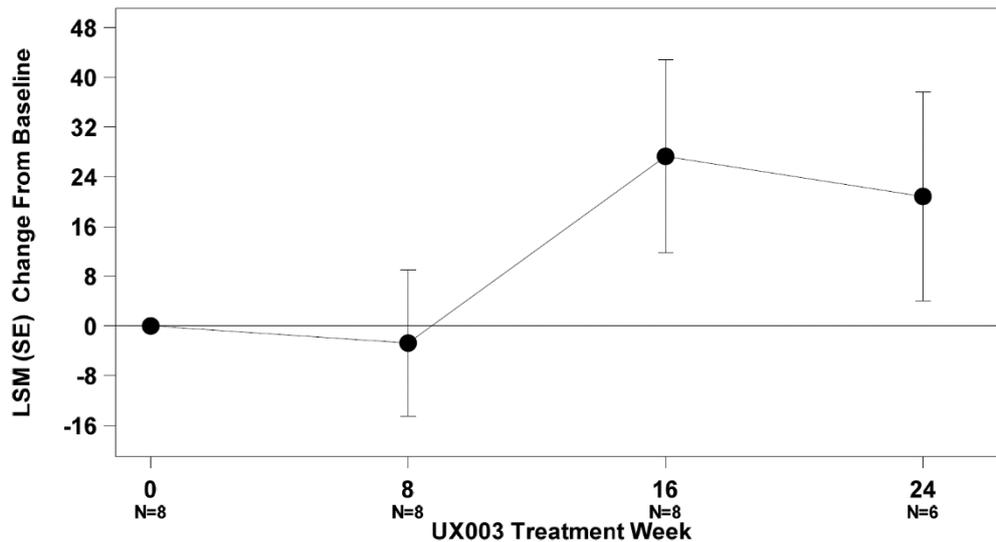


Abbildung 4-8: Ergebnisse des 6MWTs nach 0, 8, 16 und 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa.

Drei von sechs Patienten (50,0 %), die in der Lage waren den 6MWT in Woche 24 durchzuführen, hatten eine deutliche und anhaltende Verbesserung in der Distanz von 65, 80 und 83 Metern und überschritten den vordefinierten MID von  $\geq 23$  m und  $\geq 10$  % Veränderung gegenüber der Baseline.

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für den 2MWT. In Woche 16 war ein mittlerer Anstieg der Gehstrecke von 12,3 m ( $SD = \pm 24,35$ , min = -13 m, max = 60 m, Median = 3 m) zu verzeichnen. Analysen mittels GEE-Modell ergaben einen durchschnittlichen Anstieg im Vergleich zur Baseline von 7,6 m (LS Mittelwert, 95%-KI = [-9,4; 24,5]), p-Wert = 0,3809). In Woche 24 zeigte sich ein mittlerer Anstieg der Gehstrecke relativ zur Baseline von 13,5 m ( $SD = \pm 25,62$ , min = -11 m, max = 58 m, Median = 11,5 m). Analysen mittels GEE-Modell ergaben eine durchschnittliche Verbesserung von 3,6 m (LS Mittelwert, 95%-KI = [-13,4; 20,5]), p-Wert = 0,6820). Die Aussagekraft bzgl. der statistischen Signifikanz ist aufgrund der geringen Stichprobengröße auch wie im 6MWT aufgrund der geringen Patientenzahl limitiert. Dennoch zeigt sich auch hier bereits eine Steigerung der gegangenen Strecke der Patienten.

Wie in der Operationalisierung beschrieben, wurden ebenfalls Daten berechnet, die den prozentualen Anteil an normativen Daten von gesunden Menschen angeben. Zur Baseline erreichten die neun MPS VII-Patienten im Mittel einen Anteil von 35,90 % der gegangenen Strecke von Gesunden ( $SD = \pm 22,9$  %, min = 2,9 %, max = 65 %, Median = 33,1 %). In Woche 16 der Behandlung mit Vestronidase alfa war relativ zur Baseline bereits eine durchschnittliche Verbesserung von 4,22 % zu verzeichnen ( $SD = \pm 6,0$  %, min = -3,5 %, max = 12,1 %, Median = 3,2 %). Die Analyse mittels GEE-Modell ergab eine mittlere Verbesserung von 3,54 %, die sich trotz der geringen Stichprobengröße auch statistisch in einem Trend zeigte (95%-KI = [-0,45; 7,52], p-Wert = 0,0818). In Woche 24 ergab sich ein mittlerer Anstieg des Wertes im Vergleich zur Baseline von 4,43 % ( $SD = \pm 6,6$  %, min = -4,7 %, max = 12,6 %, Median = 4,5 %). Die Analyse mittels GEE-Modell ergab eine mittlere Verbesserung von 2,66 % (95%-KI = [-1,97; 7,30], p-Wert = 0,2604).

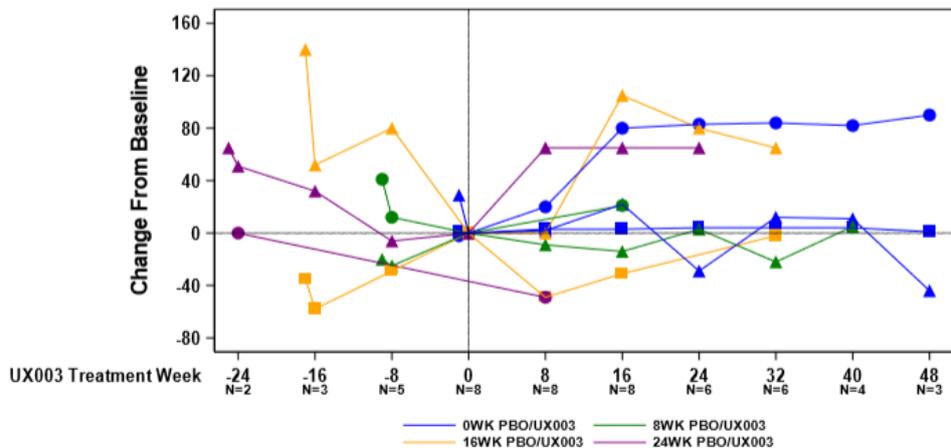


Abbildung 4-9 Ergebnisse des 6MWTs der einzelnen Patienten vor und nach der Behandlung mit Vestronidase alfa des 6MWTs.

Von den sechs Patienten, die in eine Placebo-Behandlungsgruppe randomisiert wurden (Gruppen B, C und D, in Abbildung 4-9 grün, orange und lila) und denen es möglich war, mindestens drei Tests vor Beginn der Studienmedikation durchzuführen, zeigten drei Patienten während der Placebo-Periode eine Verkürzung der gegangenen Distanz. Möglicherweise steht dies im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit unter Placebo. Nach dem Übergang zur Studienmedikation wurde jedoch eine Verlängerung der Gehstrecke beobachtet. Dieses Muster spiegelt den positiven Effekt des Wechsels von Placebo auf die Studienmedikation wider.

Insgesamt war unter der Behandlung mit Vestronidase alfa ab Woche 16 im Vergleich zur Baseline im Mittel ausschließlich ein Anstieg der gegangenen Gehstrecke zu verzeichnen. Diese Verlängerung der Gehstrecke spiegelte sich zum Teil trotz der geringen Stichprobengrößen in einem statistischen Trend wider. Bei einigen Patienten war zudem nach dem Wechsel von Placebo- auf Vestronidase alfa-Behandlung ein positiver Effekt auf die Gehstrecke 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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.4 Motorische Fähigkeiten – 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 der Messung der motorischen Fähigkeiten

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	<p>MPS VII-Patienten können in ihren motorischen Fähigkeiten stark eingeschränkt sein. Zur Evaluation der motorischen Fähigkeiten wurde in der Studie UX003-CL301 der <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition</i> (BOT-2) eingesetzt.</p> <p>Das Testverfahren ist abwechslungsreich, kindgerecht und baut auf alltagsrelevanten motorischen Aufgaben (Malen, Schneiden, Balancieren, Ballfangen, Rennen usw.) auf. Der Test besitzt zudem starke psychometrische Eigenschaften.</p> <p>Mithilfe des BOT-2 können grob- und feinmotorische Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren gemessen werden. Der BOT-2 besteht aus 4 Subskalen, die aus jeweils 2 Untertests aufgebaut sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Feinmotorik: Feinmotorische Steuerung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Feinmotorische Genauigkeit, 7 Einzeltests (eingeschlossen in der Studie)</li> <li>- Feinmotorische Integration, 8 Einzeltests</li> </ul> </li> <li>• <u>Feinmotorik: Handkoordination</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Handgeschicklichkeit, 5 Einzeltests (eingeschlossen in der Studie)</li> <li>- Koordination der oberen Extremitäten, 7 Einzeltests</li> </ul> </li> <li>• <u>Grobmotorik: Körperkoordination</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beidseitige Körperkoordination, 7 Einzeltests</li> <li>- Gleichgewicht, 9 Einzeltests (eingeschlossen in der Studie)</li> </ul> </li> <li>• <u>Grobmotorik: Kraft und Gewandtheit</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schnelligkeit und Geschicklichkeit, 5 Einzeltests (eingeschlossen in der Studie)</li> <li>- Kraft, 5 Einzeltests</li> </ul> </li> </ul> <p>In der Studie UX003-CL301 wurde von jeder Subskala jeweils ein Untertest erhoben: Feinmotorische Genauigkeit, Handgeschicklichkeit, Gleichgewicht, Schnelligkeit und Geschicklichkeit. Die Gesamtpunktzahl der Ergebnisse der einzelnen Untertests wurde jeweils angegeben. Folgende Aspekte sollten bei der Durchführung des jeweiligen Tests beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die zu testende Person eine Pause brauchte, sollte der Person die Pause gewährt werden und ein erneuter Versuch der Testung unternommen werden.</li> <li>• Wenn der Proband den Test versuchte, ihn aber nicht durchführen konnte, wurde dies mit einer Null bewertet.</li> <li>• Wenn der Proband den Test verweigerte oder nach Einschätzung des Endpunkterhebers den Anweisungen nicht folgen konnte, wurde dieser Wert nicht gewertet, sondern als „N/A“ angegeben.</li> <li>• Für Probanden in einem Alter über 21 Jahre wurden die Normwerte verwendet, die für 21-jährige verfügbar sind.</li> </ul> <p>Die Tests des BOT-2 wurden an folgenden Beobachtungszeitpunkten durchgeführt: zur Randomisierung in Woche 0 (Baseline) sowie, soweit verfügbar, in den Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder bei einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie). Im Verlauf der Behandlung wurden die Ergebnisse der jeweiligen Messungen mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung (Baseline) verglichen und für den verblindeten Zeitraum bis Behandlungswoche 24 mit dem GEE-Modell statistisch getestet. Außerdem wurden im Zuge des Tag-120 EMA MAA-Prozesses <i>post hoc</i> mithilfe der GEE-Methode Parallelgruppenanalysen durchgeführt, die die mittlere Veränderung der Testwerte im Vergleich zur Baseline im verblindeten Zeitraum bis zum</p>

Beobachtungszeitpunkt Woche 24 zwischen Verumbehandlung und Placebo vergleichen. Da nicht alle Studienpatienten unter Placebo-Behandlung alle Untertests durchführen konnten, werden zur Darstellung aussagekräftiger Ergebnisse für den Endpunkt Motorische Fähigkeiten jedoch nur Analysen derjenigen BOT-2-Untertests präsentiert, für die zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 von allen drei Patienten in Placebo-Behandlung Daten vorlagen (Untertests zu feinmotorischer Genauigkeit und Handgeschicklichkeit).

Zusätzlich wurden folgende Werte für den kleinsten relevanten Unterschied (MID) festgelegt (zur detaillierten Beschreibung der MIDs siehe 4.3.1.3.2):

- Feinmotorische Genauigkeit: Veränderung von 0,72 Punkten
- Handgeschicklichkeit: Veränderung von 1,47 Punkten
- Gleichgewicht: Veränderung von 0,57 Punkten
- Schnelligkeit und Geschicklichkeit: Veränderung von 0,59 Punkten

Eine Verbesserung der Fein- bzw. Grobmotorik galt als klinisch relevant, wenn sich der Wert eines Tests um mindestens eine MID verbesserte. Dabei durfte sich der Wert in dem anderen Test um maximal eine MID verschlechtern. Eine Verschlechterung der Fein- bzw. Grobmotorik galt als klinisch relevant, wenn sich die Werte beider Tests jeweils um mehr als eine MID verschlechterten.

*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 die Messung der grobmotorischen Fähigkeiten in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorische Fähigkeiten (gemessen mittels BOT-2) auf Basis der in Tabelle 4-35 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population, soweit

diese in der Lage waren, den Test auszuführen. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Alle *a priori* festgelegten statistischen Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden vollständig berichtet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, wurden *post hoc* zusätzlich Parallelgruppenanalysen durchgeführt, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Motorische Fähigkeiten wird insgesamt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Motorische Fähigkeiten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die feinmotorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 – Veränderung zur Baseline im Untertest Feinmotorische Genauigkeit der Subskala Feinmotorische Steuerung aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Feinmotorische Genauigkeit	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	11	4,1 (2,55)	1; 8	4,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	10	4,4 (2,46)	1; 8	4,0			
Postbaseline	10	4,2 (2,74)	1; 10	4,0			
Veränderung zur Baseline	10	-0,2 (0,92)	-1; 2	0,0	-0,2 (0,26)	-0,7; 0,3	0,4181
<b>Woche 16</b>							
Baseline	11	4,1 (2,55)	1; 8	4,0			
Postbaseline	11	4,1 (3,05)	1; 10	3,0			
Veränderung zur Baseline	11	0,0 (0,89)	-1; 2	0,0	0,0 (0,25)	-0,5; 0,5	0,9879
<b>Woche 24</b>							
Baseline	9	4,0 (2,24)	1; 8	4,0			
Postbaseline	9	3,8 (2,05)	1; 7	4,0			
Veränderung zur Baseline	9	-0,2 (0,67)	-1; 1	0,0	-0,2 (0,23)	-0,7; 0,2	0,3528
<b>Woche 32</b>							
Baseline	6	5,0 (1,79)	3; 8	4,5			
Postbaseline	6	5,5 (3,08)	3; 11	4,5			
Veränderung zur Baseline	6	0,5 (1,64)	-1; 3	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	5	3,8 (1,92)	1; 6	4,0			
Postbaseline	5	3,8 (1,92)	1; 6	4,0			
Veränderung zur Baseline	5	0,0 (0,00)	0; 0	0,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	4,0 (1,00)	3; 5	4,0			
Postbaseline	3	4,0 (2,00)	2; 6	4,0			
Veränderung zur Baseline	3	0,0 (1,00)	-1; 1	0,0			

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die feinmotorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 – Veränderung zur Baseline im Untertest Handgeschicklichkeit der Subskala Handkoordination aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Hand- geschicklichkeit	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Baseline	11	3,6 (3,35)	1; 13	3,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	11	3,6 (3,35)	1; 13	3,0			
Postbaseline	11	3,7 (3,72)	1; 14	3,0			
Veränderung zur Baseline	11	0,1 (0,70)	-1; 1	0,0	0,1 (0,18)	-0,3; 0,4	0,7273
<b>Woche 16</b>							
Baseline	11	3,6 (3,35)	1; 13	3,0			
Postbaseline	11	3,5 (3,72)	1; 14	3,0			
Veränderung zur Baseline	11	-0,2 (0,75)	-2; 1	0,0	-0,2 (0,20)	-0,6; 0,2	0,2898
<b>Woche 24</b>							
Baseline	10	2,7 (1,34)	1; 5	3,0			
Postbaseline	10	2,8 (1,62)	1; 6	3,0			
Veränderung zur Baseline	10	0,1 (0,74)	-1; 1	0,0	0,2 (0,21)	-0,2; 0,6	0,4094
<b>Woche 32</b>							
Baseline	8	3,9 (3,83)	1; 13	3,0			
Postbaseline	8	4,0 (4,28)	0; 14	3,0			
Veränderung zur Baseline	8	0,1 (0,83)	-1; 1	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	2,5 (1,22)	1; 4	3,0			
Postbaseline	6	2,3 (1,21)	1; 4	2,5			
Veränderung zur Baseline	6	-0,2 (0,75)	-1; 1	0,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	3,3 (0,58)	3; 4	3,0			
Postbaseline	3	3,3 (1,53)	2; 5	3,0			
Veränderung zur Baseline	3	0,0 (1,73)	-1; 2	-1,0			

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die grobmotorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 - Veränderung zur Baseline im Untertest Gleichgewicht der Subskala Körperkoordination aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Gleichgewicht	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	7	3,0 (2,83)	1; 7	1,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	3,3 (2,94)	1; 7	2,0			
Postbaseline	6	3,3 (2,16)	1; 6	2,5			
Veränderung zur Baseline	6	0,0 (1,26)	-1; 2	-0,5	0,0 (0,42)	-0,8; 0,8	0,9668
<b>Woche 16</b>							

Parameter Gleichgewicht	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Baseline	6	3,3 (2,94)	1; 7	2,0			
Postbaseline	6	4,0 (2,90)	2; 9	2,5			
Veränderung zur Baseline	6	0,7 (1,03)	-1; 2	1,0	0,7 (0,35)	0,0; 1,4	0,0533
<b>Woche 24</b>							
Baseline	5	2,6 (2,61)	1; 7	1,0			
Postbaseline	5	3,4 (3,36)	1; 9	2,0			
Veränderung zur Baseline	5	0,8 (0,84)	0; 2	1,0	0,8 (0,46)	-0,1; 1,7	0,0883
<b>Woche 32</b>							
Baseline	4	1,5 (1,00)	1; 3	1,0			
Postbaseline	4	2,0 (0,82)	1; 3	2,0			
Veränderung zur Baseline	4	0,5 (1,29)	-1; 2	0,5			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	3	1,7 (1,15)	1; 3	1,0			
Postbaseline	3	2,0 (0,00)	2; 2	2,0			
Veränderung zur Baseline	3	0,3 (1,15)	-1; 1	1,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	2,0 (1,41)	1; 3	2,0			
Postbaseline	2	3,0 (1,41)	2; 4	3,0			
Veränderung zur Baseline	2	1,0 (0,00)	1; 1	1,0			

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die grobmotorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 – Veränderung zur Baseline im Untertest Schnelligkeit und Geschicklichkeit der Subskala Kraft und Gewandtheit aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Schnelligkeit und Geschicklichkeit	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	7	2,9 (2,48)	1; 7	1,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	5	2,4 (1,95)	1; 5	1,0			
Postbaseline	5	2,4 (2,19)	1; 6	1,0			
Veränderung zur Baseline	5	0,0 (0,71)	-1; 1	0,0	0,0 (0,30)	-0,6; 0,6	1,0000
<b>Woche 16</b>							
Baseline	5	2,4 (1,95)	1; 5	1,0			
Postbaseline	5	3,0 (2,74)	1; 6	1,0			
Veränderung zur Baseline	5	0,6 (0,89)	0; 2	0,0	0,6 (0,24)	0,1; 1,1	0,0129
<b>Woche 24</b>							
Baseline	5	2,4 (1,95)	1; 5	1,0			
Postbaseline	5	2,6 (2,30)	1; 6	1,0			
Veränderung zur Baseline	5	0,2 (0,45)	0; 1	0,0	0,2 (0,12)	0,0; 0,4	0,1020
<b>Woche 32</b>							
Baseline	4	1,8 (1,50)	1; 4	1,0			

Parameter Schnelligkeit und Geschicklichkeit	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Postbaseline	4	1,5 (1,00)	1; 3	1,0			
Veränderung zur Baseline	4	-0,3 (0,50)	-1; 0	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	3	2,0 (1,73)	1; 4	1,0			
Postbaseline	3	1,7 (1,15)	1; 3	1,0			
Veränderung zur Baseline	3	-0,3 (0,58)	-1; 0	0,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	1	4,0	4; 4	4,0			
Postbaseline	1	2,0	2; 2	2,0			
Veränderung zur Baseline	1	-2,0	-2; -2	-2,0			

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung zur Baseline in feinmotorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 unter Placebo- und Vestronidase alfa-Behandlung aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Feinmotorische Fähigkeiten	n	LS Mittelwert (SE)		Differenz Vestronidase alfa – Placebo			
		Placebo	Vestronidase alfa	Placebo	Vestronidase alfa	LS Mittelwert (SE)	95%- KI
<b>Feinmotorische Genauigkeit</b>							
Woche 8	8	10	1,21 (0,603)	-0,24 (0,285)	-1,45 (0,814)	-3,05; 0,14	0,0740
Woche 16	5	11	0,32 (0,252)	0,01 (0,232)	-0,31 (0,427)	-1,15; 0,52	0,4630
Woche 24	3	9	0,69 (0,199)	-0,18 (0,279)	-0,87 (0,301)	-1,46; -0,28	0,0038
<b>Handgeschicklichkeit</b>							
Woche 8	8	11	0,00 (0,315)	0,09 (0,190)	0,09 (0,394)	-0,69; 0,86	0,8276
Woche 16	5	11	0,00 (0,216)	-0,19 (0,206)	-0,19 (0,265)	-0,71; 0,33	0,4826
Woche 24	3	10	0,25 (0,376)	0,14 (0,214)	-0,10 (0,439)	-0,96; 0,76	0,8190

### Ergebnisbeschreibung

Die MPS VII-Erkrankung ist eine sehr patienten-individuelle, heterogene Erkrankung. Aufgrund von verschiedenen physischen und kognitiven Beeinträchtigungen, war es nicht immer möglich, dass alle in der Studie eingeschlossenen Patienten die Tests des BOT-2 durchführen konnten. Dies konnte sich auf alle oder nur einige Untertests oder bestimmte Erhebungszeitpunkte beziehen. Einer der 12 Patienten konnte zum Zeitpunkt der Baseline die beiden feinmotorischen Untertests des BOT-2 („Feinmotorische Genauigkeit“ und „Handgeschicklichkeit“) nicht durchführen. Dagegen konnten fünf der 12 Patienten die

beiden grobmotorischen Untertests des BOT-2 („Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ und „Gleichgewicht“) zur Baseline nicht absolvieren.

Der Baseline-Score für den feinmotorischen BOT-2-Untertest „Feinmotorische Genauigkeit“ lag bei den elf untersuchten Patienten bei 4,1 Punkten ( $SD = \pm 2,55$ ; Median = 4,0; min = 1, max = 8) (siehe Tabelle 4-36). In der Behandlungswoche 24 konnten neun der zwölf Patienten den Test durchführen. Die mittlere Veränderung der feinmotorischen Genauigkeit im Vergleich zur Baseline bei diesen Patienten lag bei -0,2 ( $SD = \pm 0,67$ , Median = 0,0, min = -1, max = 1). Die mittels GEE berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei -0,2 ( $SE = \pm 0,23$ , 95%-KI = [-0,7; 0,2], p-Wert = 0,3528). Unter Placebo zeigte sich in Woche 8 der Behandlung eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline (LS Mittelwert) von 1,21 ( $SE = \pm 0,60$ ) (siehe Tabelle 4-40). Unter Vestronidase alfa lag die Veränderung im Mittel bei -0,24 ( $SE = \pm 0,29$ ). Damit war unter Placebo im Vergleich zur Verumbehandlung tendenziell eine Verbesserung zu beobachten (LS Mittelwert = -1,45,  $SE = \pm 0,81$ , 95%-KI = [-3,05; 0,14], p-Wert = 0,0740). Die GEE-Analyse für den Beobachtungszeitpunkt Woche 24 ergab ähnliche Ergebnisse mit einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline von 0,69 ( $SE = \pm 0,20$ ) unter Placebo und einer durchschnittlichen Veränderung von -0,18 ( $SE = \pm 0,28$ ) unter Vestronidase alfa (LS Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa – Placebo = -0,87,  $SE = \pm 0,30$ , 95%-KI = [-1,46; -0,28], p-Wert = 0,0038).

Der Baseline-Score für den feinmotorischen BOT-2-Untertest „Handgeschicklichkeit“ lag bei den elf untersuchten Patienten bei 3,6 Punkten ( $SD = \pm 3,35$ , Median 3,0, min = 1, max = 13) (siehe Tabelle 4-37). In der Behandlungswoche 24 konnten zehn der zwölf Patienten den Test durchführen. Die mittlere Änderung der feinmotorischen Genauigkeit bei diesen Patienten lag bei 0,1 ( $SD = \pm 0,74$ , Median = 0,0, min = -1, max = 1). Die mittels GEE berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag bei 0,2 ( $SE = \pm 0,21$ , 95%-KI = [-0,2; 0,6], p-Wert = 0,4094). Im statistischen Vergleich zwischen Placebo- und Vestronidase alfa-Behandlung wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (siehe Tabelle 4-40). Dennoch ist anzumerken, dass drei Patienten (27,3 %) zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt nach Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa eine Verbesserung im Bereich Feinmotorik gleich oder größer als die vordefinierte MID zeigten, während klinische relevante Verschlechterungen nicht beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-28).

Der Baseline-Score für den grobmotorischen BOT-2-Untertest „Gleichgewicht“ lag bei den sieben untersuchten Patienten bei 3,0 Punkten ( $SD = \pm 2,83$ , Median = 1,0, min = 1, max = 7) (siehe Tabelle 4-38). Nach 16 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa war im Vergleich zur Baseline im Mittel eine Verbesserung von 0,7 Punkten zu verzeichnen ( $SD = \pm 1,03$ , Median = 1,0, min = -1, max = 2), die sich in einem statistischen Trend widerspiegelte (LS Mittelwert = 0,7,  $SE = \pm 0,35$ , 95%-KI = [0,0; 1,4], p-Wert = 0,0533). In der Behandlungswoche 24 lag die mittlere Verbesserung des Gleichgewichts im Vergleich zur Baseline bei 0,8 Punkten ( $SD = \pm 0,84$ , Median = 1,0, min = 0, max = 2). Die mittels GEE-Modell berechnete Verbesserung nach 24 Wochen Behandlung lag ebenfalls bei 0,8 Punkten (LS Mittelwert) und zeigte sich gleichfalls in einem statistischen Trend ( $SE = \pm 0,46$ , 95%-KI = [-0,1; 1,7], p-Wert = 0,0883). Die durchschnittlichen Verbesserungen in Woche 16 und in

Woche 24 waren zudem größer als die *a priori* festgelegte MID, sodass diese Verbesserungen als klinisch relevant einzustufen waren.

Der Baseline-Score für den grobmotorischen BOT-2-Untertest „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ lag bei den sieben untersuchten Patienten bei 2,9 Punkten ( $SD = \pm 2,48$ , Median = 1,0, min = 1, max = 7) (siehe Tabelle 4-39). Nach 16 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa war im Vergleich zur Baseline im Mittel eine Verbesserung von 0,6 Punkten zu verzeichnen ( $SD = \pm 0,89$ , Median = 0,0, min = 0, max = 2). Die mittels GEE-Modell geschätzte Verbesserung lag ebenfalls bei 0,6 Punkten (LS Mittelwert) und war trotz der geringen Patientenzahl statistisch signifikant ( $SE = \pm 0,24$ , 95%-KI = [0,1; 1,1], p-Wert = 0,0129). Zudem lag die durchschnittliche Verbesserung über der *a priori* festgelegten MID und war somit klinisch relevant. In der Behandlungswoche 24 lag die mittlere Verbesserung von Schnelligkeit und Geschicklichkeit im Vergleich zur Baseline noch bei 0,2 Punkten ( $SD = \pm 0,45$ , Median = 0,0, min = 0, max = 1). Die mittels GEE berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei 0,2 Punkten ( $SE = \pm 0,12$ , 95%-KI = [0,0; 0,4], p-Wert = 0,1020).

Insgesamt blieben die feinmotorischen Fähigkeiten im Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa verglichen zur Baseline im Mittel weitgehend unverändert. 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 der Parallelgruppenanalysen jedoch stark eingeschränkt (15). 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 (siehe Tabelle 4-28). Im Kontext des progressiven Verlaufs der MPS VII-Erkrankung sind diese Ergebnisse als durchweg positive Entwicklungen zu werten.

Im Bereich Grobmotorik wurden im Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa auch Veränderungen relativ zur Baseline festgestellt. So konnte in Woche 16 der Behandlung im Bereich Schnelligkeit und Geschicklichkeit trotz der geringen Patientenzahl und der damit verbundenen geringen statistischen Power eine statistisch signifikante Verbesserung beobachtet werden, die zudem als klinisch relevant eingestuft werden konnte. Außerdem zeigten sich im Vergleich zur Baseline weitere Trends hinsichtlich einer Verbesserung der grobmotorischen Fähigkeiten im Bereich Gleichgewicht in den Wochen 16 und 24. Diese Verbesserungen waren ebenfalls als klinisch relevant einzustufen. Zudem zeigte sich eine Verbesserung der durchschnittlichen Scores in den Wochen 32 bis 48. Damit waren unter der Behandlung mit Vestronidase alfa positive Entwicklungen der Grobmotorik 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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.5 Schultergelenksbeweglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung der Schultergelenksbeweglichkeit

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	<p>Die Schultergelenksbeweglichkeit wurde in der vorliegenden Studie mittels der Goniometrie gemessen, die eine standardisierte und weit verbreitete Methode ist, um die Beweglichkeit der Gelenke zu untersuchen.</p> <p>Vor jeder Messung wurde der passive Bewegungsumfang (PROM, <i>passive range of motion</i>) der Schultergelenksflexion und -extension jeder Seite bestimmt, um so eventuelle Beschwerden oder Schmerzen zu identifizieren. Die anatomische Normalstellung der Schulter stellte die Null-Grad-Stellung und Startposition der Schultergelenksflexion und -extension dar. Die maximale passive Flexion und Extension des Schultergelenkes wurde bilateral mittels Goniometer gemessen und der höchste Wert von drei aufeinanderfolgenden Messungen wurde aufgezeichnet. Folgende Reihenfolge der Messungen sollte beachtet werden: rechte Schultergelenksflexion, linke Schultergelenksflexion, rechte Schultergelenksexension, linke Schultergelenksexension. Der Patient lag für die Messung mit der Wirbelsäule flach auf dem Rücken, die Beine waren angewinkelt. Die Schultergelenke wurden passiv gebeugt, bis ein initialer Widerstand gefühlt werden konnte. Die passive Schultergelenksflexion und -extension wurde in Grad gerundet auf den nächst höheren Grad gemessen. Im Verlauf der Behandlung wurde die maximale passive Flexion und Extension des Schultergelenks mit dem Ausgangswert vor Beginn der Behandlung verglichen.</p> <p>Die Messung der Schultergelenksbeweglichkeit wurde an folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt: zum Zeitpunkt der Randomisierung in Woche 0 (Baseline) sowie, soweit verfügbar, in den Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens). Für den verblindeten Zeitraum der Behandlung bis Woche 24 wurden die Ergebnisse der Messungen mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen und mithilfe eines GEE-Modells statistisch getestet. Der kleinste relevante Unterschied (MID) wurde als eine Änderung von 20 Grad (einer Schulter) festgelegt (zur detaillierten Beschreibung der MID siehe 4.3.1.3.2).</p>

*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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schultergelenksbeweglichkeit in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schultergelenksbeweglichkeit auf Basis der in Tabelle 4-42 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Erhebung des Endpunkts Schultergelenksbeweglichkeit erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals und objektiv mithilfe eines Goniometers. Alle Hauptanalysen zum statistischen Vergleich der Schultergelenksbeweglichkeit unter der Behandlung mit Vestronidase alfa mit der Beweglichkeit zur Baseline wurden *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt und vollständig berichtet. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Die Analysen umfassten alle Patienten der ITT-Population, soweit diese in der Lage waren den Test auszuführen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung MPS VII und den daraus resultierenden kleinen Stichprobengrößen konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schultergelenksbeweglichkeit wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den maximalen Bewegungsumfang der Flexion und Extension des linken Schultergelenks aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Schultergelenksflexion – Links (Grad)	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		p-Wert
					LS Mittelwert (SE)	95%- KI	
Baseline	12	138,7 (13,85)	118; 165	137,5			
Woche 8							

Parameter <b>Schultergelenksflexion – Links (Grad)</b>	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		p-Wert
					LS Mittelwert (SE)	95%- KI	
Baseline	12	138,7 (13,85)	118; 165	137,5			
Postbaseline	12	135,3 (22,35)	94; 170	141,0			
Veränderung zur Baseline	12	-3,3 (16,87)	-46; 19	0,0	-3,2 (4,82)	-12,7; 6,2	0,5041
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	138,7 (13,85)	118; 165	137,5			
Postbaseline	12	135,2 (18,22)	109; 173	135,0			
Veränderung zur Baseline	12	-3,5 (10,83)	-24; 13	-3,5	-3,4 (3,22)	-9,7; 2,9	0,2935
<b>Woche 24</b>							
Baseline	11	137,2 (13,48)	118; 135	135,0			
Postbaseline	11	131,0 (13,85)	105; 147	136,0			
Veränderung zur Baseline	11	-6,2 (18,73)	-60; 5	-1,0	-6,5 (4,86)	-16,1; 3,0	0,1778
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	140,1 (15,66)	118; 165	142,0			
Postbaseline	9	127,6 (13,51)	108; 150	131,0			
Veränderung zur Baseline	9	-12,6 (18,15)	-47; 8	-9,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	135,2 (17,20)	118; 165	133,0			
Postbaseline	6	125,2 (11,14)	105; 135	129,0			
Veränderung zur Baseline	6	-10,0 (19,12)	-45; 11	-4,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	141,7 (23,50)	118; 165	142,0			
Postbaseline	3	131,7 (16,56)	116; 149	130,0			
Veränderung zur Baseline	3	-10,0 (22,11)	-35; 7	-2,0			
<b>Parameter Schultergelenks- extension – Links (Grad)</b>							
<b>Baseline</b>	11	43,8 (9,53)	25; 55	45,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	10	42,7 (9,25)	25; 54	45,0			
Postbaseline	10	40,8 (8,48)	24; 53	41,0			
Veränderung zur Baseline	10	-1,9 (9,05)	-16; 10	-2,0	-0,3 (2,92)	-6,0; 5,4	0,9121
<b>Woche 16</b>							
Baseline	11	43,8 (9,53)	25; 55	45,0			
Postbaseline	11	41,4 (13,34)	19; 66	40,0			
Veränderung zur Baseline	11	-2,5 (10,05)	-16; 13	0,0	-2,4 (2,82)	-7,9; 3,1	0,3948
<b>Woche 24</b>							
Baseline	10	43,7 (10,03)	25; 55	46,5			
Postbaseline	10	41,7 (19,00)	29; 94	35,5			
Veränderung zur Baseline	10	-2,0 (16,73)	-17; 39	-7,0	-1,5 (4,83)	-10,9; 8,0	0,7632
<b>Woche 32</b>							
Baseline	8	46,3 (8,46)	30; 55	49,0			

Parameter <b>Schultergelenksflexion – Links (Grad)</b>	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		p-Wert
					LS Mittelwert (SE)	95%- KI	
Postbaseline	8	45,5 (15,84)	27; 75	41,0			
Veränderung zur Baseline	8	-0,8 (13,68)	-21; 20	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	46,2 (9,97)	30; 55	50,0			
Postbaseline	6	43,8 (20,11)	23; 82	41,5			
Veränderung zur Baseline	6	-2,3 (16,02)	-17; 27	-7,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	51,3 (2,31)	50; 54	50,0			
Postbaseline	3	40,0 (10,15)	29; 49	42,0			
Veränderung zur Baseline	3	-11,3 (8,50)	-21; -5	-8,0			

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den maximalen Bewegungsumfang der Flexion und Extension des rechten Schultergelenks aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter <b>Schultergelenks- flexion – Rechts (Grad)</b>	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		p-Wert
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	
<b>Baseline</b>	12	138,8 (14,26)	110; 159	143,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	138,8 (14,26)	110; 159	143,0			
Postbaseline	12	138,7 (19,06)	105; 170	140,5			
Veränderung zur Baseline	12	-0,2 (15,63)	-37; 26	0,5	-0,1 (4,30)	-8,5; 8,3	0,9796
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	138,8 (14,26)	110; 159	143,0			
Postbaseline	12	135,5 (15,14)	100; 158	136,0			
Veränderung zur Baseline	12	-3,3 (11,96)	-30; 15	-4,5	-3,3 (3,14)	-9,4; 2,9	0,2966
<b>Woche 24</b>							
Baseline	11	138,4 (14,85)	110; 159	142,0			
Postbaseline	11	136,4 (12,57)	110; 157	140,0			
Veränderung zur Baseline	11	-2,0 (15,26)	-30; 15	-3,0	-1,8 (3,54)	-8,8; 5,1	0,6034
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	139,9 (16,29)	110; 159	145,0			
Postbaseline	9	134,8 (13,47)	114; 153	130,0			
Veränderung zur Baseline	9	-5,1 (18,31)	-45; 15	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	135,7 (18,83)	110; 159	137,5			
Postbaseline	6	128,0 (7,38)	115; 135	129,5			
Veränderung zur Baseline	6	-7,7 (19,08)	-34; 18	-13,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	139,7 (26,08)	110; 159	150,0			
Postbaseline	3	133,7 (14,36)	123; 150	128,0			

Parameter <b>Schultergelenks- flexion – Rechts (Grad)</b>	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	LS Mittelwert (SE)	GEE 95%-KI	p-Wert
Veränderung zur Baseline	3	-6,0 (22,61)	-31; 13	0,0			
<b>Parameter Schultergelenks- extension – Rechts (Grad)</b>							
<b>Baseline</b>	11	44,2 (10,33)	32; 60	45,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	11	44,2 (10,33)	32; 60	45,0			
Postbaseline	11	43,2 (10,02)	29; 60	45,0			
Veränderung zur Baseline	11	-1,0 (10,61)	-20; 13	0,0	-0,9 (2,77)	-6,3; 4,5	0,7459
<b>Woche 16</b>							
Baseline	11	44,2 (10,33)	32; 60	45,0			
Postbaseline	11	43,2 (18,94)	20; 90	40,0			
Veränderung zur Baseline	11	-1,0 (15,38)	-15; 30	-6,0	-0,9 (4,41)	-9,5; 7,8	0,8386
<b>Woche 24</b>							
Baseline	10	42,6 (9,38)	32; 60	42,5			
Postbaseline	10	39,9 (15,16)	29; 81	37,0			
Veränderung zur Baseline	10	-2,7 (11,96)	-20; 21	-4,0	-3,4 (3,48)	-10,2; 3,4	0,3332
<b>Woche 32</b>							
Baseline	8	47,4 (10,25)	32; 60	48,0			
Postbaseline	8	46,1 (22,17)	28; 96	42,0			
Veränderung zur Baseline	8	-1,3 (15,67)	-17; 36	-5,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	45,5 (10,52)	32; 60	47,5			
Postbaseline	6	43,7 (20,03)	26; 82	39,5			
Veränderung zur Baseline	6	-1,8 (13,56)	-15; 22	-5,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	48,7 (3,21)	45; 51	50,0			
Postbaseline	3	42,3 (8,33)	33; 49	45,0			
Veränderung zur Baseline	3	-6,3 (5,13)	-12; -2	-5,0			

### Ergebnisbeschreibung

Zur Baseline-Messung konnte bei allen zwölf Patienten der maximale passive Bewegungsumfang der rechten und linken Schultergelenksflexion untersucht werden. Die Extension des linken und rechten Schultergelenks konnte bei elf Patienten untersucht werden. Insgesamt zeigten die Patienten zur Baseline kaum nennenswerte Einschränkungen des Bewegungsumfangs beider Schultergelenke. Der mittlere maximale passive Bewegungsumfang der linken Schultergelenksflexion lag zur Baseline bei 138,7° ( $SD = \pm 13,85$ , Median = 137,5, min = 118, max = 165), der der rechten Schultergelenksflexion lag bei 138,8° ( $SD = \pm 14,26$ , Median = 143,0, min = 110, max = 159). Damit lag die passive

Schultergelenksflexion beider Schultern fast im Normbereich von ca. 160°. Die im Mittel gemessene Schultergelenksflexion führte zudem in der Regel nicht zu einer Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten. Ähnliche Ergebnisse wurden für die Schultergelenksextension beider Seiten beobachtet. Der mittlere maximale Bewegungsumfang der Extension des linken Schultergelenks lag zur Baseline bei 43,8° ( $SD = \pm 9,53$ , Median = 45,0, min = 25, max = 55) und der des rechten Schultergelenks lag bei 44,2° ( $SD = \pm 10,33$ , Median = 45,0, min = 32, max = 60). Aufgrund dieser Deckeneffekte waren im gesamten Behandlungszeitraum bis Woche 48 lediglich bei einem Patienten klinisch relevante Verbesserungen der Schultergelenksbeweglichkeit gemäß dem definierten kleinsten relevanten Unterschied (MID) zu beobachten. Dagegen wurden bei drei Patienten im Behandlungszeitraum klinisch relevante Verschlechterungen der Schultergelenksbeweglichkeit beobachtet.

Ausgehend von anderen MPS-Erkrankungen, bei denen Kontrakturen und Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit bei den Patienten üblich sind, waren die vorliegenden Ausgangsergebnisse unerwartet. Da bereits zur Baseline keine signifikante Bewegungseinschränkung beider Schultergelenke bei den untersuchten Patienten erkennbar war, konnten demnach keine Verbesserungen der mittleren Schultergelenksflexion und -extension zu den Beobachtungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa relativ zur Baseline erzielt werden.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.6 Respiratorische Funktion – 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 der respiratorischen Funktion

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	Die Beeinträchtigung der Atemwegsfunktion ist ein wichtiger Morbiditätsparameter der Krankheitsprogression sowie des Mortalitätsrisikos bei MPS VII-Patienten. In der Studie UX003-CL301 wurde die Vitalkapazität der Lunge mittels Spirometrie gemessen. Das maximal erreichbare Atemzeitvolumen ( <i>Maximum Ventilatory Ventilation</i> , MVV) sowie die forcierte expiratorische Vitalkapazität ( <i>Forced Vital Capacity</i> , FVC) wurden als Parameter für die Lungenfunktion gewählt und unter Berücksichtigung der Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (ATS) und der <i>European Respiratory Society</i> (ERS) gemessen (56).

Ein Lungenfunktionstest mittels Spirometrie wurde bei Patienten, die auf eine invasive Beatmung angewiesen waren oder die sich einer Tracheotomie unterzogen hatten, nicht angewendet.

MVV ist das maximale Volumen, das ein Patient in einem vorgegebenen Zeitraum unter maximaler, wiederholter respiratorischer Anstrengung ausatmen kann und wird als Korrelat maximaler Atmung unter Belastung angesehen. Das in einer Sekunde ausgeatmete Volumen stellt das absolute forcierte expirierte Volumen der ersten Sekunde dar (FEV<sub>1</sub>). Als FVC wird das maximal expirierte Volumen bezeichnet. Die forcierte Vitalkapazität (FVC) wurde anhand normativer Daten (27-29) in Prozent-vorhergesagt-Werte umgerechnet.

Im Verlauf der Behandlung wurden die gemessenen Werte des respiratorischen Funktionstests mit dem Ergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen. Die mittleren Veränderungen von der Baseline vor dem Crossover bis 24 Wochen nach Beginn der Behandlung (verblindeter Zeitraum) wurden in Bezug auf den Mittelwert und die Standardabweichung über die Patienten hinweg beschrieben und zusätzlich mit der GEE-Methode statistisch getestet. Zudem wurde die mittlere Veränderung von der Baseline zu weiteren Zeitpunkten innerhalb des Studienverlaufs (soweit verfügbar) analysiert: 8, 16, 36, 40 und 48 Wochen. Das GEE-Modell für Veränderungen relativ zur Baseline umfasste die Baseline und den Beobachtungszeitpunkt als kategoriale Variable. Der kleinste relevante Unterschied (MID) wurde bei einer absoluten Änderung von 5 % oder einer relativen Änderung von 10 % des FVCs zur Baseline festgelegt (zur detaillierten Beschreibung der MID siehe 4.3.1.3.2).

*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 die respiratorische Funktion in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Respiratorische Funktion auf Basis der in Tabelle 4-46 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Alle Hauptanalysen wurden prospektiv im statistischen Analyseplan festgelegt. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Die Analyse umfasst alle Patienten der ITT-Population, soweit diese in der Lage waren, den Test zuverlässig durchzuführen. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa = 1; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung mit Placebo = 1). Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten zudem die vorgesehenen statistischen Vergleiche der respiratorischen Funktion zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt während der Behandlung mit Vestronidase alfa und der respiratorischen Funktion zur Baseline nicht durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurden Effekte der Behandlung mit Vestronidase alfa relativ zur Baseline deskriptiv beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Respiratorische Funktion wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für FVC (in %) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter FVC	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
<b>Baseline</b>	3	75,7 (15,70)	58; 88	81,0
<b>Woche 8</b>				
Baseline	2	84,5 (4,95)	81; 88	84,5
Postbaseline	2	85,5 (3,54)	83; 88	85,5
Veränderung zur Baseline	2	1,0 (8,49)	-5; 7	1,0
<b>Woche 16</b>				
Baseline	2	84,5 (4,95)	81; 88	84,5
Postbaseline	2	45,1 (56,46)	5; 85	45,1
Veränderung zur Baseline	2	-39,4 (51,51)	-76; -3	-39,4
<b>Woche 24</b>				
Baseline	1	81,0	81; 81	81,0
Postbaseline	1	81,0	81; 81	81,0
Veränderung zur Baseline	1	0,0	0; 0	0,0

Parameter FVC	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
<b>Woche 32</b>				
Baseline	1	88,0	88; 88	88,0
Postbaseline	1	79,0	79; 79	79,0
Veränderung zur Baseline	1	-9,0	-9; -9	-9

Tabelle 4-48: Ergebnisse für FEV<sub>1</sub> (in Litern) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter FEV <sub>1</sub>	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
<b>Baseline</b>	3	2,423 (1,0384)	1,34; 3,41	2,520
<b>Woche 8</b>				
Baseline	2	2,965 (0,6293)	2,52; 3,41	2,965
Postbaseline	2	3,030 (0,8485)	2,43; 3,63	3,030
Veränderung zur Baseline	2	0,065 (0,2192)	-0,09; 0,22	0,065
<b>Woche 16</b>				
Baseline	2	2,965 (0,6293)	2,52; 3,41	2,965
Postbaseline	2	3,045 (0,9263)	2,39; 3,70	3,045
Veränderung zur Baseline	2	0,080 (0,2970)	-0,13; 0,29	0,080
<b>Woche 24</b>				
Baseline	1	3,410	3,41; 3,41	3,410
Postbaseline	1	3,300	3,30; 3,30	3,300
Veränderung zur Baseline	1	-0,110	-0,11; -0,11	-0,110
<b>Woche 32</b>				
Baseline	1	2,520	2,52; 2,52	2,520
Postbaseline	1	2,230	2,23; 2,23	2,230
Veränderung zur Baseline	1	-0,290	-0,29; -0,29	-0,290

Tabelle 4-49: Ergebnisse für FEV<sub>1</sub>/FVC aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter FEV <sub>1</sub> /FVC	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
<b>Baseline</b>	3	82,3 (4,93)	79; 88	80,0
<b>Woche 8</b>				
Baseline	2	79,5 (0,71)	79; 80	79,5
Postbaseline	2	79,5 (0,71)	79; 80	79,5
Veränderung zur Baseline	2	0,0 (1,41)	-1; 1	0,0
<b>Woche 16</b>				
Baseline	2	79,5 (0,71)	79; 80	79,5
Postbaseline	2	78,0 (1,41)	77; 79	78,0
Veränderung zur Baseline	2	-1,5 (0,71)	-2; -1	-1,5
<b>Woche 24</b>				
Baseline	1	80,0	80; 80	80,0
Postbaseline	1	78,0	78; 78	78,0
Veränderung zur Baseline	1	-2,0	-2; -2	-2,0

Parameter FEV <sub>1</sub> /FVC	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
<b>Woche 32</b>				
Baseline	1	79,0	79; 79	79,0
Postbaseline	1	77,0	77; 77	77,0
Veränderung zur Baseline	1	-2,0	-2; -2	-2,0

Tabelle 4-50: Ergebnisse für MVV (L/m) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter MVV (L/m)	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
<b>Baseline</b>	2	83,50 (19,658)	69,6; 97,4	83,50
<b>Woche 8</b>				
Baseline	1	97,40	97,4; 97,4	97,40
Postbaseline	1	107,10	107,1; 107,1	107,10
Veränderung zur Baseline	1	9,70	9,7; 9,7	9,70
<b>Woche 16</b>				
Baseline	1	97,40	97,4; 97,4	97,40
Postbaseline	1	91,80	91,8; 91,8	91,80
Veränderung zur Baseline	1	-5,60	-5,6; -5,6	-5,60
<b>Woche 24</b>				
Baseline	0			
Postbaseline	0			
Veränderung zur Baseline	0			
<b>Woche 32</b>				
Baseline	1	97,40	97,4; 97,4	97,40
Postbaseline	1	100,50	100,5; 100,5	100,50
Veränderung zur Baseline	1	3,10	3,1; 3,1	3,10

### Ergebnisbeschreibung

Aufgrund von physischen und kognitiven Beeinträchtigungen der MPS VII Patienten, war es nicht immer möglich, dass alle in der Studie eingeschlossenen Patienten den Test durchführen konnten. Dies konnte sich auf den gesamten durchgeführten Test beziehen oder nur auf bestimmte Zeitpunkte. Im Fall der Lungenfunktionstestung waren neun der 12 eingeschlossenen Probanden zu jung oder kognitiv nicht fähig, um die spirometrischen Tests zur Baseline zuverlässig und valide durchzuführen. Aufgrund dessen konnten insgesamt nur zwei Patienten sowohl den FVC als auch den MVV zum Zeitpunkt der Baseline absolvieren. Ein dritter Patient vervollständigte den Test der FVC zum Beobachtungszeitraum der Baseline, konnte jedoch den MVV nicht zuverlässig durchführen. Auch konnte dieser Patient den Test an weiteren Beobachtungszeitpunkten nicht valide absolvieren. Aufgrund der begrenzten Stichprobengröße konnten keine inferenzstatistischen Analysen durchgeführt werden.

Von den untersuchten zwei Patienten, die einen validen FVC-Test zur Baseline durchgeführt haben, zeigte ein Patient eine FVC von 92 % zur Baseline, war aber während der Behandlungswoche 24 so ernsthaft erkrankt, dass er den Test nicht durchführen konnte. Die FVC in Behandlungswoche 32 war mit 85 % etwas niedriger als der Wert zur Baseline. Der andere Patient, der den Test abschließen konnte, hatte zur Baseline eine FVC von 89 %, konnte aber den Test nicht zuverlässig durchführen und erreichte einen Wert von 81 % in Behandlungswoche 24. Laut eines Elternberichts aus dem CGI, hatte ein Patient eine verbesserte Atmung und weniger Bedarf an nächtlicher Sauerstoffunterstützung. Hinsichtlich klinisch relevanter Veränderungen gemäß dem kleinsten relevanten Unterschied (MID) zeigte ein Patient in Behandlungswoche 24 eine Verschlechterung der Symptomatik. Im gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 kam es bei beiden Patienten zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt zu Verschlechterungen der Symptome. Bei einem Patienten war jedoch zu mindestens an einem Beobachtungszeitpunkt eine klinisch relevante Verbesserung zu beobachten.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße kann keine valide Aussage über die Ergebnisse bezüglich der respiratorischen Funktion getroffen werden. Eine Verbesserung bei einzelnen Patienten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.7 Sehschärfe – RCT

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

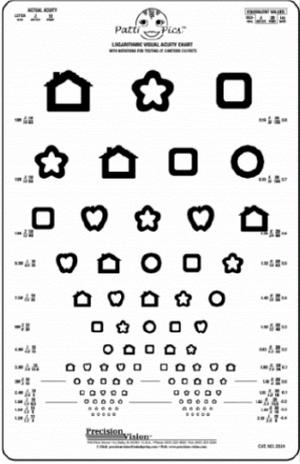
Tabelle 4-51: Operationalisierung der Sehschärfe

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	Die Sehfähigkeit ist ein wichtiger Mobilitätsfaktor, der sich auch auf die Lebensqualität des Patienten stark auswirkt. Die Sehfähigkeit wurde anhand der Sehschärfe eingeschätzt, die mit Hilfe der standardisierten Snellen-Sehprobentafel oder der Patti Pics Sehprobentafel erhoben wurde.

**Snellen - Sehtafel**



**Patti Pics-Sehtafel**



Die Snellen-Tafel ist eine Sehprobentafel zur Bestimmung der Sehschärfe bestehend aus Optotypen (Sehzeichen) verschiedener Größe, die auf 9 Reihen angeordnet sind und mit jeweils einer roten und einer grünen Linie zur Farberkennung gekoppelt ist. Die Patti Pics-Sehprobentafel wurde 2003 eingeführt, um die Sehschärfe von pädiatrischen und erwachsenen Patienten zu testen, für die die Erkennung von universellen Symbolen besser geeignet ist als Zahlen und Buchstaben. Die Sehprobentafel besteht aus fünf verschiedenen Optotypen verschiedener Größen. Die Patti Pics-Sehprobentafel kann für Kinder ab 36 Monate verwendet werden.

Es lag im Ermessen des Studienzentrums, welche Sehprobentafel verwendet wurde. Die Auswahl der Sehprobentafel war in der Regel abhängig von den kognitiven Fähigkeiten des Patienten. Wenn ein Patient Buchstaben verstehen konnte, kam die Snellen-Sehtafel zur Anwendung. War der Patient jedoch nicht in der Lage Buchstaben zu verstehen, kam die Patti Pics-Sehprobentafel zum Einsatz. Die Wahl der Sehprobentafel sollte im Verlauf der Studie nicht geändert werden. Jedes Studienzentrum musste mit den beiden Sehprobentafeln mit Augenokkluder und einem Beleuchtungsraum ausgestattet sein.

Die Ergebnisse der Tests wurden für jedes Auge unabhängig dokumentiert (korrigiert und nicht korrigiert). Folgende Ergebnisse wurden jeweils dokumentiert:

- Ein Bruch mit 20 im Zähler (obere Zahl, bezieht sich auf die Entfernung, aus der gemessen wird: 20 Fuß bzw. 6 Meter) und der Entfernung, aus der eine Person mit normaler Sehschärfe die Zeile lesen kann, die der Patient gerade korrekt gelesen hat, im Nenner (untere Zahl).

- Der dazugehörige Logarithmus der angulären Sehschärfe (Minimum separabile, *minimum angle of resolution*, MAR), LogMAR, mithilfe der folgenden Tabelle:

**Visual acuity scales**

Foot	Metre	Decimal	LogMAR
20/200	6/60	0.10	1.00
20/160	6/48	0.125	0.90
20/125	6/38	0.16	0.80
20/100	6/30	0.20	0.70
20/80	6/24	0.25	0.60
20/63	6/19	0.32	0.50
20/50	6/15	0.40	0.40
20/40	6/12	0.50	0.30
20/32	6/9.5	0.63	0.20
20/25	6/7.5	0.80	0.10
20/20	6/6	1.00	0.00
20/16	6/4.8	1.25	-0.10
20/12.5	6/3.8	1.60	-0.20
20/10	6/3	2.00	-0.30

Der Sehschärfetest wurde zu folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt: Randomisierung in Woche 0 (Baseline) sowie, soweit verfügbar, in den Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie). Für den verblindeten Zeitraum der Behandlung bis Woche 24 wurden die Ergebnisse des Sehschärfetests (Anzahl der korrekt gelesenen Linien und LogMAR) mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen und mithilfe eines GEE-Modells statistisch getestet. Der kleinste relevante Unterschied (MID) wurde bei einer Änderung von drei Linien (beide Augen) festgelegt (zur detaillierten Beschreibung der MID siehe 4.3.1.3.2).

*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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sehschärfe aus RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sehschärfe auf Basis der in Tabelle 4-52 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Alle Hauptanalysen wurden *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Die Analyse umfasst alle Patienten der ITT-Population, soweit diese in der Lage waren, den jeweiligen Sehtest verlässlich durchzuführen. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Aufgrund von physischen und kognitiven Beeinträchtigungen, war es nicht immer möglich, dass alle in der Studie eingeschlossenen Patienten den Test durchführen konnten. Dies konnte sich auf alle oder nur bestimmte Beobachtungszeitpunkte beziehen. Aufgrund der daraus resultierenden geringen Patientenzahl konnten keine aussagekräftigen Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa = 7; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 1). Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt der Sehschärfe wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Sehschärfe – Linkes Auge (in Linien bzw. LogMAR) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Linkes Auge, nicht korrigiert (Linie)	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p- Wert
<b>Baseline</b>	7	-3,9 (1,95)	-7; -1	-4,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	7	-3,9 (1,95)	-7; -1	-4,0			
Postbaseline	7	-3,6 (2,44)	-7; 0	-4,0			
Veränderung zur Baseline	7	0,3 (1,70)	-2; 3	0,0	0,3 (0,59)	-0,9; 1,4	0,6297
<b>Woche 16</b>							
Baseline	7	-3,9 (1,95)	-7; -1	-4,0			
Postbaseline	7	-2,6 (2,57)	-6; 0	-3,0			
Veränderung zur Baseline	7	1,3 (1,89)	-1; 5	1,0	1,3 (0,66)	0,0; 2,6	0,0506
<b>Woche 24</b>							
Baseline	7	-3,9 (1,95)	-7; -1	-4,0			

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

Postbaseline	7	-2,9 (2,48)	-7; 0	-3,0			
Veränderung zur Baseline	7	1,0 (1,83)	0; 5	0,0	1,0 (0,63)	-0,2; 2,2	0,1140
<b>Woche 32</b>							
Baseline	6	-3,8 (2,14)	-7; -1	-4,0			
Postbaseline	6	-3,3 (2,50)	-7; 0	-3,0			
Veränderung zur Baseline	6	0,5 (1,64)	-1; 3	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	3	-4,3 (3,06)	-7; -1	-5,0			
Postbaseline	3	-2,7 (3,06)	-6; 0	-2,0			
Veränderung zur Baseline	3	1,7 (1,15)	1; 3	1,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	-4,0 (4,24)	-7; -1	-4,0			
Postbaseline	2	-4,5 (3,54)	-7; -2	-4,5			
Veränderung zur Baseline	2	-0,5 (0,71)	-1; 0	-0,5			
<b>Parameter Linkes Auge, nicht korrigiert (LogMAR)</b>							
<b>Baseline</b>	7	0,39 (0,195)	0,1; 0,7	0,40			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	7	0,39 (0,195)	0,1; 0,7	0,40			
Postbaseline	7	0,36 (0,244)	0,0; 0,7	0,40	-0,03 (0,059)	-0,14; 0,09	0,6297
Veränderung zur Baseline	7	-0,03 (0,170)	-0,3; 0,2	0,00			
<b>Woche 16</b>							
Baseline	7	0,39 (0,195)	0,1; 0,7	0,40			
Postbaseline	7	0,26 (0,257)	0,0; 0,6	0,30	-0,13 (0,066)	-0,26; 0,00	0,0506
Veränderung zur Baseline	7	-0,13 (0,189)	-0,5; 0,1	-0,10			
<b>Woche 24</b>							
Baseline	7	0,39 (0,195)	0,1; 0,7	0,40			
Postbaseline	7	0,29 (0,248)	0,0; 0,7	0,30	-0,10 (0,063)	-0,22; 0,02	0,1140
Veränderung zur Baseline	7	-0,10 (0,183)	-0,5; 0,0	0,00			
<b>Woche 32</b>							
Baseline	6	0,38 (0,214)	0,1; 0,7	0,40			
Postbaseline	6	0,33 (0,250)	0,0; 0,7	0,30			
Veränderung zur Baseline	6	-0,05 (0,164)	-0,3; 0,1	0,00			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	3	0,43 (0,306)	0,1; 0,7	0,50			
Postbaseline	3	0,27 (0,306)	0,0; 0,6	0,20			
Veränderung zur Baseline	3	-0,17 (0,115)	-0,3; -0,1	-0,10			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	0,40 (0,424)	0,1; 0,7	0,40			
Postbaseline	2	0,45 (0,354)	0,2; 0,7	0,45			
Veränderung zur Baseline	2	0,05 (0,071)	0,0; 0,1	0,05			

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sehstärke – Rechtes Auge (in Linien bzw. logMAR) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Rechtes Auge, nicht korrigiert (Linie)	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	7	-3,6 (1,13)	-5; -2	-4,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	7	-3,6 (1,13)	-5; -2	-4,0			
Postbaseline	7	-2,9 (1,68)	-5; 0	-3,0			
Veränderung zur Baseline	7	0,7 (1,38)	-1; 3	0,0	0,7 (0,48)	-0,2; 1,7	0,1382
<b>Woche 16</b>							
Baseline	7	-3,6 (1,13)	-5; -2	-4,0			
Postbaseline	7	-2,7 (2,14)	-5; 0	-3,0			
Veränderung zur Baseline	7	0,9 (2,12)	-1; 5	0,0	0,9 (0,72)	-0,6; 2,3	0,2346
<b>Woche 24</b>							
Baseline	7	-3,6 (1,13)	-5; -2	-4,0			
Postbaseline	7	-2,7 (1,70)	-5; 0	-2,0			
Veränderung zur Baseline	7	0,9 (1,46)	-1; 3	0,0	0,9 (0,51)	-0,1; 1,8	0,0906
<b>Woche 32</b>							
Baseline	6	-3,5 (1,22)	-5; -2	-4,0			
Postbaseline	6	-2,8 (0,98)	-4; -2	-2,5			
Veränderung zur Baseline	6	0,7 (1,21)	0; 3	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	3	-3,7 (1,53)	-5; -2	-4,0			
Postbaseline	3	-2,0 (1,73)	-3; 0	-3,0			
Veränderung zur Baseline	3	1,7 (0,58)	1; 2	2,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	-3,0 (1,41)	-4; -2	-3,0			
Postbaseline	2	-2,5 (3,54)	-5; 0	-2,5			
Veränderung zur Baseline	2	0,5 (2,12)	-1; 2	0,5			
Parameter Rechtes Auge, nicht korrigiert (LogMAR)							
<b>Baseline</b>	7	0,36 (0,113)	0,2; 0,5	0,40			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	7	0,36 (0,113)	0,2; 0,5	0,40			
Postbaseline	7	0,29 (0,168)	0,0; 0,5	0,30			
Veränderung zur Baseline	7	-0,07 (0,138)	-0,3; 0,1	0,00	-0,07 (0,048)	-0,17; 0,02	0,1382
<b>Woche 16</b>							
Baseline	7	0,36 (0,113)	0,2; 0,5	0,40			
Postbaseline	7	0,27 (0,214)	0,0; 0,5	0,30			
Veränderung zur Baseline	7	-0,09 (0,212)	-0,5; 0,1	0,00	-0,09 (0,072)	-0,23; 0,06	0,2346
<b>Woche 24</b>							
Baseline	7	0,36 (0,113)	0,2; 0,5	0,40			
Postbaseline	7	0,27 (0,170)	0,0; 0,5	0,20			

Veränderung zur Baseline	7	-0,09 (0,146)	-0,3; 0,1	0,00	-0,09 (0,051)	-0,18; 0,01	0,0906
<b>Woche 32</b>							
Baseline	6	0,35 (0,122)	0,2; 0,5	0,40			
Postbaseline	6	0,28 (0,098)	0,2; 0,4	0,25			
Veränderung zur Baseline	6	-0,07 (0,121)	-0,3; 0,0	0,00			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	3	0,37 (0,153)	0,2; 0,5	0,40			
Postbaseline	3	0,20 (0,173)	0,0; 0,3	0,30			
Veränderung zur Baseline	3	-0,17 (0,058)	-0,2; -0,1	-0,20			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	0,30 (0,141)	0,2; 0,4	0,30			
Postbaseline	2	0,25 (0,354)	0,0; 0,5	0,25			
Veränderung zur Baseline	2	-0,05 (0,212)	-0,2; 0,1	-0,05			

### Ergebnisbeschreibung

Die MPS VII-Erkrankung ist eine äußerst seltene und zudem heterogene Erkrankung, die eine sehr patienten-individuelle klinische Manifestation aufzeigt. Aufgrund von physischen und kognitiven Beeinträchtigungen, war es nicht immer möglich, dass alle in der Studie eingeschlossenen Patienten den Test durchführen konnten. Fünf der zwölf MPS VII-Patienten waren kognitiv zu stark eingeschränkt, um den Sehschärfetest zur Baseline zu verstehen, sodass insgesamt nur sieben Patienten den Test durchführen konnten. Keiner der Patienten verwendete Korrekturlinsen, sodass nur die nicht korrigierte Sehschärfe untersucht wurde.

In Woche 16 der Behandlung mit Vestronidase alfa gab es für die Sehschärfe des linken Auges bei der Anzahl korrekt gelesener Linien im Mittel im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung von 1,3 Linien ( $SD = \pm 1,89$ , Median = 1,0, min = -1, max = 5), welche sich in der Analyse mittels GEE-Modell trotz der geringen Stichprobengröße in einem statistischen Trend widerspiegelte (LS Mittelwert = 1,3, 95%-KI = [0,0; 2,6]), p-Wert = 0,0506). Nach 24 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung gab es für die Sehschärfe des linken Auges bei der Anzahl korrekt gelesener Linien im Mittel im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung von 1,0 Linien ( $SD = \pm 1,83$ , Median = 0,0, min = 0, max = 5). Die Analyse mittels GEE-Modell ergab ebenfalls eine durchschnittliche Verbesserung von 1,0 Linien (LS Mittelwert, 95%-KI = [-0,2; 2,2], p-Wert = 0,1140). Die Analysen der Sehschärfe gemessen in LogMAR bestätigten diese Ergebnisse. In Woche 16 war im Mittel eine Veränderung von -0,13 ( $SD = \pm 0,19$ , Median = -0,10, min = -0,5, max = 0,1) zu verzeichnen, welche sich in der Analyse mittels GEE-Modell in einem statistischen Trend widerspiegelte (LS Mittelwert = -0,13, 95%-KI = [-0,26; 0,00], p-Wert = 0,0506). In Woche 24 lag die mittlere Veränderung bei -0,10 ( $SD = \pm 0,18$ , Median = 0,00, min = -0,5, max = 0,0). Die Analyse mittels GEE-Methode ergab eine durchschnittliche Veränderung von -0,10 (LS Mittelwert, 95%-KI = [-0,22; 0,02], p-Wert = 0,1140).

Die Sehschärfe des rechten Auges gemessen an der Anzahl korrekt gelesener Linien war nach 16 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung im Mittel um 0,9 Linien ( $SD = \pm 2,12$ , Median

= 0,0, min = -1, max = 5) verbessert. Die Analyse mittels GEE-Modell ergab ebenfalls eine durchschnittliche Verbesserung um 0,9 Linien (LS Mittelwert, 95%-KI = [-0,6; 2,3], p-Wert = 0,2346). Nach 24 Wochen war im Durchschnitt ebenfalls eine Verbesserung um 0,9 Linien ( $SD = \pm 1,46$ , Median = 0,0, min = -1, max = 3) zu verzeichnen. Die Analysen mittels GEE-Modell ergaben eine mittlere Verbesserung von 1,0 Linien (LS Mittelwert), die sich auch in einem statistischen Trend widerspiegelte (95%-KI = [-0,1; 1,8], p-Wert = 0,0906). Die Analysen der Sehschärfe gemessen in LogMAR bestätigten diese Ergebnisse. In Woche 16 war im Mittel eine Veränderung von -0,09 ( $SD = \pm 0,21$ , Median = 0,0, min = -0,5, max = 0,1) zu verzeichnen. Die Analyse mittels GEE-Methode ergab ebenfalls eine durchschnittliche Veränderung von -0,09 (LS Mittelwert, 95%-KI = [-0,23; 0,06], p-Wert = 0,2346). In Woche 24 lag die mittlere Veränderung auch bei -0,09 ( $SD = \pm 0,15$ , Median = 0,00, min = -0,3, max = 0,1), welche sich in der Analyse mittels GEE-Modell in einem statistischen Trend widerspiegelte (LS Mittelwert = -0,09, 95%-KI = [-0,18; 0,01], p-Wert = 0,0906).

Aufgrund der geringen Patientenzahl kann keine valide Aussage zur statistischen Signifikanz der Veränderungen der Sehschärfe getroffen werden. Dennoch waren zu fast allen Beobachtungszeitpunkten Verbesserungen der Sehschärfe für beide Augen zu erkennen, die sich trotz der geringen Stichprobengrößen zum Teil in statistischen Trends widerspiegelten. Ein Patient zeigte zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt eine klinisch relevante Verbesserung gemäß dem kleinsten relevanten Unterschied (MID). Klinisch relevante Verschlechterungen wurden nicht beobachtet. Damit gab es Hinweise auf die Stabilisierung und sogar Verbesserung der Sehschärfe unter der Behandlung mit Vestronidase alfa. Aufgrund des progressiven Verlaufs der MPS VII-Erkrankung, bei dem ohne Behandlung eine Verschlechterung der Symptomatik zu erwarten ist, deuten diese Beobachtungen auf einen Behandlungserfolg hin.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **4.3.1.3.8 Fatigue – RCT**

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Fatigue

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	<p>Die vom Patienten wahrgenommene Fatigue wurde mit Hilfe der multidimensionalen Fatigue-Skala des <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL™) ermittelt. Die Reliabilität und Validität wurde in Validierungsstudien verschiedener Populationen bestätigt, die auch für die multidimensionale Fatigue-Skala vorliegt (73-75). Diese dient dazu, die Fatigue von Patienten (&gt; 2 Jahre) mit akuten oder chronischen Krankheiten zu erfassen.</p> <p>Für den PedsQL™ – Fatigue gibt es unterschiedliche Skalen für verschiedene Altersgruppen (5-7, 8-12, 13-18 und 18-25 Jahre). Falls die Patienten nicht selbst in der Lage sind, den Fragebogen auszufüllen, wird ein Fragebogen verwendet, der von den Eltern/Pflegenden/Betreuern ausgefüllt wird. Für Kinder von 5-7 Jahre ist die Skala mit Hilfe von Smileys auszufüllen.</p> <p>Die multidimensionale Fatigue-Skala umfasst insgesamt 18 Items, die drei Dimensionen abfragen: Allgemeine Fatigue (sechs Items), Schlaf/Ruhe (sechs Items) und kognitive Fatigue (sechs Items). Jedes Item hat eine fünf Punkte Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (nahezu immer), die in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt wurde. Höhere Werte stehen für geringere Ermüdung und entsprechen somit einer höheren Lebensqualität.</p> <p>Der Fragebogen wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline) durchgeführt sowie in den Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie).</p> <p>Die mittleren Veränderungen im verblindeten Zeitraum bis Woche 24 der Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline vor dem Crossover wurden deskriptiv über die Patienten hinweg beschrieben und zusätzlich mit der GEE-Methode statistisch getestet. Zudem wurde die mittlere Veränderung von der Baseline zu weiteren Zeitpunkten innerhalb des Studienverlaufs (soweit verfügbar) verfolgt: Woche 8, 16, 36, 40 und 48. Für den Fatigue-Gesamtskalenwert wurden <i>post hoc</i> im Zuge des Tag-120 EMA MAA-Prozesses zusätzlich die Ergebnisse nach der Behandlung mit Vestronidase alfa mit den Ergebnissen nach Behandlung mit Placebo mittels GEE-Methode verglichen (Woche 8, 16, 24). Für die Einstufung einer Veränderung der Fatigue als klinisch relevant wurde der kleinste relevante Unterschied (MID) bei einer Änderung von 10 Punkten des Fatigue-Gesamtskalenwertes festgelegt (zur detaillierten Beschreibung der MID siehe 4.3.1.3.2).</p>

*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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Fatigue (gemessen anhand der multidimensionalen Fatigue-Skala des PedsQL™) auf Basis der in Tabelle 4-56 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Alle *a priori* festgelegten statistischen Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden vollständig berichtet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, wurden *post hoc* zusätzlich Parallelgruppenanalysen durchgeführt, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fatigue wird insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Dimension Allgemeine Fatigue aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Dimension Allgemeine Fatigue	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	12	65,4 (20,75)	30; 96	67,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	65,4 (20,75)	30; 96	67,0			
Postbaseline	12	64,5 (18,81)	35; 92	69,0			
Veränderung zur Baseline	12	-0,9 (10,27)	-17; 13	-2,0	-0,9 (2,65)	-6,1; 4,3	0,7291
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	65,4 (20,75)	30; 96	67,0			
Postbaseline	12	68,5 (24,57)	17; 96	77,0			
Veränderung zur Baseline	12	3,1 (16,84)	-29; 37	4,0	3,1 (4,60)	-5,9; 12,1	0,5026
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	65,4 (20,75)	30; 96	67,0			
Postbaseline	12	68,9 (25,33)	25; 100	71,0			
Veränderung zur Baseline	12	3,5 (13,16)	-33; 21	4,5	3,5 (3,72)	-3,8; 10,8	0,3467
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	70,0 (21,67)	30; 96	75,0			
Postbaseline	9	79,3 (18,45)	38; 96	79,0			

Parameter Dimension Allgemeine Fatigue	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Veränderung zur Baseline	9	9,3 (9,77)	-4; 25	8,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	9	66,2 (23,96)	30; 96	73,0			
Postbaseline	9	68,2 (24,26)	29; 92	73,0			
Veränderung zur Baseline	9	2,0 (7,29)	-8; 9	3,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	57,3 (34,43)	30; 96	46,0			
Postbaseline	3	59,7 (29,91)	33; 92	54,0			
Veränderung zur Baseline	3	2,3 (6,03)	-4; 8	3,0			

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Dimension Schlaf/Ruhe aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Dimension Schlaf/Ruhe	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	12	72,0 (25,38)	29; 100	79,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	72,0 (25,38)	29; 100	79,0			
Postbaseline	12	76,5 (23,90)	29; 100	85,5			
Veränderung zur Baseline	12	4,5 (10,66)	-13; 21	0,0	4,5 (2,84)	-1,1; 10,1	0,1129
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	72,0 (25,38)	29; 100	79,0			
Postbaseline	12	74,0 (27,49)	25; 100	79,0			
Veränderung zur Baseline	12	2,0 (13,03)	-17; 29	2,0	2,0 (3,59)	-5,0; 9,0	0,5773
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	72,0 (25,38)	29; 100	79,0			
Postbaseline	12	70,6 (27,92)	25; 100	79,0			
Veränderung zur Baseline	12	-1,4 (9,96)	-17; 13	0,0	-1,4 (2,81)	-6,9; 4,1	0,6135
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	70,4 (25,31)	29; 100	75,0			
Postbaseline	9	79,2 (24,31)	29; 100	88,0			
Veränderung zur Baseline	9	8,8 (14,86)	-17; 29	8,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	73,0 (24,02)	42; 100	79,0			
Postbaseline	6	76,5 (19,75)	42; 100	79,0			
Veränderung zur Baseline	6	3,5 (17,67)	-21; 33	2,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	62,7 (32,39)	42; 100	46,0			
Postbaseline	3	80,7 (17,21)	67; 100	75,0			
Veränderung zur Baseline	3	18,0 (16,70)	0; 33	21,0			

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Dimension Kognitive Fatigue aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Dimension Kognitive Fatigue	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	12	55,8 (22,53)	13; 100	56,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	55,8 (22,53)	13; 100	56,5			
Postbaseline	12	63,4 (17,97)	46; 96	57,0			
Veränderung zur Baseline	12	7,7 (17,20)	-21; 43	8,0	7,9 (3,73)	0,6; 15,2	0,0337
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	55,8 (22,53)	13; 100	56,5			
Postbaseline	12	65,7 (12,82)	50; 88	63,0			
Veränderung zur Baseline	12	9,9 (18,50)	-12; 50	4,0	10,2 (3,20)	3,9; 16,4	0,0015
<b>Woche 24</b>							
Baseline	11	54,0 (22,76)	13; 100	50,0			
Postbaseline	11	62,5 (26,92)	10; 96	54,0			
Veränderung zur Baseline	11	8,5 (20,85)	-17; 52	0,0	7,6 (6,02)	-4,2; 19,4	0,2055
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	58,1 (24,82)	13; 100	63,0			
Postbaseline	9	69,9 (23,22)	17; 100	79,0			
Veränderung zur Baseline	9	11,8 (19,02)	-21; 37	16,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	61,3 (12,79)	42; 75	65,0			
Postbaseline	6	74,8 (15,07)	58; 92	74,0			
Veränderung zur Baseline	6	13,5 (19,43)	-13; 43	13,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	62,7 (11,15)	50; 71	67,0			
Postbaseline	3	64,3 (2,31)	63; 67	63,0			
Veränderung zur Baseline	3	1,7 (9,81)	-4; 13	-4,0			

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Gesamtskalenwert Fatigue aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Gesamtskalenwert Fatigue	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	12	64,5 (15,91)	43; 89	67,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	64,5 (15,91)	43; 89	67,0			
Postbaseline	12	68,3 (14,22)	44; 88	74,0			
Veränderung zur Baseline	12	3,8 (7,46)	-10; 14	4,5	3,8 (2,19)	-0,5; 8,0	0,0866
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	64,5 (15,91)	43; 89	67,0			
Postbaseline	12	69,6 (19,92)	33; 99	75,0			

Parameter Gesamtskalenwert Fatigue	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Veränderung zur Baseline	12	5,1 (10,57)	-7; 23	2,5	5,1 (2,91)	-0,6; 10,8	0,0805
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	64,5 (15,91)	43; 89	67,0			
Postbaseline	12	67,9 (22,71)	33; 99	68,0			
Veränderung zur Baseline	12	3,4 (9,99)	-10; 20	2,5	3,4 (2,64)	-1,8; 8,6	0,1953
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	66,4 (17,17)	43; 89	71,0			
Postbaseline	9	77,0 (17,15)	42; 93	83,0			
Veränderung zur Baseline	9	10,6 (11,62)	-8; 22	16,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	67,2 (16,03)	46; 88	72,5			
Postbaseline	6	73,0 (17,53)	43; 94	78,0			
Veränderung zur Baseline	6	5,8 (8,21)	-7; 18	5,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	61,3 (23,18)	46; 88	50,0			
Postbaseline	3	68,3 (14,98)	56; 85	64,0			
Veränderung zur Baseline	3	7,0 (10,54)	-3; 18	6,0			

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung zur Baseline des Fatigue-Gesamtskalenwertes unter Placebo- und Vestronidase alfa-Behandlung gemessen mittels der multidimensionalen Fatigue-Skala des PedsQL aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Fatigue	n	LS Mittelwert (SE)		Differenz Vestronidase alfa – Placebo			
		Placebo	Vestronidase alfa	Placebo	Vestronidase alfa	LS Mittelwert (SE)	95%- KI
Woche 8	9	12	5,58 (3,435)	3,97 (1,878)	-1,62 (4,539)	-10,51; 7,28	0,7216
Woche 16	6	12	4,33 (4,829)	5,30 (3,037)	0,97 (6,815)	-12,39; 14,32	0,8874
Woche 24	3	12	2,46 (5,544)	3,63 (3,124)	1,17 (6,907)	-12,37; 14,71	0,8654

### Ergebnisbeschreibung

Der Fragebogen wurde von der gesamten untersuchten Studienpopulation bzw. deren Eltern/Pflegende/Betreuer (n=12) ausgefüllt. Zum Beobachtungszeitpunkt der Baseline lag der Mittelwert des Gesamtskalenwertes bei 64,5 Punkten ( $SD = \pm 15,91$ , Median = 67,0, min = 43, max = 89) (siehe Tabelle 4-60). Insgesamt konnte für alle untersuchten Beobachtungszeitpunkte nach Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa eine Verbesserung der Fatigue-Gesamtskalenwerte festgestellt werden (siehe Abbildung 4-10).

Schon nach 8 Wochen verbesserte sich die Fatigue im Mittel um 3,8 Punkte ( $SD = \pm 7,46$ , Median = 4,5, min = -10, max = 14). Die mittels GEE-Modell berechnete Veränderung nach 8 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei 3,8 Punkten und zeigte sich statistisch trotz der geringen Stichprobengröße in einem Trend ( $SE = \pm 2,91$ , 95%-KI = [-0,5; 8,0], p-Wert = 0,0866). In Woche 16 war der Gesamtskalenwert im Vergleich zur Baseline im Mittel um 5,1 Punkte gestiegen ( $SD = \pm 10,57$ ,  $SE = \pm 2,91$ ). Diese Verbesserung spiegelte sich ebenfalls in einem statistischen Trend wider (95%-KI = [-0,6; 10,8], p-Wert = 0,0805). Nach 24 Wochen Behandlung konnte im Vergleich zur Baseline immer noch ein mittlerer Anstieg des Gesamtskalenwertes von 3,4 Punkten festgestellt werden ( $SD = \pm 9,99$ , Median = 2,5, min = -10, max = 20). Die mittels GEE-Modell berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei 3,4 Punkten ( $SE = \pm 2,64$ , 95%-KI = [-1,8; 8,6], p-Wert = 0,1953). In Woche 32 war der Gesamtskalenwert im Durchschnitt sogar um 10,6 Punkte gestiegen ( $SD = \pm 11,62$ , Median = 16,0, min = -8, max = 22) und lag somit über der festgelegten MID von 10 Punkten. Außerdem war nach dem Crossover von Placebo- auf Vestronidase alfa-Behandlung ein Trend zu höheren Fatigue-Gesamtskalenwerten zu erkennen (siehe Abbildung 4-11).

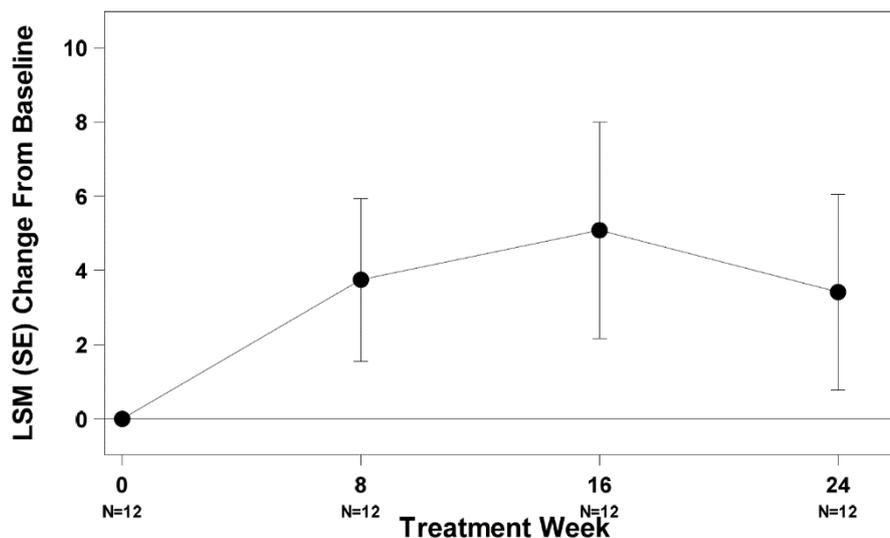


Abbildung 4-10: Veränderung des Fatigue-Gesamtskalenwertes von der Baseline bis Woche 24 der Behandlung mit Vestronidase alfa.

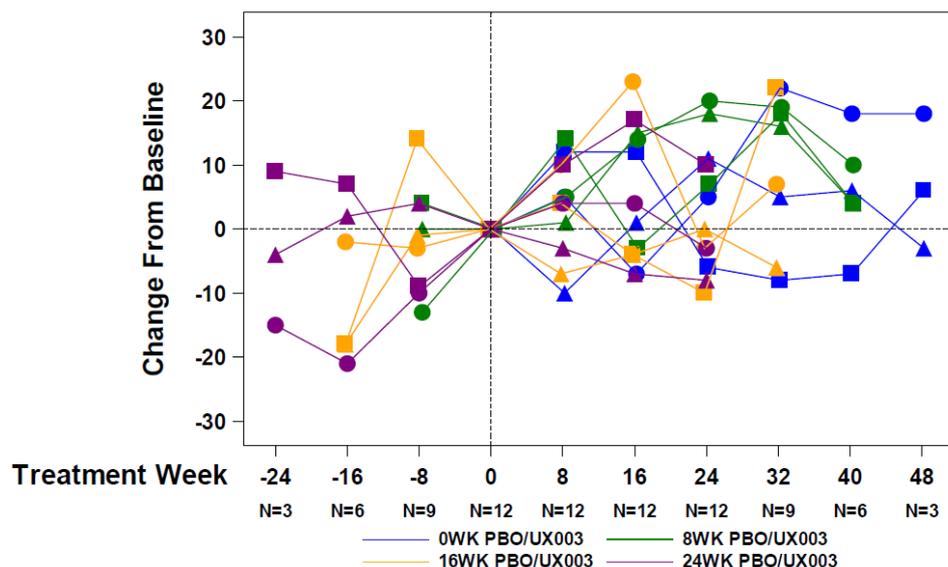


Abbildung 4-11: Veränderung des Fatigue-Gesamtskalenwertes von der Baseline pro Patient und Behandlungsgruppe (blau: Gruppe A, grün: Gruppe B, gelb: Gruppe C, violett: Gruppe D) vor und nach dem Crossover von Placebo- auf Vestronidase alfa-Behandlung (*Treatment Week 0*).

Die Parallelgruppenanalysen für den Gesamtskalenwert ergaben zu keinem Beobachtungszeitpunkt bis Woche 24 Unterschiede zwischen Placebo- und Verumbehandlung in der Veränderung relativ zur Baseline (siehe Tabelle 4-61). Dennoch zeigten neun der zwölf eingeschlossenen Patienten (75 %) zu mindestens an einem Beobachtungszeitpunkt nach Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa eine Verbesserung des Gesamtskalenwertes gleich oder größer als die vordefinierte MID von 10 Punkten (siehe Tabelle 4-28).

Für die einzelnen Dimensionen der multidimensionalen Fatigue-Skala wurden während der Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline ebenfalls Verbesserungen beobachtet. Zu fast allen Beobachtungszeitpunkten waren die Skalenwerte der Einzeldimensionen höher als zum Zeitpunkt der Baseline. Bereits nach 8 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa waren die Skalenwerte der Dimension Kognitive Fatigue signifikant um durchschnittlich 7,7 Punkte gestiegen ( $SD = \pm 17,2$ , Median = 8,0, min = -21, max = 43, LS Mittelwert = 7,9,  $SE = \pm 3,73$ , 95%-KI = [0,6; 15,2], p-Wert = 0,0337) (siehe Tabelle 4-59). In Woche 16 war sogar ein signifikanter Anstieg der Werte dieser Dimension von 9,9 Punkten zu verzeichnen ( $SD = \pm 18,5$ , Median = 8,0, min = -12, max = 50, LS Mittelwert = 10,2,  $SE = \pm 3,2$ , 95%-KI = [3,9; 16,4], p-Wert = 0,0015). Nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa lag die mittlere Verbesserung der Werte im Vergleich zur Baseline noch bei 8,5 Punkten ( $SD = \pm 20,85$ , Median = 0,0, min = -17, max = 52, LS Mittelwert = 7,6,  $SE = \pm 6,02$ , 95%-KI = [-4,2; 19,4], p-Wert = 0,2055).

Trotz der geringen Patientenzahl und trotz des sehr heterogenen Charakters der Erkrankung konnten bereits frühzeitig nach Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline Verbesserungen der Fatigue festgestellt werden. Im Hinblick auf den

Gesamtskalenwert und die Einzeldimension Kognitive Fatigue waren diese Verbesserungen sogar statistisch signifikant oder zeigten sich als statistische Trends. Außerdem ist anzumerken, dass zu fast allen Beobachtungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa im Mittel Verbesserungen der Fatigue auf allen einzelnen Dimensionen und in der Gesamtskala zu verzeichnen waren. Im Vergleich zwischen Placebo- und Verumbehandlung zeigten sich im Fatigue-Gesamtskalenwert zwar keine Unterschiede. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Parallelgruppenanalysen jedoch ohnehin stark eingeschränkt (15). Dennoch ist hervorzuheben, dass nach dem Crossover von Placebo- auf Vestronidase alfa-Behandlung ein Trend zu höheren Fatigue-Gesamtskalenwerten zu erkennen war. Zudem zeigten 75 % der Patienten zu mindestens an einem Beobachtungszeitpunkt nach Beginn der Vestronidase alfa-Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung im Gesamtskalenwert Fatigue. Aufgrund der progredienten Natur von MPS VII deuten die beobachteten Verbesserungen unter der Behandlung mit Vestronidase alfa eindeutig auf einen Therapieerfolg hin.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.9 Wachstum – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Wachstums

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	<p>Eines der häufigsten phänotypischen Charakteristika von MPS VII-Patienten ist Minderwuchs (2).</p> <p>Das Wachstum der Patienten wurde in der vorliegenden UX003-CL301 Studie an der Körpergröße (stehend oder, wenn nicht möglich, sitzend) und dem Körpergewicht gemessen. Mit Schluss der Epiphysenfugen zum Ende der Pubertät ist jedoch kein weiteres Längenwachstum möglich. Bei Mädchen setzt diese Entwicklung deutlich früher ein als bei Jungen, sodass Jungen in der Regel im Alter von 14 bis 17 und Mädchen schon mit 13 bis 15 Jahren ihre endgültige Körpergröße erreichen (112). Aus diesem Grund beschränkte sich die Analyse auf männliche Patienten im Alter von <math>\leq 18</math> Jahren und weibliche Patienten im Alter von <math>\leq 15</math> Jahren.</p> <p>Vor der Messung der Körpergröße und des Körpergewichts sollte der Patient die Schuhe, Orthesen, schwere Kleidung oder Mäntel ablegen. Die Körpergröße sollte, soweit wie möglich,</p>

im Stehen gemessen werden. Die Messung der Körpergröße im Sitzen sollte nur vorgenommen werden, wenn der zu untersuchende Patient nicht angemessen stehen konnte. Die Messung der Stehgröße sollte mittels Stadiometer erfolgen. Dabei sollte der Kopf so positioniert werden, dass die Frankfurter Horizontale parallel zum Boden verläuft. Die Frankfurter Horizontale ist eine gedachte Ebene, die durch den tiefstgelegenen Punkt des Unterrandes der Augenhöhle und durch den höchsten Punkt des äußeren Gehörgangs verläuft. Die Stehhöhe wurde in Zentimetern, auf den nächsten Millimeter gerundet (z.B. 171,6 cm), dokumentiert. Wenn die Körpergröße sitzend gemessen wurde, sollte zunächst die Höhe des Sitzes dokumentiert werden. Der Proband wurde auf dem Sitz so positioniert, dass die Schulterblätter und das Gesäß Kontakt zum Stadiometer hatten. Wie auch bei der Messung der Stehhöhe sollte der Kopf so positioniert werden, dass die Frankfurter Horizontale parallel zum Boden verläuft. Um die Sitzhöhe des Patienten zu bestimmen, wurde die Höhe des Sitzes von der mit dem Stadiometer gemessenen Höhe subtrahiert. Um das Körpergewicht zu messen, konnten die zu untersuchenden Patienten stehend oder sitzend gewogen werden (abhängig von der zur Verfügung stehenden Waage). Das Gewicht wurde in Kilogramm dokumentiert.

Die entsprechenden Werte der Körpergröße und des Körpergewichts wurden unter Verwendung der normativen Daten des CDC (2000) normalisiert (z-Werte) (81). Ein z-Wert von 0 bedeutet, dass der gemessene Wert dem Mittelwert entspricht. Bei +1 bzw. -1 liegt der Wert eine Standardabweichung über bzw. unter dem Mittelwert. Die Berechnung des z-Wertes beseitigt somit die durch das Alter bedingte Variabilität und die Ergebnisse innerhalb des Patientenkollektivs können verglichen werden.

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Körpergröße (in cm oder z-Wert, stehend gemessen) wurde für jeden Patienten mithilfe eines linearen Regressionsmodells für ausgewählte Messungen vor Beginn der Behandlung (z.B. innerhalb der letzten zwei Jahren vor dem Beobachtungszeitpunkt Baseline) und für die Daten während der Behandlung bestimmt:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 X_t + \varepsilon_i$$

Dabei ist  $Y_t$  die Körpergröße (in cm oder z-Wert) zum Zeitpunkt  $t$ ;  $X_t$  ist der Zeitpunkt, zu dem die Körpergröße gemessen wurden;  $\beta_0$  ist der Achsenabschnitt (*intercept*);  $\beta_1$  ist die Steigung des Regressionsmodells (entspricht der Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr);  $\varepsilon_i$  ist der Zufallsfehler. Die Änderung der Wachstumsrate wurde als Rate während der Studie minus der Rate vor der Studie berechnet.

Die anthropometrischen Messungen wurden zu Beginn der Studie und zu folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt (soweit möglich): Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Vestronidase alfa-Behandlung). Für den verblindeten Zeitraum der Behandlung bis Woche 24 wurden die Ergebnisse der im Stehen gemessenen Körpergröße sowie des Körpergewichts mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen und mittels GEE-Modell statistisch getestet.

*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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Wachstum in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Wachstum (gemessen mittels der anthropometrischen Maße Körpergröße und Körpergewicht) auf Basis der in Tabelle 4-63 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Die Auswertung beschränkte sich auf männliche und weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie maximal 18 bzw. 15 Jahre alt waren. Alle *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegten Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden durchgeführt und vollständig berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung MPS VII und den daraus resultierenden kleinen Stichprobengrößen konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Wachstum wird insgesamt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die im Stehen gemessene Körpergröße aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Körpergröße (cm)	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Baseline	6	129,25 (22,433)	99,1; 150,6	139,45			
Woche 8							

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

Parameter Körpergröße (cm)	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%- KI	p-Wert
Baseline	4	135,35 (21,797)	103,0; 150,6	143,90			
Postbaseline	4	135,80 (20,677)	105,0; 149,5	144,35			
Veränderung zur Baseline	4	0,45 (1,271)	-1,1; 2,0	0,45	0,45 (0,287)	-0,11; 1,01	0,1175
<b>Woche 16</b>							
Baseline	4	135,35 (21,797)	103,0; 150,6	143,90			
Postbaseline	4	136,25 (20,917)	105,0; 149,3	145,35			
Veränderung zur Baseline	4	0,90 (1,494)	-1,3; 2,0	1,45	0,90 (0,514)	-0,11; 1,91	0,0799
<b>Woche 24</b>							
Baseline	4	135,35 (21,797)	103,0; 150,6	143,90			
Postbaseline	4	136,30 (21,426)	104,3; 149,7	145,60			
Veränderung zur Baseline	4	0,95 (1,340)	-0,9; 2,3	1,20	0,95 (0,580)	-0,19; 2,09	0,1017
<b>Woche 32</b>							
Baseline	4	135,35 (21,797)	103,0; 150,6	143,90			
Postbaseline	4	137,25 (22,227)	104,3; 153,0	145,85			
Veränderung zur Baseline	4	1,90 (0,583)	1,3; 2,4	1,95			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	4	135,35 (21,797)	103,0; 150,6	143,90			
Postbaseline	4	137,15 (21,112)	105,6; 150,1	146,45			
Veränderung zur Baseline	4	1,80 (1,651)	-0,5; 3,3	2,20			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	143,90 (0,000)	143,9; 143,9	143,90			
Postbaseline	2	145,75 (1,061)	145,0; 146,5	145,75			
Veränderung zur Baseline	2	1,85 (1,061)	1,1; 2,6	1,85			

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die standardisierte, im Stehen gemessene Körpergröße (z-Werte) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter z-Wert der Körpergröße	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%- KI	p-Wert
Baseline	6	-3,61 (2,148)	-6,7; -0,5	-3,29			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	4	-2,87 (1,929)	-5,2; 0,5	-2,91			
Postbaseline	4	-2,85 (1,795)	-4,9; -0,5	-3,00			
Veränderung zur Baseline	4	0,02 (0,211)	-0,2; 0,3	-0,02	0,02 (0,071)	-0,12; 0,16	0,7812
<b>Woche 16</b>							
Baseline	4	-2,87 (1,929)	-5,2; -0,5	-2,91			
Postbaseline	4	-2,86 (1,834)	-5,0; -0,5	-2,97			
Veränderung zur Baseline	4	0,01 (0,219)	-0,3; 0,2	0,03	0,01 (0,083)	-0,16; 0,17	0,9490
<b>Woche 24</b>							
Baseline	4	-2,87 (1,929)	-5,2; -0,5	-2,91			
Postbaseline	4	-2,95 (1,894)	-5,2; -0,6	-3,00			

Parameter z-Wert der Körper- größe	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%- KI	p-Wert
Veränderung zur Baseline	4	-0,08 (0,154)	-0,3; 0,1	-0,07	-0,08 (0,069)	-0,21; 0,06	0,2554
<b>Woche 32</b>							
Baseline	4	-2,87 (1,929)	-5,2; -0,5	-2,91			
Postbaseline	4	-2,90 (1,857)	-5,3; -0,7	-2,79			
Veränderung zur Baseline	4	-0,03 (0,188)	-0,3; 0,1	0,01			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	4	-2,87 (1,929)	-5,2; -0,5	-2,91			
Postbaseline	4	-2,95 (1,796)	-5,1; -0,8	-2,98			
Veränderung zur Baseline	4	-0,08 (0,250)	-0,3; 0,2	-0,10			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	-1,60 (1,600)	-2,7; -0,5	-1,60			
Postbaseline	2	-1,86 (1,183)	-2,7; -1,0	-1,86			
Veränderung zur Baseline	2	-0,26 (0,418)	-0,6; 0,0	-0,26			

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Körpergewicht (kg)	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	8	42,98 (21,157)	15,3; 74,1	47,80			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	8	42,98 (21,157)	15,3; 74,1	47,80			
Postbaseline	8	44,05 (21,741)	15,7; 74,3	49,85			
Veränderung zur Baseline	8	1,08 (1,170)	0,2; 8,2	0,65	1,08 (0,343)	0,40; 1,75	0,0017
<b>Woche 16</b>							
Baseline	8	42,98 (21,157)	15,3; 74,1	47,80			
Postbaseline	8	45,34 (21,824)	15,7; 74,3	52,15			
Veränderung zur Baseline	8	2,36 (2,685)	0,2; 8,2	1,70	2,36 (0,874)	0,65; 4,08	0,0069
<b>Woche 24</b>							
Baseline	8	42,98 (21,157)	15,3; 74,1	47,80			
Postbaseline	8	45,75 (22,384)	15,6; 77,5	52,60			
Veränderung zur Baseline	8	2,78 (3,167)	-0,3; 9,8	2,25	2,78 (0,997)	0,82; 4,73	0,0054
<b>Woche 32</b>							
Baseline	6	46,70 (22,261)	15,3; 74,1	53,10			
Postbaseline	6	51,77 (24,202)	15,7; 78,0	62,25			
Veränderung zur Baseline	6	5,07 (4,369)	0,4; 13,2	3,75			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	46,70 (22,261)	15,3; 74,1	53,10			
Postbaseline	6	53,40 (25,148)	16,0; 81,3	64,15			
Veränderung zur Baseline	6	6,70 (4,643)	0,7; 14,7	6,55			
<b>Woche 48</b>							

Parameter Körpergewicht (kg)	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Baseline	3	55,33 (4,355)	51,1; 59,8	55,10			
Postbaseline	3	65,03 (3,213)	62,0; 68,4	64,70			
Veränderung zur Baseline	3	9,70 (3,483)	6,9; 13,6	8,60			

Tabelle 4-67: Ergebnisse für das standardisierte Körpergewicht (z-Werte) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter z-Wert des Körper- gewichtes	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	8	-1,07 (2,741)	-4,6; 1,8	0,37			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	8	-1,07 (2,741)	-4,6; 1,8	0,37			
Postbaseline	8	-1,03 (2,781)	-4,8; 1,7	0,56			
Veränderung zur Baseline	8	0,04 (0,149)	-0,2; 0,3	0,08	0,04 (0,053)	-0,06; 0,14	0,4302
<b>Woche 16</b>							
Baseline	8	-1,07 (2,741)	-4,6; 1,8	0,37			
Postbaseline	8	-0,87 (2,643)	-4,5; 1,8	0,73			
Veränderung zur Baseline	8	0,20 (0,291)	-0,1; 0,7	0,14	0,20 (0,093)	0,02; 0,38	0,0298
<b>Woche 24</b>							
Baseline	8	-1,07 (2,741)	-4,6; 1,8	0,37			
Postbaseline	8	-0,94 (2,741)	-4,7; 1,6	0,79			
Veränderung zur Baseline	8	0,14 (0,276)	-0,2; 0,6	0,13	0,14 (0,091)	-0,04; 0,32	0,1342
<b>Woche 32</b>							
Baseline	6	-0,87 (2,708)	-4,6; 1,8	0,37			
Postbaseline	6	-0,61 (2,796)	-4,7; 1,7	0,87			
Veränderung zur Baseline	6	0,26 (0,365)	-0,2; 0,8	0,25			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	-0,87 (2,708)	-4,6; 1,8	0,37			
Postbaseline	6	-0,51 (2,795)	-4,6; 1,8	1,00			
Veränderung zur Baseline	6	0,36 (0,361)	-0,1; 0,9	0,39			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	0,84 (0,801)	0,4; 1,8	0,38			
Postbaseline	3	1,28 (0,557)	0,8; 1,9	1,17			
Veränderung zur Baseline	3	0,44 (0,334)	0,1; 0,8	0,42			

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Wachstumsrate vor und während der RCT-Studie mit Vestronidase alfa

Parameter	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
-----------	---	-----------------	----------	--------

Wachstumsrate basierend auf der Körpergröße (cm/Jahr)				
Wachstumsgeschwindigkeit in den letzten 2 Jahren vor der Behandlung	4	0,58 (4,957)	-5,1; 4,7	1,32
Wachstumsgeschwindigkeit während der Behandlung (bis Woche 48)	4	2,03 (0,809)	1,5; 3,2	1,72

### Ergebnisbeschreibung

Die Messungen der anthropometrischen Parameter während der Studie beschränkten sich auf männliche Patienten im Alter von  $\leq 18$  Jahren und weibliche Patienten im Alter von  $\leq 15$  Jahren. Zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung waren drei der vier in die Studie eingeschlossenen männlichen Patienten  $\leq 18$  Jahre alt. Fünf der acht eingeschlossenen weiblichen Patienten waren  $\leq 15$  Jahre alt. Zudem konnte die Körpergröße aufgrund von physischen und kognitiven Einschränkungen nicht von allen Patienten gemessen werden.

Bei sechs der acht Patienten, die die Altersvorgaben für die Messung erfüllten, konnte ein Baseline-Wert für die Körpergröße erhoben werden. Die mittlere Körpergröße betrug 129,25 cm ( $SD = \pm 22,433$ , Median = 139,45, min = 99,1, max = 150,6). Der mittlere z-Wert der Körpergröße lag bei -3,61 ( $SD = \pm 2,148$ , Median = -3,29, Min = -6,7, max = -0,5). Damit hatten die Patienten zur Baseline im Durchschnitt eine deutlich geringere Körpergröße als gesunde Jungen und Mädchen im gleichen Alter. Während der Behandlung mit Vestronidase alfa war zu jedem Beobachtungszeitpunkt bis Woche 48 ein Zuwachs der Körpergröße im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen. Dabei änderte sich die mittels z-Transformation standardisierte Körpergröße über den Behandlungsverlauf im Mittel lediglich um maximal -0,26 und blieb damit stabil. Eine positive Entwicklung des Wachstums zeigte sich auch beim Vergleich der Wachstumsraten vor und während der Behandlung mit Vestronidase alfa. Während der maximal zwei Jahre vor Beginn der Studie lag die Wachstumsgeschwindigkeit bei den untersuchten vier Patienten im Mittel lediglich bei 0,5 cm/Jahr ( $SD = \pm 4,957$ , Median = 1,32, min = -5,1, max = 4,7). Während der Studie zeigten die Patienten im Durchschnitt dagegen eine deutlich höhere Wachstumsgeschwindigkeit von 2,03 cm /Jahr ( $SD = \pm 0,809$ , Median = 1,72, min = 1,5, max = 3,2).

Bei allen acht Probanden, die die Altersvorgaben für die Messung erfüllten, konnte ein Baseline-Wert für das Körpergewicht erhoben werden. Der Mittelwert zur Baseline betrug 42,98 kg ( $SD = \pm 21,157$ , Median = 47,80, min = 15,3, max = 74,1). Der mittlere z-Wert lag bei -1,07 ( $SD = \pm 2,741$ , Median = 0,37, min = -4,6, max = 1,8). Verglichen zu gesunden, gleichaltrigen Jungen und Mädchen wiesen die Probanden somit im Schnitt ein um ca. eine Standardabweichung geringeres Körpergewicht auf. Während der Behandlung mit Vestronidase alfa war im Vergleich zur Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt bis Woche 48 ein Zuwachs des Körpergewichts zu verzeichnen. In Woche 16 der Behandlung stieg das mittels z-Transformation standardisierte Körpergewicht im Mittel signifikant um 0,20 an ( $SD = \pm 0,291$ , Median = 0,14, min = -0,1, max = 0,7,  $SE = \pm 0,093$ , 95%-KI = [0,02; 0,38], p-Wert

= 0,0298). In Woche 24 gab es einen mittleren Anstieg des z-Wertes des Körpergewichts von 0,14 ( $SD = \pm 0,276$ , Median = 0,13, min = -0,2, max = 0,6,  $SE = \pm 0,091$ , 95%-KI = [-0,04; 0,32], p-Wert = 0,1342). Bis Woche 48 der Behandlung mit Vestronidase alfa war ausschließlich ein Anstieg der z-Werte des Körpergewichts zu beobachten. Mit einem maximalen Anstieg von 0,44 blieb das standardisierte Körpergewicht weitgehend stabil.

Im Hinblick auf die Körpergröße und das Körpergewicht war unter der Behandlung mit Vestronidase alfa insgesamt ein positiver Trend zu erkennen, der für das Körpergewicht in Woche 16 der Vestronidase alfa-Behandlung statistisch signifikant war. Aufgrund der geringen Patientenzahl kann eine Aussage zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse nur unter Vorbehalt getroffen werden. Die standardisierten Körpermaße veränderten sich im Behandlungsverlauf um maximal 0,4 Standardabweichungen. Diese Entwicklung spricht für eine Stabilisierung von Körpergröße und -gewicht im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen. Dabei ist anzumerken, dass signifikante Veränderungen der körperlichen Entwicklung in der Regel erst nach längerer Zeit erkennbar sind. In der Extensionsstudie UX003-CL202 werden die anthropometrischen Parameter bei den in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten über einen längeren Zeitraum weiterhin untersucht.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.10 Selbstversorgung und Mobilität – RCT

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Selbstversorgung und Mobilität

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	Um Veränderungen der Fähigkeit zur täglichen Selbstversorgung und der Mobilität zu erfassen, wurde der <i>Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire</i> (MPS HAQ) eingesetzt. Der MPS HAQ ist kein klassisches Instrument, das die Lebensqualität einstuft, erfasst jedoch die Krankheitslast des Patienten. Der MPS HAQ wurde dazu entwickelt, um bei Patienten mit MPS zu erfassen, inwieweit der Patient in der Lage ist, sich selbst zu versorgen (Essen/Trinken, Ankleiden, Baden, Pflege, Zähneputzen und Toilettengang) und wie mobil der Patient ist (Geschicklichkeit, Mobilität, Gehen, Treppensteigen und Grobmotorik) (83).

Der MPS HAQ umfasst insgesamt 52 Fragen zur Selbstversorgung und Mobilität. Es wurde jeweils gefragt, ob der Patient in der Lage war, die verschiedenen Tätigkeiten auszuüben. Im Bereich Selbstversorgung beinhaltet der Fragebogen Items zu den folgenden Domänen:

- Essen/Trinken (7 Fragen)
- An-/Auskleiden (9 Fragen)
- Körperhygiene (11 Fragen)

Im Bereich Mobilität werden Fragen zu den folgenden Domänen gestellt:

- Beweglichkeit (5 Fragen)
- Gehen (3 Fragen)
- Treppensteigen (2 Fragen)

Jedes Item der Bereiche Selbstversorgung und Mobilität wurde mit einem Punktwert von 0 (keine Schwierigkeiten) bis 10 (extreme Schwierigkeiten oder nicht in der Lage, die Tätigkeit zu verrichten) bewertet. Die Punkte wurden für jede Domäne (Essen/Trinken, An-/Auskleiden, Körperhygiene, Beweglichkeit, Gehen und Treppensteigen) summiert und durch die Anzahl der Fragen der jeweiligen Domäne geteilt (fehlende Fragen innerhalb der Domänen wurden vorher subtrahiert). Die so errechneten Werte wurden jeweils auf ganze Zahlen gerundet. Die Gesamtpunktzahlen der Domänen Essen/Trinken, An-/Auskleiden, Körperhygiene wurden anschließend summiert und durch drei dividiert, um den Punktwert für den Bereich Selbstversorgung zu erhalten. Gleichermaßen wurde mit den Gesamtpunktzahlen der Domänen Beweglichkeit, Gehen und Treppensteigen verfahren, um den Punktwert für den Bereich Mobilität zu erhalten.

Neben der Selbstversorgung und der Mobilität wurde auch die Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern erfasst, um zu beurteilen, inwieweit für die Bewältigung der Aufgaben aus den Bereichen Selbstversorgung und Mobilität die Unterstützung von Eltern/Pflegenden/Betreuern benötigt wurde. Der Bereich Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern bestand aus dreizehn Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten (0 - Patient ist unabhängig, benötigt 1 - minimale, 2 - moderate oder 3 - komplette Unterstützung). Die Aktivitäten schlossen Essen, Pflege, Baden, Ankleiden des oberen und unteren Körperbereichs, Toilettengang, Aufstehen (von Möbeln oder der Toilette), Fahren mit dem Auto (Ein-/Aussteigen, Sicherheitsgurt anlegen und Öffnen und Schließen der Autotür), ins Bett legen/vom Bett aufstehen oder in Bettposition wechseln, eine Badewanne betreten oder verlassen, Bewegung in Innenräumen (etwa 3-4 Zimmer, Öffnen und Schließen von Türen, Tragen von Gegenständen), Bewegung draußen (etwa 15 Autolängen auf ebener Fläche) und Treppensteigen (12-15 Stufen hinauf und hinunter gehen mit oder ohne Benutzung eines Handlaufs) ein. Aus den 13 Items wurde ein Gesamtwert gebildet, der den Grad der Unterstützung der Patienten durch die Eltern/Pflegenden/Betreuer widerspiegelte.

Zusätzlich wurde der Einsatz von Hilfsmitteln, wie etwa Rollstühlen oder Gehhilfen, abgefragt. Folgende Auswahlmöglichkeiten wurden dazu gegeben: nein, Rollstuhl, der geschoben werden muss, elektrischer Rollstuhl, beides. Falls ein Rollstuhl zum Einsatz kam, wurden die Patienten befragt, wie oft sie einen Rollstuhl benutzten (weniger als die Hälfte, die Hälfte oder mehr als die Hälfte der Zeit während sich der Patient bewegt oder immer). Zudem wurde der Patient gefragt, ob Gehhilfen verwendet wurden (ja, nein). Falls diese verwendet wurden, wurde nach der Art der Gehhilfe gefragt (Stützapparat, Lagerungsothese oder Schienen; Krücken; Gehstock; Rollator) und wie oft die Gehhilfen benutzt werden (weniger als die Hälfte, die Hälfte oder mehr als die Hälfte der Zeit während sich der Patient bewegt oder immer).

Abhängig vom Zustand des Patienten wurde der MPS HAQ entweder durch den Patienten selbst ausgefüllt oder der Fragebogen wurde über ein Interview ausgefüllt. Falls der Patient nicht dazu in der Lage war, selbst Auskunft zu geben, konnte dies von den Eltern/Pflegenden/Betreuern erledigt werden. Der MPS HAQ musste während der gesamten Studie durch dieselbe Person ausgefüllt werden.

Der MPS HAQ wurde zu Beginn der Studie (Baseline) und an folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt (soweit möglich): Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Vestronidase alfa-Behandlung). Im Verlauf der Behandlung wurden die Ergebnisse der Messung während der

Behandlung mit Vestronidase alfa mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen und mit dem GEE-Modell (im verblindeten Zeitraum bis 24 Wochen nach Beginn der Vestronidase alfa-Behandlung) statistisch getestet. Der MPS HAQ ist formell noch nicht validiert und es konnte bisher kein kleinster relevanter Unterschied (MID) bestimmt werden.

*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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Selbstversorgung und Mobilität in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Selbstversorgung und Mobilität auf Basis der in Tabelle 4-70 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Alle *a priori* festgelegten statistischen Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden vollständig berichtet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Der MPS HAQ erfasst durch seine Spezifität für MPS-Erkrankungen Beeinträchtigungen, die für die Einschätzung der Symptomatik bei MPS VII von hoher Relevanz sind. Der Fragebogen ist formell jedoch noch nicht validiert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Selbstversorgung und Mobilität wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Selbstversorgung und Mobilität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den MPS HAQ – Bereich Selbstversorgung aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Selbstversorgung	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	12	3,3 (2,90)	0; 8	3,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	3,3 (2,90)	0; 8	3,5			
Postbaseline	12	3,0 (2,66)	0; 7	2,5			
Veränderung zur Baseline	12	-0,3 (0,89)	-2; 1	0,0	-0,3 (0,23)	-0,8; 0,1	0,1439
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	3,3 (2,90)	0; 8	3,5			
Postbaseline	12	3,3 (2,99)	0; 8	3,5			
Veränderung zur Baseline	12	-0,1 (0,67)	-1; 1	0,0	-0,1 (0,19)	-0,5; 0,3	0,6673
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	3,3 (2,90)	0; 8	3,5			
Postbaseline	12	3,1 (2,84)	0; 8	3,0			
Veränderung zur Baseline	12	-0,3 (1,06)	-3; 1	0,0	-0,3 (0,28)	-0,8; 0,3	0,3781
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	3,2 (2,73)	0; 7	4,0			
Postbaseline	9	3,1 (2,93)	0; 8	3,0			
Veränderung zur Baseline	9	-0,1 (1,27)	-3; 1	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	3,8 (2,79)	0; 7	4,5			
Postbaseline	6	3,2 (2,64)	0; 7	3,0			
Veränderung zur Baseline	6	-0,7 (0,82)	-2; 0	-0,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	3,0 (2,65)	0; 5	4,0			
Postbaseline	3	2,3 (2,52)	0; 5	2,0			
Veränderung zur Baseline	3	-0,7 (1,15)	-2; 0	0,0			

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den MPS HAQ – Bereich Mobilität aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Mobilität	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	12	4,3 (3,47)	0; 10	3,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	4,3 (3,47)	0; 10	3,0			
Postbaseline	12	5,1 (3,20)	0; 10	4,5			
Veränderung zur Baseline	12	0,8 (1,36)	-1; 4	0,0	0,8 (0,35)	0,1; 1,4	0,0312
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	4,3 (3,47)	0; 10	3,0			
Postbaseline	12	4,3 (3,34)	0; 10	3,5			

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

Parameter Mobilität	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Veränderung zur Baseline	12	0,0 (1,35)	-2; 2	0,0	0,0 (0,36)	-0,7; 0,7	1,0000
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	4,3 (3,47)	0; 10	3,0			
Postbaseline	12	4,3 (3,41)	0; 10	3,5			
Veränderung zur Baseline	12	-0,1 (1,08)	-2; 2	0,0	-0,1 (0,30)	-0,7; 0,5	0,7783
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	4,2 (3,60)	0; 10	3,0			
Postbaseline	9	3,9 (3,55)	0; 10	3,0			
Veränderung zur Baseline	9	-0,3 (1,66)	-3; -2	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	4,7 (3,98)	0; 10	3,5			
Postbaseline	6	4,2 (4,26)	0; 10	2,5			
Veränderung zur Baseline	6	-0,5 (0,84)	-2; 0	0,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	3,7 (4,73)	0; 9	2,0			
Postbaseline	3	4,0 (4,58)	0; 9	3,0			
Veränderung zur Baseline	3	0,3 (0,58)	0; 1	0,0			

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den MPS HAQ – Bereich Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Hilfe von Eltern/Pflegenden/ Betreuern	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Baseline	12	16,3 (13,54)	0; 37	13,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	16,3 (13,54)	0; 37	13,5			
Postbaseline	12	17,3 (14,64)	0; 39	13,5			
Veränderung zur Baseline	12	0,9 (3,99)	-7; 10	0,5	0,9 (1,11)	-1,3; 3,1	0,4093
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	16,3 (13,54)	0; 37	13,5			
Postbaseline	12	15,8 (14,25)	0; 38	13,0			
Veränderung zur Baseline	12	-0,6 (5,14)	-11; 8	0,0	-0,6 (1,42)	-3,4; 2,2	0,6812
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	16,3 (13,54)	0; 37	13,5			
Postbaseline	12	15,9 (13,14)	0; 37	16,5			
Veränderung zur Baseline	12	-0,4 (3,63)	-8; 5	0,0	-0,4 (0,99)	-2,4; 1,5	0,6743
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	16,6 (12,66)	0; 37	15,0			
Postbaseline	9	15,2 (13,24)	0; 37	16,0			
Veränderung zur Baseline	9	-1,3 (5,20)	-10; 9	-1,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	20,3 (13,41)	2; 37	23,5			
Postbaseline	6	17,7 (13,56)	1; 38	16,0			

Parameter Hilfe von Eltern/Pflegenden/ Betreuern	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Veränderung zur Baseline	6	-2,7 (3,93)	-9; 1	-1,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	17,3 (13,87)	2; 29	21,0			
Postbaseline	3	16,0 (13,75)	1; 28	19,0			
Veränderung zur Baseline	3	-1,3 (0,58)	-2; -1	-1,0			

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne Essen und Trinken des Bereichs Selbstversorgung aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Essen/Trinken	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	12	1,8 (1,80)	0; 5	2,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	1,8 (1,80)	0; 5	2,0			
Postbaseline	12	1,5 (1,45)	0; 4	1,0			
Veränderung zur Baseline	12	-0,3 (0,98)	-2; 1	0,0	-0,3 (0,22)	-0,8; 0,1	0,1289
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	1,8 (1,80)	0; 5	2,0			
Postbaseline	12	1,8 (1,75)	0; 5	1,5			
Veränderung zur Baseline	12	0,0 (1,35)	-3; 2	0,0	0,0 (0,34)	-0,7; 0,7	1,0000
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	1,8 (1,80)	0; 5	2,0			
Postbaseline	12	1,3 (1,67)	0; 5	1,0			
Veränderung zur Baseline	12	-0,5 (0,90)	-2; 1	0,0	-0,5 (0,23)	-1,0; 0,0	0,0323
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	1,7 (1,66)	0; 4	2,0			
Postbaseline	9	1,7 (1,94)	0; 5	1,0			
Veränderung zur Baseline	9	0,0 (1,00)	-2; 1	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	2,2 (1,72)	0; 4	3,0			
Postbaseline	6	1,3 (1,51)	0; 4	1,0			
Veränderung zur Baseline	6	-0,8 (1,33)	-2; 1	-1,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	2,0 (1,73)	0; 3	3,0			
Postbaseline	3	1,3 (1,15)	0; 2	2,0			
Veränderung zur Baseline	3	-0,7 (0,58)	-1; 0	-1,0			

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne An-/Auskleiden des Bereichs Selbstversorgung aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter An-/ Auskleiden	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	12	4,5 (3,83)	0; 10	4,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	4,5 (3,83)	0; 10	4,5			
Postbaseline	12	4,0 (3,36)	0; 9	4,0			
Veränderung zur Baseline	12	-0,5 (1,17)	-3; 1	0,0	-0,5 (0,28)	-1,1; 0,1	0,0748
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	4,5 (3,83)	0; 10	4,5			
Postbaseline	12	4,3 (3,77)	0; 10	4,5			
Veränderung zur Baseline	12	-0,2 (1,03)	-3; 1	0,0	-0,2 (0,29)	-0,7; 0,4	0,5593
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	4,5 (3,83)	0; 10	0; 10			
Postbaseline	12	4,0 (3,74)	0; 10	0; 10			
Veränderung zur Baseline	12	-0,5 (1,51)	-5; 1	-5; 1	-0,5 (0,40)	-1,3; 0,3	0,2150
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	4,4 (3,71)	0; 9	5,0			
Postbaseline	9	3,7 (3,94)	0; 10	2,0			
Veränderung zur Baseline	9	-0,8 (2,17)	-6; 1	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	5,0 (3,74)	0; 9	6,0			
Postbaseline	6	4,3 (3,61)	0; 10	3,5			
Veränderung zur Baseline	6	-0,7 (1,97)	-4; 1	0,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	4,0 (3,61)	0; 7	5,0			
Postbaseline	3	3,3 (4,16)	0; 8	2,0			
Veränderung zur Baseline	3	-0,7 (2,08)	-3; 1	0,0			

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne Körperhygiene des Bereichs Selbstversorgung aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Körperhygiene	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	12	4,0 (3,36)	0; 9	3,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	4,0 (3,36)	0; 9	3,5			
Postbaseline	12	3,8 (3,33)	0; 9	3,0			
Veränderung zur Baseline	12	-0,3 (0,75)	-2; 1	0,0	-0,3 (0,21)	-0,7; 0,2	0,2294
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	4,0 (3,36)	0; 9	3,5			
Postbaseline	12	3,8 (3,33)	0; 9	3,5			
Veränderung zur Baseline	12	-0,3 (0,75)	-2; 1	0,0	-0,3 (0,21)	-0,7; 0,2	0,2312
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	4,0 (3,36)	0; 9	3,5			
Postbaseline	12	3,8 (3,38)	0; 9	3,5			
Veränderung zur Baseline	12	-0,2 (0,72)	-2; 1	0,0	-0,2 (0,20)	-0,6; 0,2	0,4004

Parameter Körperhygiene	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	4,0 (3,20)	0; 9	4,0			
Postbaseline	9	3,7 (3,50)	0; 10	4,0			
Veränderung zur Baseline	9	-0,3 (1,22)	-3; 1	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	4,7 (3,33)	0; 9	5,0			
Postbaseline	6	4,0 (3,35)	0; 9	4,0			
Veränderung zur Baseline	6	-0,7 (0,52)	-1; 0	-1,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	3,3 (3,06)	0; 6	4,0			
Postbaseline	3	2,7 (2,52)	0; 5	3,0			
Veränderung zur Baseline	3	-0,7 (0,58)	-1; 0	-1,0			

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne Beweglichkeit des Bereichs Mobilität aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Beweglichkeit	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Baseline	12	4,0 (3,25)	0; 9	4,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	4,0 (3,25)	0; 9	4,0			
Postbaseline	12	4,3 (3,44)	0; 9	4,0			
Veränderung zur Baseline	12	0,3 (0,97)	-1; 2	0,0	0,3 (0,27)	-0,3; 0,8	0,3530
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	4,0 (3,25)	0; 9	4,0			
Postbaseline	12	3,8 (3,31)	0; 9	3,0			
Veränderung zur Baseline	12	-0,3 (0,97)	-1; 2	-0,5	-0,3 (0,27)	-0,8; 0,3	0,3469
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	4,0 (3,25)	0; 9	4,0			
Postbaseline	12	3,4 (3,20)	0; 8	2,5			
Veränderung zur Baseline	12	-0,6 (1,08)	-2; 2	-1,0	-0,6 (0,30)	-1,2; 0,0	0,0484
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	4,2 (3,19)	0; 9	4,0			
Postbaseline	9	4,2 (3,60)	0; 10	3,0			
Veränderung zur Baseline	9	0,0 (1,50)	-2; 3	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	4,8 (3,49)	0; 9	5,0			
Postbaseline	6	4,2 (3,76)	0; 10	3,5			
Veränderung zur Baseline	6	-0,7 (1,03)	-2; 1	-1,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	4,0 (4,00)	0; 8	4,0			
Postbaseline	3	3,0 (3,00)	0; 6	3,0			
Veränderung zur Baseline	3	-1,00 (1,00)	-2; 0	-1,0			

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne Gehstrecke des Bereichs Mobilität aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Gehen	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	12	4,6 (3,92)	0; 10	3,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	4,6 (3,92)	0; 10	3,5			
Postbaseline	12	5,4 (3,58)	0; 10	5,0			
Veränderung zur Baseline	12	0,8 (1,90)	-2; 5	0,0	0,8 (0,49)	-0,1; 1,8	0,0860
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	4,6 (3,92)	0; 10	3,5			
Postbaseline	12	4,5 (3,75)	0; 10	4,0			
Veränderung zur Baseline	12	-0,1 (1,88)	-3; 4	0,0	-0,1 (0,49)	-1,0; 0,9	0,8657
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	4,6 (3,92)	0; 10	3,5			
Postbaseline	12	4,7 (4,08)	0; 10	3,0			
Veränderung zur Baseline	12	0,1 (1,24)	-2; 2	0,0	0,1 (0,36)	-0,6; 0,8	0,8188
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	4,0 (4,12)	0; 10	2,0			
Postbaseline	9	4,3 (3,84)	0; 10	3,0			
Veränderung zur Baseline	9	0,3 (1,32)	-1; 2	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	4,3 (4,50)	0; 10	2,5			
Postbaseline	6	3,8 (4,83)	0; 10	1,5			
Veränderung zur Baseline	6	-0,5 (0,84)	-2; 0	0,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	4,0 (5,29)	0; 10	2,0			
Postbaseline	3	4,0 (5,29)	0; 10	2,0			
Veränderung zur Baseline	3	0,00 (0,00)	0; 0	0,0			

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den MPS HAQ – Domäne Treppensteigen des Bereichs Mobilität aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Treppensteigen	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	12	4,5 (4,06)	0; 10	3,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	12	4,5 (4,06)	0; 10	3,0			
Postbaseline	12	5,3 (3,47)	0; 10	4,5			
Veränderung zur Baseline	12	0,8 (1,59)	-1; 4	0,0	0,8 (0,38)	0,1; 1,6	0,0276
<b>Woche 16</b>							
Baseline	12	4,5 (4,06)	0; 10	3,0			
Postbaseline	12	4,5 (4,01)	0; 10	4,5			
Veränderung zur Baseline	12	0,0 (1,65)	-3; 3	0,0	0,0 (0,45)	-0,9; 0,9	1,0000
<b>Woche 24</b>							
Baseline	12	4,5 (4,06)	0; 10	3,0			
Postbaseline	12	4,6 (3,87)	0; 10	3,0			

Parameter Treppensteigen	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Veränderung zur Baseline	12	0,1 (1,51)	-3; 2	0,0	0,1 (0,40)	-0,7; 0,9	0,8338
<b>Woche 32</b>							
Baseline	9	4,3 (4,21)	0; 10	3,0			
Postbaseline	9	3,7 (3,94)	0; 10	3,0			
Veränderung zur Baseline	9	-0,7 (2,60)	-6; 2	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	6	5,0 (4,38)	0; 10	4,5			
Postbaseline	6	4,8 (4,49)	0; 10	4,0			
Veränderung zur Baseline	6	-0,2 (0,98)	-2; 1	0,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	3	3,7 (5,51)	0; 10	1,0			
Postbaseline	3	4,7 (5,03)	0; 10	4,0			
Veränderung zur Baseline	3	1,0 (1,73)	0; 3	0,0			

Tabelle 4-80: Zusammenfassende Ergebnisse für den MPS HAQ nach 24 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung (GEE-Modell) aus RCT mit Vestronidase alfa

Bereich/Domäne	GEE		
	LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Bereich</b>			
Selbstversorgung	-0,3 (0,28)	-0,8; 0,3	0,3781
Mobilität	-0,1 (0,30)	-0,7; 0,5	0,7783
Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern	-0,4 (0,99)	-2,4; 1,5	0,6743
<b>Einzelne Domänen</b>			
Essen/Trinken	-0,5 (0,23)	-1,0; 0,0	<b>0,0323</b>
An-/Auskleiden	-0,5 (0,40)	-1,3; 0,3	0,2150
Körperhygiene	-0,2 (0,20)	-0,6; 0,2	0,4004
Beweglichkeit	-0,6 (0,30)	-1,2; 0,0	<b>0,0484</b>
Gehstrecke	0,1 (0,36)	-0,6; 0,8	0,8188
Treppensteigen	0,1 (0,40)	-0,7; 0,9	0,8338

### Ergebnisbeschreibung

Von allen zwölf eingeschlossenen Patienten konnten an den Beobachtungszeitpunkten Baseline, Woche 8, Woche 16, Woche 24 Daten zum MPS HAQ gesammelt werden. Abhängig von der Gruppenzuteilung wurden zudem Daten an Woche 32, 40 und 48 erhoben. Die MPS VII-Erkrankung ist eine sehr patienten-individuelle, heterogene Erkrankung, die sich in verschiedenen klinischen Manifestationen widerspiegelt. Aufgrund der

unterschiedlichen kognitiven Beeinträchtigungen und Verzögerungen in der funktionellen und geistigen Entwicklung war es nicht immer möglich, dass alle Patienten den MPS HAQ selbst ausfüllen konnten. In diesem Fall konnten die Eltern/Pflegenden/Betreuer den Fragebogen ausfüllen. Bei neun von den eingeschlossenen zwölf Patienten füllte die Mutter den Fragebogen aus, bei einem Patienten der Vater und zwei der zwölf Patienten waren in der Lage, den Fragebogen selbst zu beantworten.

Der Mittelwert des Bereichs Selbstversorgung betrug zum Erhebungszeitpunkt Baseline 3,3 ( $SD = \pm 2,90$ , Median = 3,5, min = 0, max = 8) (siehe Tabelle 4-71). Dies zeigt, dass die untersuchten Patienten vor der Behandlung mit Vestronidase alfa Beeinträchtigungen bei Alltagstätigkeiten aufwiesen, die im Zusammenhang mit der Selbstversorgung stehen. Zu allen Beobachtungszeitpunkten während der Vestronidase alfa-Behandlung konnte verglichen zur Baseline eine Verbesserung festgestellt werden. Nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa betrug die mittlere Veränderung  $-0,3$  ( $SD = \pm 1,06$ , Median = 0,0, min =  $-3$ , max = 1). Die mittels GEE-Methode berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei  $-0,3$  ( $SE = \pm 0,28$ , 95%-KI =  $[-0,8; 0,3]$ , p-Wert = 0,3781). Insbesondere in der Domäne Essen und Trinken, eine Domäne des Bereichs Selbstversorgung, konnte die größte Verbesserung festgestellt werden (siehe Abbildung 4-12). Hier lag die mittlere Veränderung nach 24 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung verglichen zur Baseline bei  $-0,5$  ( $SD = \pm 0,9$ , Median = 0,0, min =  $-2$ , max = 1) (siehe Tabelle 4-74). Die mittels GEE-Methode berechnete mittlere Veränderung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei  $-0,5$  und war trotz der geringen Stichprobengröße statistisch signifikant ( $SE = \pm 0,23$ , 95%-KI =  $[-1,0; 0,0]$ , p-Wert = 0,0323). Zum Ende der Studie nach 48 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa war eine zunehmende Verbesserung zu verzeichnen. Zu diesem Zeitpunkt lag die mittlere Veränderung bei  $-0,7$  ( $SD = \pm 0,58$ , Median =  $-1,0$ , min =  $-1$ , max = 0).

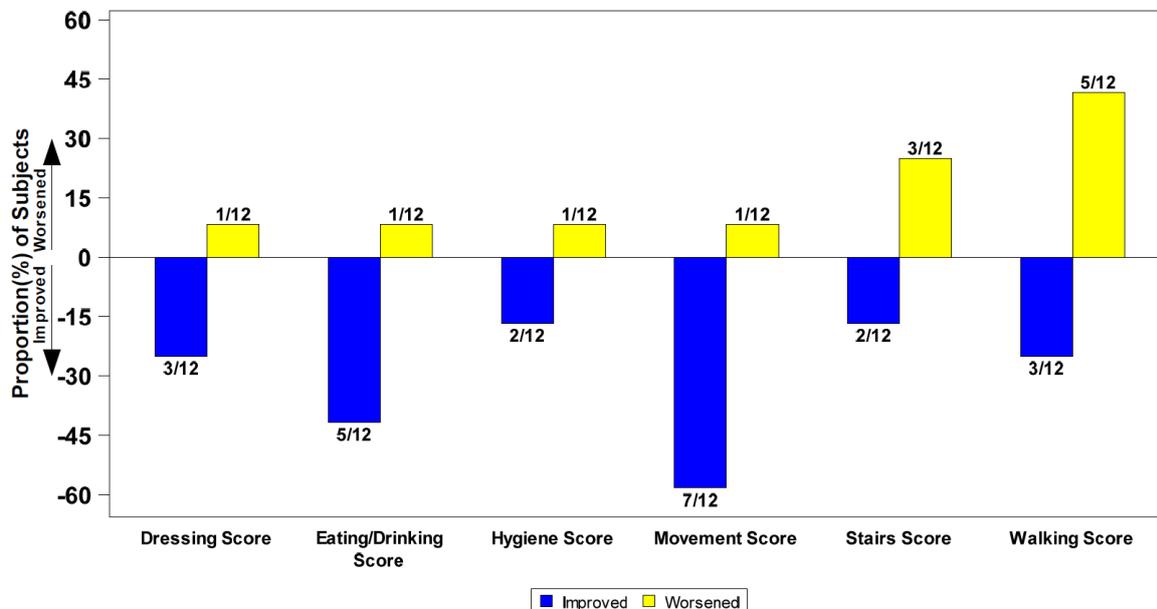


Abbildung 4-12: Anteil an Patienten, die eine Verbesserung (in blau) oder eine Verschlechterung (in gelb) in den Domänen An-/Auskleiden (*Dressing Score*), Essen/Trinken

(*Eating/Drinking Score*), Körperhygiene (*Hygiene Score*), Beweglichkeit (*Movement Score*), Treppensteigen (*Stairs Score*) und Gehstrecke (*Walking Score*) des MPS HAQ nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa aufwiesen.

Auch im Bereich Mobilität zeigten die untersuchten Patienten zur Baseline Beeinträchtigungen bei Alltagstätigkeiten, die Mobilität erfordern. Der Mittelwert des Bereichs Mobilität betrug vor der Behandlung mit Vestronidase alfa zur Baseline 4,3 ( $SD = \pm 3,47$ , Median = 3,0, min = 0, max = 10) (siehe Tabelle 4-72). Die Veränderungen im Bereich Mobilität schwankten im Behandlungsverlauf zwischen durchschnittlich -0,5 und 0,8. Nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa lag die mittlere Veränderung relativ zur Baseline bei -0,1 ( $SD = \pm 1,08$ , Median = 0,0, min = -2, max = 2). Die mittels GEE-Methode berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei -0,1 ( $SE = \pm 0,3$ , 95%-KI = [-0,7; 0,5], p-Wert = 0,7783). Bei der Betrachtung der einzelnen Domänen des Bereichs Mobilität zeigte sich nach 24 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung in der Domäne Beweglichkeit eine statistisch signifikante Verbesserung von durchschnittlich -0,6 ( $SD = \pm 1,08$ , Median = -1,0, min = -2, max = 2) (siehe Abbildung 4-12 und Tabelle 4-77). Die mittels GEE-Methode berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei -0,6 ( $SE = \pm 0,3$ , 95%-KI = [-1,2; 0,0], p-Wert = 0,0484). Nach 48 Wochen Behandlung war sogar eine Verbesserung der Domäne Beweglichkeit um durchschnittlich -1,0 ( $SD = \pm 1,00$ , Median = -1,0, min = -2, max = 0) zu beobachten.

Im Bereich Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern war nach 24 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung ebenfalls eine Verbesserung zu erkennen. Der Mittelwert dieses Bereichs betrug vor der Behandlung mit Vestronidase alfa zur Baseline 16,3 ( $SD = \pm 13,54$ , Median = 13,5, min = 0, max = 37) (siehe Tabelle 4-73). Nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa lag die mittlere Veränderung relativ zur Baseline bei -0,4 ( $SD = \pm 3,63$ , Median = 0,0, min = -8, max = 5). Die mittels GEE-Methode berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei -0,4 ( $SE = \pm 0,99$ , 95%-KI = [-2,4; 1,5], p-Wert = 0,6743).

Zusammengefasst konnten in allen drei im MPS HAQ berücksichtigten Bereichen während der Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline Verbesserungen erzielt werden. Durch den sehr patientenindividuellen Krankheitsverlauf der MPS VII-Erkrankung, gepaart mit der Seltenheit der Erkrankung, die nur eine geringe Stichprobengröße in der vorliegenden Studie zulässt, kann eine Aussage zur statistischen Signifikanz nur unter Vorbehalt getroffen werden. Dennoch wurden für den Gesamtwert des Bereichs Selbstversorgung zu allen Beobachtungszeitpunkten bis Woche 48 Verbesserungen gemessen. Für die zum Bereich Selbstversorgung zugeordnete Domäne Essen und Trinken war die Verbesserung nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa trotz der geringen Stichprobengröße statistisch signifikant. Im Bereich Mobilität gab es in der Domäne Beweglichkeit nach 24 Wochen Behandlung ebenfalls statistisch signifikante Verbesserungen relativ zur Baseline. Im Bereich Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern konnten ab Woche 16 der Behandlung bis zum Beobachtungszeitpunkt Woche 48 im Vergleich zur Baseline im Mittel ebenfalls kleine Verbesserungen beobachtet werden, sodass während der Behandlung

mit Vestronidase alfa insgesamt positive Entwicklungen im Hinblick auf Selbstversorgung und Mobilität zu verzeichnen waren.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **4.3.1.3.11 Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen – RCT**

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Patienten-berichteten Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
UX003-CL301	<p>Patienten-berichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen bei MPS VII wurden bei Patienten ab 14 Jahren mit dem <i>Patient-Reported Outcomes Measurements Information System Health Assessment Questionnaire</i> (PROMIS HAQ) erhoben (84, 85). Der PROMIS HAQ ist eine Adaption des <i>Stanford Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ) und bewertet den physischen, geistigen und sozialen Gesundheitszustand der Patienten.</p> <p>Der PROMIS HAQ wurde von Patienten ausgefüllt, die <math>\geq 14</math> Jahre alt waren. Falls der Patient nicht dazu fähig war, den Fragebögen selbstständig auszufüllen, wurde dies von den Eltern/Pflegenden/Betreuern getan. Aus Konsistenzgründen wurde die einmal festgelegte Vorgehensweise über den Verlauf der Studie beibehalten, sodass der Fragebogen stets von derselben Person ausgefüllt werden sollte.</p> <p>Der Test besteht aus den folgenden vier Domänen: Gesamtbewertung, Aktivität, Schmerzen und Gesundheit. Die Domäne Gesamtbewertung besteht aus Items wie beispielsweise Körperpflege, Aufstehen, Treppensteigen und Mobilität.</p> <p>Des Weiteren wurden die vom Patienten in der letzten Woche erlebten Schmerzen mittels einer Skala von 0 bis 100 bewertet (wobei 0 kein Schmerz bedeutet und 100 starke Schmerzen). Die Gesundheit des Patienten wurde ebenfalls auf einer Skala von 0 bis 100 (wobei 0 sehr gut und 100 sehr schlecht bedeutet) eingeschätzt.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu Beginn der Studie und an folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt (soweit möglich): Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Vestronidase alfa-Behandlung). Für den verblindeten Zeitraum der Behandlung bis Woche 24 wurden die Ergebnisse der Messung nach Vestronidase alfa-Behandlung mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen und mit dem GEE-Modell statistisch getestet</p>

*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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen auf Basis der in Tabelle 4-82 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Der PROMIS HAQ, mit dem der Endpunkt erhoben wurde, ist ein Instrument, das für Patienten geeignet ist, die  $\geq 14$  Jahre alt sind, sodass nur die Daten von sechs in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten in die Analysen einbezogen werden konnten. Alle *a priori* festgelegten statistischen Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden vollständig berichtet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 6; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 1). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Gesamtbewertung des PROMIS HAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Gesamtbewertung	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	31,250 (24,2384)	2,50; 57,50	35,625			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	31,250 (24,2384)	2,50; 57,50	35,625			
Postbaseline	6	25,625 (17,1892)	3,75; 45,00	31,875			
Veränderung zur Baseline	6	-5,625 (9,6420)	-21,25; 3,75	-3,750	-5,625 (2,4130)	-10,354; 0,896	0,0197
<b>Woche 16</b>							
Baseline	6	31,250 (24,2384)	2,50; 57,50	35,625			
Postbaseline	6	32,708 (22,2825)	3,75; 56,25	37,500			
Veränderung zur Baseline	6	1,458 (3,2993)	-1,25; 6,25	0,0000	1,458 (1,2962)	-1,082; 3,999	0,2605
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	31,250 (24,2384)	2,50; 57,50	35,625			
Postbaseline	6	30,833 (20,9414)	5,00; 51,25	35,000			
Veränderung zur Baseline	6	-0,417 (3,8460)	-6,25; 5,00	-0,000	-0,417 (0,7978)	-1,980; 1,147	0,6015
<b>Woche 32</b>							
Baseline	5	36,750 (22,5278)	2,50; 57,50	45,000			
Postbaseline	5	33,750 (15,5624)	12,50; 55,00	35,000			
Veränderung zur Baseline	5	-3,000 (11,3399)	-18,75; 10,00	1,250			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	2	41,875 (22,0971)	26,25; 57,50	41,875			
Postbaseline	2	29,375 (0,8839)	28,75; 30,00	29,375			
Veränderung zur Baseline	2	-12,500 (22,9810)	-28,75; 3,75	-12,500			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	1	57,500	57,50; 57,50	57,500			
Postbaseline	1	32,500	32,50; 32,50	32,500			
Veränderung zur Baseline	1	-25,000	-25,00; 25,00	-25,000			

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Domäne Aktivität des PROMIS HAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Aktivität	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	33,3 (20,41)	0; 50	37,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	33,3 (20,41)	0; 50	37,5			
Postbaseline	6	33,3 (20,41)	0; 50	37,5			
Veränderung zur Baseline	6	0,0 (27,39)	-25; 50	0,0	0,0 (8,71)	-17,1; 17,1	1,0000
<b>Woche 16</b>							
Baseline	6	33,3 (20,41)	0; 50	37,5			
Postbaseline	6	41,7 (30,28)	0; 75	37,5			
Veränderung zur Baseline	6	8,3 (12,91)	0; 25	0,0	8,3 (6,71)	-4,8; 21,5	0,2142
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	33,3 (20,41)	0; 50	37,5			
Postbaseline	6	41,7 (25,82)	0; 75	50,0			
Veränderung zur Baseline	6	8,3 (25,82)	-25; 50	0,0	8,3 (8,93)	-9,2; 25,8	0,3507
<b>Woche 32</b>							
Baseline	5	35,0 (22,36)	0; 50	50,0			
Postbaseline	5	50,0 (17,68)	25; 75	50,0			
Veränderung zur Baseline	5	15,0 (33,54)	-25; 50	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	2	50,0 (0,00)	50; 50	50,0			
Postbaseline	2	50,0 (35,36)	25; 75	50,0			
Veränderung zur Baseline	2	0,0 (35,36)	-25; 25	0,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	1	50,0	50; 50	50,0			
Postbaseline	1	25,0	25; 25	25,0			
Veränderung zur Baseline	1	-25,0	-25; -25	-25,0			

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Domäne Schmerz des PROMIS HAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Schmerz	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	45,8 (19,60)	25; 80	45,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	45,8 (19,60)	25; 80	45,0			
Postbaseline	6	49,2 (26,72)	20; 75	50,0			
Veränderung zur Baseline	6	3,3 (28,93)	-25; 50	-5,0	2,9 (10,43)	-17,5; 23,4	0,7800
<b>Woche 16</b>							
Baseline	5	47,0 (21,68)	25; 80	50,0			
Postbaseline	5	48,0 (35,46)	10; 95	30,0			

Parameter Schmerz	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Veränderung zur Baseline	5	1,0 (46,96)	-50; 70	-20,0	0,1 (13,16)	-25,7; 25,9	0,9941
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	45,8 (19,60)	25; 80	45,0			
Postbaseline	6	48,3 (25,63)	10; 90	50,0			
Veränderung zur Baseline	6	2,5 (38,18)	-70; 40	10,0	2,1 (9,02)	-15,6; 19,8	0,8176
<b>Woche 32</b>							
Baseline	5	45,0 (21,79)	25; 80				
Postbaseline	5	31,0 (39,75)	0; 100				
Veränderung zur Baseline	5	-14,0 (47,22)	-80; 50				
<b>Woche 40</b>							
Baseline	2	27,5 (3,54)	25; 30				
Postbaseline	2	20,0 (0,00)	20; 20				
Veränderung zur Baseline	2	-7,5 (3,54)	-10; -5				
<b>Woche 48</b>							
Baseline	1	25,0	25; 25				
Postbaseline	1	20,0	20; 20				
Veränderung zur Baseline	1	-5,0	-5; -5				

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Domäne Gesundheit des PROMIS HAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Domäne Gesundheit	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	65,8 (22,89)	40; 100	62,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	65,8 (22,89)	40; 100	62,5			
Postbaseline	6	24,2 (13,57)	10; 50	20,0			
Veränderung zur Baseline	6	-41,7 (30,61)	-80; 10	-45,0	-41,7 (6,00)	-53,4; - 29,9	<0,0001
<b>Woche 16</b>							
Baseline	6	65,8 (22,89)	40; 100	62,5			
Postbaseline	6	41,7 (36,70)	0; 95	37,5			
Veränderung zur Baseline	6	-24,2 (50,83)	-100; 20	-7,5	-24,2 (12,38)	-48,4; 0,1	0,0510
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	65,8 (22,89)	40; 100	62,5			
Postbaseline	6	34,2 (31,69)	0; 80	37,5			
Veränderung zur Baseline	6	-31,7 (51,45)	-100; 40	-25,0	-31,7 (8,30)	-47,9; - 15,4	0,0001
<b>Woche 32</b>							
Baseline	5	69,0 (24,08)	40; 100	75,0			
Postbaseline	5	35,0 (33,54)	0; 75	50,0			
Veränderung zur Baseline	5	-34,0 (51,77)	-100; 10	0,0			

Parameter Domäne Gesundheit	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Woche 40</b>							
Baseline	2	62,5 (17,68)	50; 75	62,5			
Postbaseline	2	35,0 (21,21)	20; 50	35,0			
Veränderung zur Baseline	2	-27,5 (38,89)	-55; 0	-27,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	1	75,0	75; 75	75,0			
Postbaseline	1	80,0	80; 80	80,0			
Veränderung zur Baseline	1	5,0	5; 5	5,0			

Tabelle 4-87: Zusammenfassende Ergebnisse der Veränderung der Werte des PROMIS HAQ in Behandlungswoche 24 relativ zur Baseline aus RCT mit Vestronidase alfa

Domäne	GEE-Analyse		
	LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Gesamtbewertung</b>	-0,4 (0,80)	-2,0; 1,1	0,6015
<b>Gesundheit</b>	-31,7 (8,30)	-47,9; -15,4	0,0001
<b>Schmerz</b>	2,1 (9,02)	-15,6; 19,8	0,8176
<b>Aktivität</b>	8,3 (8,93)	-9,2; 25,8	0,3507

### Ergebnisbeschreibung

Von allen 12 eingeschlossenen MPS VII-Patienten waren sechs Patienten zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung >14 Jahre alt (ein Patient aus Gruppe A mit 48 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung, ein Patient aus Gruppe B mit 40 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung, drei Patienten aus Gruppe C mit jeweils 32 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung, ein Patient aus Gruppe D mit 24 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung). Aufgrund des jungen Alters und durch die Erkrankung verursachte kognitive Einschränkung und verzögerte funktionelle Entwicklung der MPS VII-Patienten konnten nicht alle Patienten den Fragebögen selbst ausfüllen. Zwei Patienten waren in der Lage, den Test selbst auszufüllen. Bei den verbliebenen vier Patienten füllten die Eltern/Pflegenden/Betreuer den PROMIS HAQ aus. Somit wurde für insgesamt sechs Patienten der PROMIS HAQ zur Baseline ausgefüllt, in Woche 32 waren es noch fünf Patienten, in Woche 40 noch zwei und in Woche 48 gab es nur noch einen Patienten, der den PROMIS HAQ ausgefüllt hat.

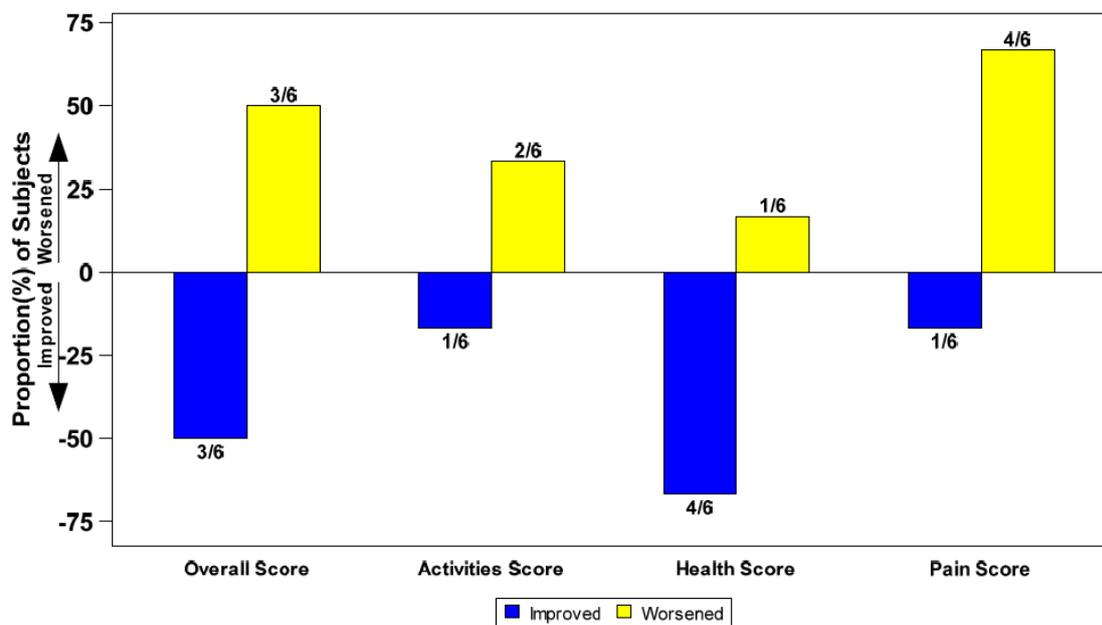


Abbildung 4-13: Anteil an Patienten, die eine Verbesserung (in blau) oder eine Verschlechterung (in gelb) in den Domänen Gesamtbewertung (*Overall Score*), Aktivität (*Activities Score*), Gesundheit (*Health Score*) und Schmerzen (*Pain Score*) des PROMIS HAQ nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa aufwiesen.

Der Mittelwert in der Domäne Gesamtbewertung betrug zum Erhebungszeitpunkt Baseline bei den sechs untersuchten Patienten 31,250 ( $SD = \pm 24,2384$ , Median = 35,625, min = 2,50, max = 57,50). In der Gesamtbewertung des PROMIS HAQ waren im Mittel zu fast allen Erhebungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa bis Woche 48 Verbesserungen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen. Bereits nach 8 Wochen Behandlung gab es eine signifikante Verbesserung von durchschnittlich -5,625 ( $SD = \pm 9,6420$ , Median = -3,750, min = -21,25, max = 3,75,  $SE = \pm 2,4130$ , 95%-KI = [-10,354; 0,896], p-Wert = 0,0197). Nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa zeigte sich in der Domäne Gesamtbewertung bei drei der sechs Patienten eine Verbesserung (siehe Abbildung 4-13). Die mittlere Veränderung in Woche 24 verglichen zur Baseline betrug -0,417 ( $SD = \pm 3,8460$ , Median = 0,0, min = -6,25, max = 5,00). Die mittels GEE-Methode berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei -0,417 ( $SE = \pm 0,7978$ , 95%-KI = [-1,980; 1,147], p-Wert = 0,6015).

Der Mittelwert in der Domäne Aktivität betrug zum Erhebungszeitpunkt Baseline bei den sechs untersuchten Patienten 33,3 ( $SD = \pm 20,41$ , Median = 37,5, min = 0, max = 50). Die mittlere Veränderung relativ zur Baseline schwankte im Behandlungszeitraum bis Woche 48 zwischen -25,0 und 15,0. Nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa zeigte ein Patient eine Verbesserung. Zwei Patienten zeigten hingegen eine Verschlechterung und drei Patienten zeigten keine Veränderung (siehe Abbildung 4-13). Die mittlere Veränderung verglichen zur Baseline betrug in Woche 24 8,3 ( $SD = \pm 25,82$ , Median = 0,0, min = -25, max

= 50). Die mittels GEE-Methode berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei 8,3 ( $SE = \pm 8,93$ , 95%-KI = [-9,2; 25,8], p-Wert = 0,3507).

Der Mittelwert in der Domäne Schmerz betrug zum Erhebungszeitpunkt Baseline bei den sechs untersuchten Patienten 45,8 ( $SD = \pm 19,60$ , Median = 45,0, min = 25, max = 80). Die mittlere Veränderung relativ zur Baseline schwankte im Behandlungszeitraum bis Woche 48 zwischen -14,0 und 3,3. Zwar zeigten nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa vier Patienten eine Verschlechterung (siehe Abbildung 4-13). Jedoch berichtete ein Patient von einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik um -70 und die Veränderung zur Baseline lag im Mittel lediglich bei 2,5 ( $SD = \pm 38,18$ , Median = 10,0, min = -70, max = 40). Die mittels GEE-Methode berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag bei 2,1 ( $SE = \pm 9,0$ , 95%-KI = [-15,6; 19,8], p-Wert = 0,8176).

Der Mittelwert in der Domäne Gesundheit betrug zum Erhebungszeitpunkt Baseline bei den sechs untersuchten MPS VII-Patienten 65,8 ( $SD = \pm 22,89$ , Median = 62,5, min = 40, max = 100). Bis Woche 24 der Behandlung mit Vestronidase alfa waren in der Domäne Gesundheit deutliche Verbesserungen zu beobachten (siehe Abbildung 4-13). Bereits in Woche 8 der Behandlung zeigte sich im Vergleich zur Baseline trotz der geringen Stichprobengröße eine statistisch signifikante Verbesserung von durchschnittlich -41,7 ( $SD = \pm 30,61$ , Median = -45,0, min = -80, max = 10,  $SE = \pm 6,00$ , 95%-KI = [-53,4; -29,9], p-Wert <0,0001). In Woche 16 war im Mittel im Vergleich zur Baseline immer noch eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten von -24,2 zu verzeichnen ( $SD = \pm 50,83$ , Median = -7,5, min = -100, max = 20), die sich statistisch in einem Trend zeigte ( $SE = \pm 12,38$ , 95%-KI = [-48,4; 0,1], p-Wert = 0,0510). Auch nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung von durchschnittlich -31,7 ( $SD = \pm 51,45$ , Median = -25,0, min = -100, max = 40,  $SE = \pm 8,30$ , 95%-KI = [-47,9; -15,4], p-Wert: <0,0001). Dabei wiesen vier Patienten eine Verbesserung auf (siehe Abbildung 4-13). In den Wochen 32 und 40 waren ebenfalls deutliche Verbesserungen um -34,0 bzw. -27,5 Punkte in der Domäne Gesundheit zu beobachten.

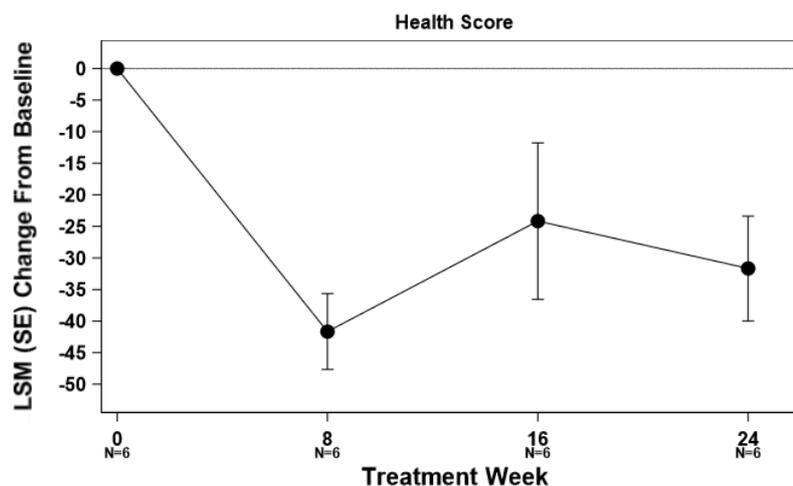


Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung (LS Mittelwert) relativ zur Baseline (Woche 0) und Standardfehler bis Woche 24 der Behandlung mit Vestronidase in der Domäne Gesundheit des PROMIS HAQ.

Zusammenfassend wurden unter der Behandlung mit Vestronidase alfa positive Entwicklungen der von den erwachsenen Patienten berichteten Behinderungen und Schmerzen beobachtet. In der Gesamtbewertung des PROMIS HAQ waren im Mittel zu fast allen Erhebungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa bis Woche 48 Verbesserungen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen. Diese ergaben sich vor allem aufgrund der deutlichen Verbesserungen, die für die Domäne Gesundheit zu verzeichnen waren. Bis Woche 24 der Behandlung zeigten sich in dieser Domäne trotz der geringen Stichprobengröße signifikante Verbesserungen des Gesundheitszustandes der Patienten. In den Domänen Aktivität und Schmerz zeigte sich während der Behandlung ein eher heterogenes Bild. Im Mittel wurden hier im Vergleich zur Baseline keine bedeutsamen Veränderungen der Symptomatik berichtet. Aufgrund der geringen Stichprobengröße können Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse nur unter Vorbehalt getroffen werden. Insgesamt kam es unter der Behandlung mit Vestronidase alfa dennoch zu einer Verbesserung und Stabilisierung der von den erwachsenen Patienten berichteten Behinderungen und Schmerzen.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **4.3.1.3.12 Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern – RCT**

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von Patienten-berichteten Behinderungen und Schmerzen bei Kindern

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
UX003-CL301	Patienten-berichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen bei MPS VII wurden bei Kindern mit dem <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> (CHAQ) erhoben. Der CHAQ ist eine Adaption des <i>Stanford Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ).

Der CHAQ besteht aus den drei Domänen Einschränkung, Schmerzen/Unbehagen und Globale Evaluation. Die Werte der Domäne Einschränkung reichen von 0 bis 3, wobei ein Gesamtwert der Domäne aus dem Mittelwert ihrer acht Kategorien berechnet wird: An-/Ausziehen und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Hygiene, Gehen, Ausstrecken der Hände, Greifen und Allgemeine Aktivitäten. Die Domäne Schmerzen/Unbehagen wird auf einer gleitenden Skala erhoben, die das Vorliegen von Schmerzen mittels einer 100 mm langen visuellen Analogskala („kein Schmerz“ bis „sehr starke Schmerzen“) misst. Die Domäne Globale Evaluierung wird ebenso mittels einer 100 mm langen visuellen Analogskala („sehr gut“ bis „sehr schlecht“) erfasst.

Der Fragebogen wurde von Patienten, die bei Studieneintritt unter 14 Jahre alt waren, ausgefüllt. Auch bei Vollendung des 14. Lebensjahres während der Studie haben die Patienten weiterhin den CHAQ ausgefüllt. Alle Fragebögen wurden, wenn möglich, von den Patienten selbst ausgefüllt. Je nach Notwendigkeit konnten Eltern/Pflegende/Betreuer das Ausfüllen unterstützen oder übernehmen. Die einmal festgelegte Vorgehensweise wurde aus Konsistenzgründen über den Verlauf der Studie beibehalten. So sollte den Fragebogen nach Möglichkeit immer dieselbe betreuende Person ausfüllen.

Der Fragebogen wurden zu Beginn der Studie und an folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt (soweit das Studiendesign dies zulässt): Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Vestronidase alfa-Behandlung). Für den verblindeten Zeitraum der Behandlung bis Woche 24 wurden die Ergebnisse der Messung mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen und mit dem GEE-Modell statistisch getestet.

*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 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern auf Basis der in Tabelle 4-89 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Der CHAQ, mit dem der Endpunkt erhoben wurde, ist ein Instrument, das für Patienten geeignet ist, die < 14 Jahre alt sind, sodass nur die Daten von sechs in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten in die Analysen einbezogen werden konnten. Alle *a priori* festgelegten statistischen Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden vollständig berichtet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 6; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 2). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Ein- schränkung	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Media n	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	1,95 (0,840)	0,6; 2,9	2,29			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	1,95 (0,840)	0,6; 2,9	2,29			
Postbaseline	6	2,00 (0,965)	0,5; 2,9	2,38			
Veränderung zur Baseline	6	0,05 (0,322)	-0,1; 0,7	-0,13	0,05 (0,118)	-0,18; 0,28	0,6705
<b>Woche 16</b>							
Baseline	6	1,95 (0,840)	0,6; 2,9	2,29			
Postbaseline	6	2,10 (0,998)	0,6; 3,0	2,50			
Veränderung zur Baseline	6	0,15 (0,399)	-0,1; 0,8	-0,06	0,15 (0,146)	-0,13; 0,44	0,2907
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	1,95 (0,840)	0,6; 2,9	2,29			
Postbaseline	6	1,90 (1,099)	0,1; 3,0	2,19			
Veränderung zur Baseline	6	-0,05 (0,484)	-0,5; 0,8	-0,13	-0,05 (0,171)	-0,39; 0,28	0,7518
<b>Woche 32</b>							
Baseline	3	1,79 (1,010)	0,6; 2,4	2,38			
Postbaseline	3	1,54 (1,134)	0,3; 2,4	2,00			
Veränderung zur Baseline	3	-0,25 (0,217)	-0,4; 0,0	-0,38			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	3	1,79 (1,010)	0,6; 2,4	2,38			

Parameter Ein- schränkung	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Media n	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Postbaseline	3	1.54 (1.127)	0.4; 2.6	1.63			
Veränderung zur Baseline	3	-0,25 (0,500)	-0,8; 0,3	-0,25			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	1.50 (1.237)	0.6; 2.4	1.50			
Postbaseline	2	1.44 (0.972)	0.8; 2.1	1.44			
Veränderung zur Baseline	2	-0,06 (0,265)	-0,3; 0,1	-0,06			

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Domäne Schmerzen/Unbehagen des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Schmerzen/ Unbehagen	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	22,7 (20,94)	1; 50	17,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	22,7 (20,94)	1; 50	17,5			
Postbaseline	6	20,0 (18,71)	0; 45	15,0			
Veränderung zur Baseline	6	-2,7 (4,97)	-10; 4	-2,5	-2,7 (2,72)	-8,0; 2,7	0,3270
<b>Woche 16</b>							
Baseline	6	22,7 (20,94)	1; 50	17,5			
Postbaseline	6	20,8 (34,12)	0; 80	0,0			
Veränderung zur Baseline	6	-1,8 (18,06)	-25; 30	-3,0	-1,8 (6,17)	-13,9; 10,3	0,7664
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	22,7 (20,94)	1; 50	17,5			
Postbaseline	6	25,8 (28,71)	0; 60	22,5			
Veränderung zur Baseline	6	3,2 (16,07)	-10; 35	-0,5	3,2 (5,88)	-8,4; 14,7	0,5902
<b>Woche 32</b>							
Baseline	4	22,5 (20,21)	5; 50				
Postbaseline	4	24,8 (30,63)	0; 66				
Veränderung zur Baseline	4	2,3 (10,56)	-7; 16				
<b>Woche 40</b>							
Baseline	4	22,5 (20,21)	5; 50				
Postbaseline	4	17,5 (23,63)	0; 50				
Veränderung zur Baseline	4	-5,0 (4,08)	-10; 0				
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	30,0 (28,28)	10; 50				
Postbaseline	2	40,0 (49,50)	5; 75				
Veränderung zur Baseline	2	10,0 (21,21)	-5; 25				

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Domäne Globale Evaluation des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Globale Evaluation	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	42,5 (33,73)	0; 100	42,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	42,5 (33,73)	0; 100	42,5			
Postbaseline	6	42,5 (38,83)	0; 100	35,0			
Veränderung zur Baseline	6	0,0 (17,61)	-30; 25	0,00	0,0 (6,83)	-13,4; 13,4	1,0000
<b>Woche 16</b>							
Baseline	6	42,5 (33,73)	0; 100	42,5			
Postbaseline	6	52,5 (40,22)	0; 100	62,5			
Veränderung zur Baseline	6	10,0 (29,15)	-30; 55	2,5	10,0 (10,68)	-10,9; 30,9	0,3491
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	42,5 (33,73)	0; 100	42,5			
Postbaseline	6	47,5 (28,94)	0; 80	45,0			
Veränderung zur Baseline	6	5,0 (16,12)	-20; 25	2,5	5,0 (5,36)	-5,5; 15,5	0,3512
<b>Woche 32</b>							
Baseline	4	27,5 (22,17)	0; 50	30,0			
Postbaseline	4	39,0 (28,12)	0; 66	45,0			
Veränderung zur Baseline	4	11,5 (14,46)	0; 30	8,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	4	27,5 (22,17)	0; 50	30,0			
Postbaseline	4	26,3 (36,37)	0; 80	12,5			
Veränderung zur Baseline	4	-1,3 (24,62)	-30; 30	-2,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	45,0 (7,07)	40; 50	45,0			
Postbaseline	2	62,5 (31,82)	40; 85	62,5			
Veränderung zur Baseline	2	17,5 (24,75)	0; 35	17,5			

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Kategorie An-/Auskleiden und Körperpflege der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter An-/Aus- kleiden und Körperpflege	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	2,5 (0,84)	1; 3	3,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	2,5 (0,84)	1; 3	3,0			
Postbaseline	6	2,3 (1,21)	0; 3	3,0			
Veränderung zur Baseline	6	-0,2 (0,75)	-1; 1	0,0	-0,2 (0,28)	-0,7; 0,4	0,5563
<b>Woche 16</b>							
Baseline	6	2,5 (0,84)	1; 3	3,0			
Postbaseline	6	2,5 (0,84)	1; 3	3,0			

Parameter <b>An-/Aus- kleiden und Körperpflege</b>	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Veränderung zur Baseline	6	0,0 (0,63)	-1; 1	0,0	0,0 (0,23)	-0,5; 0,5	1,0000
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	2,5 (0,84)	1; 3	3,0			
Postbaseline	6	2,2 (1,33)	0; 3	3,0			
Veränderung zur Baseline	6	-0,3 (1,03)	-2; 1	0,0	-0,3 (0,39)	-1,1; 0,4	0,3868
<b>Woche 32</b>							
Baseline	3	2,3 (1,15)	1; 3				
Postbaseline	3	2,0 (1,73)	0; 3				
Veränderung zur Baseline	3	-0,3 (0,58)	-1; 0				
<b>Woche 40</b>							
Baseline	3	2,3 (1,15)	1; 3				
Postbaseline	3	1,7 (1,53)	0; 3				
Veränderung zur Baseline	3	-0,7 (0,58)	-1; 0				
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	2,0 (1,41)	1; 3				
Postbaseline	2	2,0 (1,41)	1; 3				
Veränderung zur Baseline	2	0,0 (0,0)	0; 0				

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Kategorie Aufstehen der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter <b>Aufstehen</b>	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	5	1,0 (1,22)	0; 3	1,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	5	1,0 (1,22)	0; 3	1,0			
Postbaseline	5	1,4 (1,14)	0; 3	1,0			
Veränderung zur Baseline	5	0,4 (0,55)	0; 1	0,0	0,4 (0,21)	0,0; 0,8	0,0574
<b>Woche 16</b>							
Baseline	5	1,0 (1,22)	0; 3	1,0			
Postbaseline	5	1,2 (1,64)	0; 3	0,0			
Veränderung zur Baseline	5	0,2 (1,10)	-1; 2	0,0	0,2 (0,44)	-0,7; 1,1	0,6487
<b>Woche 24</b>							
Baseline	5	1,0 (1,22)	0; 3	1,0			
Postbaseline	5	1,2 (1,64)	0; 3	0,0			
Veränderung zur Baseline	5	0,2 (1,10)	-1; 2	0,0	0,2 (0,44)	-0,7; 1,1	0,6487
<b>Woche 32</b>							
Baseline	3	0,7 (0,58)	0; 1	1,0			
Postbaseline	3	1,0 (1,73)	0; 3	0,0			
Veränderung zur Baseline	3	0,3 (1,53)	-1; 2	0,0			
<b>Woche 40</b>							

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

Parameter Aufstehen	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Baseline	3	0,7 (0,58)	0; 1	1,0			
Postbaseline	3	1,0 (1,73)	0; 3	0,0			
Veränderung zur Baseline	3	0,3 (1,53)	-1; 2	0,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	1,0 (0,00)	1; 1	1,0			
Postbaseline	2	2,0 (1,41)	1; 3	2,0			
Veränderung zur Baseline	2	1,0 (1,41)	0; 2	1,0			

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Kategorie Essen der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Essen	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	1,8 (1,33)	0; 3	2,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	1,8 (1,33)	0; 3	2,0			
Postbaseline	6	1,3 (1,03)	0; 3	1,0			
Veränderung zur Baseline	6	-0,5 (1,22)	-2; 1	0,0	-0,5 (0,34)	-1,2; 0,2	0,1381
<b>Woche 16</b>							
Baseline	6	1,8 (1,33)	0; 3	2,0			
Postbaseline	6	2,0 (1,10)	1; 3	2,0			
Veränderung zur Baseline	6	0,2 (1,33)	-2; 2	0,0	0,2 (0,37)	-0,6; 0,9	0,6541
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	1,8 (1,33)	0; 3	2,0			
Postbaseline	6	1,5 (1,05)	0; 3	1,5			
Veränderung zur Baseline	6	-0,3 (1,37)	-2; 2	-0,5	-0,3 (0,37)	-1,1; 0,4	0,3621
<b>Woche 32</b>							
Baseline	4	1,8 (1,50)	0; 3	2,0			
Postbaseline	4	1,5 (1,29)	0; 3	1,5			
Veränderung zur Baseline	4	-0,3 (1,26)	-2; 1	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	4	1,8 (1,50)	0; 3	2,0			
Postbaseline	4	2,0 (0,82)	1; 3	2,0			
Veränderung zur Baseline	4	0,3 (0,96)	-1; 1	0,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	1,5 (2,12)	0; 3	1,5			
Postbaseline	2	1,0 (0,00)	1; 1	1,0			
Veränderung zur Baseline	2	-0,5 (2,12)	-2; 1	-0,5			

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Kategorie Gehen der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Gehen	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	5	1,4 (1,52)	0; 3	1,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	5	1,4 (1,52)	0; 3	1,0			
Postbaseline	5	1,6 (1,34)	0; 3	1,0			
Veränderung zur Baseline	5	0,2 (0,45)	0; 1	0,0	0,2 (0,15)	-0,1; 0,5	0,1947
<b>Woche 16</b>							
Baseline	5	1,4 (1,52)	0; 3	1,0			
Postbaseline	5	1,4 (1,52)	0; 3	1,0			
Veränderung zur Baseline	5	0,0 (0,71)	-1; 1	0,0	0,0 (0,28)	-0,5; 0,5	1,0000
<b>Woche 24</b>							
Baseline	5	1,4 (1,52)	0; 3	1,0			
Postbaseline	5	1,4 (1,52)	0; 3	1,0			
Veränderung zur Baseline	5	0,0 (0,71)	-1; 1	0,0	0,0 (0,28)	-0,5; 0,5	1,0000
<b>Woche 32</b>							
Baseline	3	1,3 (1,53)	0; 3	1,0			
Postbaseline	3	1,0 (1,73)	0; 3	0,0			
Veränderung zur Baseline	3	-0,3 (0,58)	-1; 0	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	3	1,3 (1,53)	0; 3	1,0			
Postbaseline	3	1,3 (1,53)	0; 3	1,0			
Veränderung zur Baseline	3	0,0 (0,00)	0; 0	0,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	1,5 (2,12)	0; 3	1,5			
Postbaseline	2	1,5 (2,12)	0; 3	1,5			
Veränderung zur Baseline	2	0,0 (0,00)	0; 0	0,0			

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Kategorie Hygiene der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Hygiene	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	2,2 (0,98)	1; 3	2,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	2,2 (0,98)	1; 3	2,5			
Postbaseline	6	2,3 (1,03)	1; 3	3,0			
Veränderung zur Baseline	6	0,2 (0,41)	0; 1	0,0	0,2 (0,16)	-0,1; 0,5	0,2970
<b>Woche 16</b>							
Baseline	6	2,2 (0,98)	1; 3	2,5			
Postbaseline	6	2,3 (1,03)	1; 3	3,0			

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

Parameter Hygiene	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
Veränderung zur Baseline	6	0,2 (0,41)	0; 1	0,0	0,2 (0,16)	-0,1; 0,5	0,2970
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	2,2 (0,98)	1; 3	2,5			
Postbaseline	6	2,3 (1,21)	0; 3	3,0			
Veränderung zur Baseline	6	0,2 (1,17)	-1; 2	0,0	0,2 (0,42)	-0,6; 1,0	0,6887
<b>Woche 32</b>							
Baseline	4	2,3 (0,96)	1; 3	2,5			
Postbaseline	4	2,3 (0,96)	1; 3	2,5			
Veränderung zur Baseline	4	0,0 (0,82)	-1; 1	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	4	2,3 (0,96)	1; 3	2,5			
Postbaseline	4	1,8 (0,50)	1; 2	2,0			
Veränderung zur Baseline	4	-0,5 (0,58)	-1; 0	-0,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	2,0 (1,41)	1; 3	2,0			
Postbaseline	2	1,5 (0,71)	1; 2	1,5			
Veränderung zur Baseline	2	-0,5 (0,71)	-1; 0	-0,5			

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Kategorie Ausstrecken der Hände der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Ausstrecken der Hände	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	2,2 (1,33)	0; 3	3,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	2,2 (1,33)	0; 3	3,0			
Postbaseline	6	2,2 (1,33)	0; 3	3,0			
Veränderung zur Baseline	6	0,0 (0,00)	0; 0	0,0	0,0 (0,02)	0,0; 0,0	1,0000
<b>Woche 16</b>							
Baseline	6	2,2 (1,33)	0; 3	3,0			
Postbaseline	6	2,2 (1,33)	0; 3	3,0			
Veränderung zur Baseline	6	0,0 (0,00)	0; 0	0,0	0,0 (0,02)	0,0; 0,0	1,0000
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	2,2 (1,33)	0; 3	3,0			
Postbaseline	6	2,0 (1,26)	0; 3	2,5			
Veränderung zur Baseline	6	-0,2 (0,41)	-1; 0	0,0	-0,2 (0,15)	-0,5; 0,1	0,2604
<b>Woche 32</b>							
Baseline	4	2,3 (1,50)	0; 3	3,0			
Postbaseline	4	2,0 (1,41)	0; 3	2,5			
Veränderung zur Baseline	4	-0,3 (0,50)	-1; 0	0,0			

Parameter Ausstrecken der Hände	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Woche 40</b>							
Baseline	4	2,3 (1,50)	0; 3	3,0			
Postbaseline	4	1,8 (1,26)	0; 3	2,0			
Veränderung zur Baseline	4	-0,5 (0,58)	-1; 0	-0,5			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	1,5 (2,12)	0; 3	1,5			
Postbaseline	2	2,0 (1,41)	1; 3	2,0			
Veränderung zur Baseline	2	0,5 (0,71)	0; 1	0,5			

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Kategorie Greifen der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Greifen	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	6	1,5 (1,38)	0; 3	1,5			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	6	1,5 (1,38)	0; 3	1,5			
Postbaseline	6	1,8 (1,33)	0; 3	2,0			
Veränderung zur Baseline	6	0,3 (0,52)	0; 1	0,0	0,3 (0,19)	0,0; 0,7	0,0833
<b>Woche 16</b>							
Baseline	6	1,5 (1,38)	0; 3	1,5			
Postbaseline	6	2,0 (1,26)	0; 3	2,5			
Veränderung zur Baseline	6	0,5 (1,05)	-1; 2	0,5	0,5 (0,35)	-0,2; 1,2	0,1549
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	1,5 (1,38)	0; 3	1,5			
Postbaseline	6	1,7 (1,21)	0; 3	1,5			
Veränderung zur Baseline	6	0,2 (0,41)	0; 1	0,0	0,2 (0,13)	-0,1; 0,4	0,2051
<b>Woche 32</b>							
Baseline	4	1,5 (1,73)	0; 3				
Postbaseline	4	1,5 (1,73)	0; 3				
Veränderung zur Baseline	4	0,0 (0,00)	0; 0				
<b>Woche 40</b>							
Baseline	4	1,5 (1,73)	0; 3				
Postbaseline	4	1,8 (0,96)	1; 3				
Veränderung zur Baseline	4	0,3 (1,71)	-2; 2				
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	0,0 (0,00)	0; 0				
Postbaseline	2	0,5 (0,71)	0; 1				
Veränderung zur Baseline	2	0,5 (0,71)	0; 1				

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Kategorie Allgemeine Aktivitäten der Domäne Einschränkung des CHAQ aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter Allgemeine Aktivitäten	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	5	2,8 (0,45)	2; 3	3,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	5	2,8 (0,45)	2; 3	3,0			
Postbaseline	5	2,4 (0,89)	1; 3	3,0			
Veränderung zur Baseline	5	-0,4 (0,55)	-1; 0	0,0	-0,4 (0,17)	-0,7; -0,1	0,0209
<b>Woche 16</b>							
Baseline	5	2,8 (0,45)	2; 3	3,0			
Postbaseline	5	2,6 (0,89)	1; 3	3,0			
Veränderung zur Baseline	5	-0,2 (0,45)	-1; 0	0,0	-0,2 (0,04)	-0,3; -0,1	<0,0001
<b>Woche 24</b>							
Baseline	5	2,8 (0,45)	2; 3	3,0			
Postbaseline	5	2,2 (1,10)	1; 3	3,0			
Veränderung zur Baseline	5	-0,6 (0,89)	-2; 0	0,0	-0,6 (0,35)	-1,3; 0,1	0,0858
<b>Woche 32</b>							
Baseline	3	2,7 (0,58)	2; 3	3,0			
Postbaseline	3	2,3 (1,15)	1; 3	3,0			
Veränderung zur Baseline	3	-0,3 (0,58)	-1; 0	0,0			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	3	2,7 (0,58)	2; 3	3,0			
Postbaseline	3	1,7 (1,53)	0; 3	2,0			
Veränderung zur Baseline	3	-1,0 (1,00)	-2; 0	-1,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	2,5 (0,71)	2; 3	2,5			
Postbaseline	2	1,0 (0,00)	1; 1	1,0			
Veränderung zur Baseline	2	-1,5 (0,71)	-2; -1	-1,5			

Tabelle 4-101: Zusammenfassende Ergebnisse für den Fragebogen CHAQ nach 24 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung (GEE-Modell) aus RCT mit Vestronidase alfa

Domänen/Kategorien	GEE		
	LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Domäne</b>			
Einschränkung	-0,05 (0,17)	-0,39; 0,28	0,7518
Schmerzen/Unbehagen	3,2 (5,88)	-8,4; 14,7	0,5902
Globale Evaluation	5,0 (5,36)	-5,5; 15,5	0,3512
<b>Einzelne Kategorien der Domäne Einschränkung</b>			
Allgemeine Aktivitäten	-0,6 (0,35)	-1,3; 0,1	0,0858

Domänen/Kategorien	GEE		
	LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
An-/Auskleiden und Körperpflege	-0,3 (0,39)	-1,1; 0,4	0,3868
Essen	-0,3 (0,37)	-1,1; 0,4	0,3621
Ausstrecken der Hände	-0,2 (0,20)	-0,5; 0,1	0,2604
Gehen	0,0 (0,28)	-0,5; 0,5	1,0000
Aufstehen	0,2 (0,44)	-0,7; 1,1	0,6487
Hygiene	0,2 (0,42)	-0,6; 1,0	0,6887
Greifen	0,2 (0,13)	-0,1; 0,4	0,2051

### Ergebnisbeschreibung

Von allen zwölf eingeschlossenen MPS VII-Patienten waren zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung sechs Patienten <14 Jahre alt (zwei Patienten aus Gruppe A mit jeweils 48 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung, zwei Patienten aus Gruppe B mit jeweils 40 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung, zwei Patienten aus Gruppe D mit jeweils 24 Wochen Vestronidase alfa Behandlung). Aufgrund des jungen Alters und durch die Erkrankung verursachte kognitive Einschränkung und verzögerte funktionelle Entwicklung der MPS VII-Patienten wurden alle Fragebögen von den Eltern (der Mutter des jeweiligen Patienten) ausgefüllt.

Der Mittelwert der Domäne Globale Evaluation betrug zum Erhebungszeitpunkt Baseline bei den sechs untersuchten Patienten 42,5 ( $SD = \pm 33,73$ , Median = 42,5, min = 0, max = 100). Für die Domäne Globale Evaluation zeigte sich im Behandlungszeitraum bis Woche 48 ein eher heterogenes Bild. Nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa zeigte ein Patient eine Verbesserung. Drei Patienten zeigten eine Verschlechterung und zwei Patienten zeigten keine Veränderung (siehe Tabelle 4-92). Die mittlere Veränderung verglichen zur Baseline betrug in Woche 24 5,0 ( $SD = \pm 16,12$ , Median = 2,5, min = 2, max = 5). Die mittels GEE-Methode berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei 5,0 ( $SE = \pm 5,36$ , 95%-KI = [-5,5; 15,5], p-Wert = 0,3512).

Der Mittelwert der Domäne Schmerzen/Unbehagen betrug zum Erhebungszeitpunkt Baseline bei den sechs betrachteten Patienten 22,7 ( $SD = \pm 20,94$ , Median = 17,5, min = 1, max = 5). In der Domäne Schmerzen/Unbehagen schwankten die mittleren Veränderungen relativ zur Baseline im Behandlungszeitraum bis Woche 48 zwischen -5,0 und 10,0. Nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa zeigte die Mehrheit der Patienten eine Verbesserung (siehe Tabelle 4-91). Die mittlere Veränderung verglichen zur Baseline betrug in Woche 24 3,2 ( $SD = \pm 16,07$ , Median = -0,5, min = -10, max = 35). Die mittels GEE-Methode berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei 3,2 ( $SE = \pm 5,88$ , 95%-KI = [-8,4; 14,7], p-Wert = 0,5902).

Der Mittelwert in der Domäne Einschränkung betrug zum Erhebungszeitpunkt Baseline bei den sechs betrachteten Patienten 1,95 ( $SD = \pm 0,840$ , Median = 2,29, min = 0,6, max = 2,9). Nach 24, 32, 40 und 48 Wochen Vestronidase alfa Behandlung konnte verglichen zur Baseline jeweils eine leichte Verbesserung festgestellt werden. Nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa zeigte die Mehrheit der Patienten eine Verbesserung (siehe Tabelle 4-90). Die mittlere Veränderung verglichen zur Baseline betrug in Woche 24  $-0,05$  ( $SD \pm 0,484$ , Median =  $-0,13$ , min =  $-0,1$ , max =  $0,8$ ). Die mittels GEE-Methode berechnete Veränderung nach 24 Wochen Behandlung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei  $-0,05$  ( $SE = \pm 0,171$ , 95%-KI =  $[-0,39; 0,28]$ , p-Wert =  $0,7518$ ).

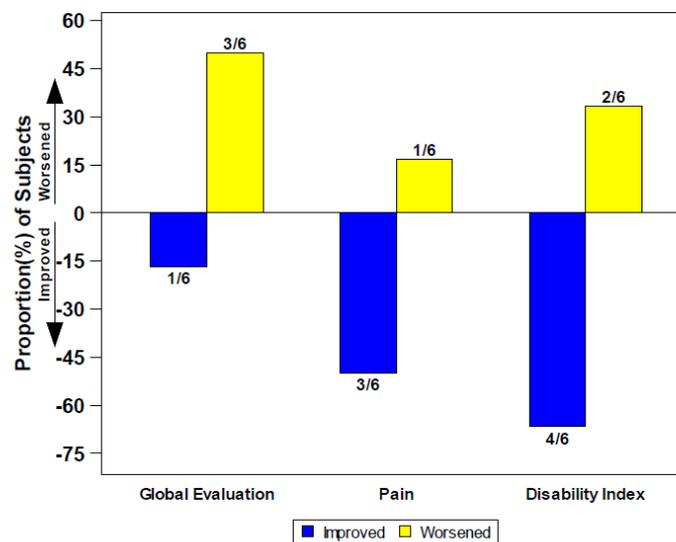


Abbildung 4-15: Anteil an Patienten, die eine Verbesserung (in blau) oder eine Verschlechterung (in gelb) in den Domänen Globale Evaluation (*Global Evaluation*), Schmerzen/Unbehagen (*Pain*) und Einschränkung (*Disability Index*) des CHAQ nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa aufwiesen.

In den acht Einzelkategorien der Domäne Einschränkung zeigten mehr Patienten Verbesserungen als Verschlechterungen, insbesondere in den Kategorien Allgemeine Aktivitäten, An-/Ausziehen und Körperpflege, Essen, Ausstrecken der Hände (siehe Abbildung 4-16). In der Kategorie Allgemeine Aktivitäten konnte die größte Verbesserung festgestellt werden. Hier lag zu allen Beobachtungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa eine Verbesserung vor. Bereits am Anfang der Vestronidase alfa-Behandlung ließ sich eine Verbesserung in der Kategorie erkennen. Die mittlere Veränderung nach 8 Wochen Vestronidase alfa-Behandlung verglichen zur Baseline lag bei  $-0,4$  ( $SD = \pm 0,55$ , Median =  $0,0$ , min =  $-1$ , max =  $0$ ). Die mittels GEE-Methode berechnete mittlere Veränderung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei  $-0,4$  und war statistisch signifikant ( $SE = \pm 0,17$ , 95%-KI =  $[-0,7; -0,1]$ , p-Wert =  $0,0209$ ). In Woche 16 war im Mittel eine statistisch signifikante Verbesserung von  $-0,2$  zu verzeichnen ( $SD = \pm 0,45$ , Median =  $0,0$ , min =  $-1$ , max =  $0$ , 95%-KI =  $[-0,3; -0,1]$ , p-Wert <  $0,0001$ ). Die mittlere Veränderung nach 24 Wochen

Vestronidase alfa-Behandlung verglichen zur Baseline lag bei  $-0,6$  ( $SD = \pm 0,89$ , Median =  $0,0$ , min =  $-2$ , max =  $0$ ). Die mittels GEE-Methode berechnete mittlere Veränderung (LS Mittelwert) lag ebenfalls bei  $-0,6$  und spiegelte sich statistisch in einem Trend wider ( $SE = \pm 0,35$ , 95%-KI =  $[-1,3; 0,1]$ , p-Wert =  $0,0858$ ). Zum Ende der Studie nach 48 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa war eine zunehmende Verbesserung in der Kategorie zu verzeichnen. Zu diesem Zeitpunkt lag die mittlere Veränderung relativ zur Baseline bei  $-1,5$  ( $SD = \pm 0,71$ , Median =  $-1,5$ , min =  $-2$ , max =  $-1$ ). Auch in den Kategorien An-/Auskleiden und Körperpflege, Essen und Ausstrecken der Hände ließen sich nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa Verbesserungen erkennen.

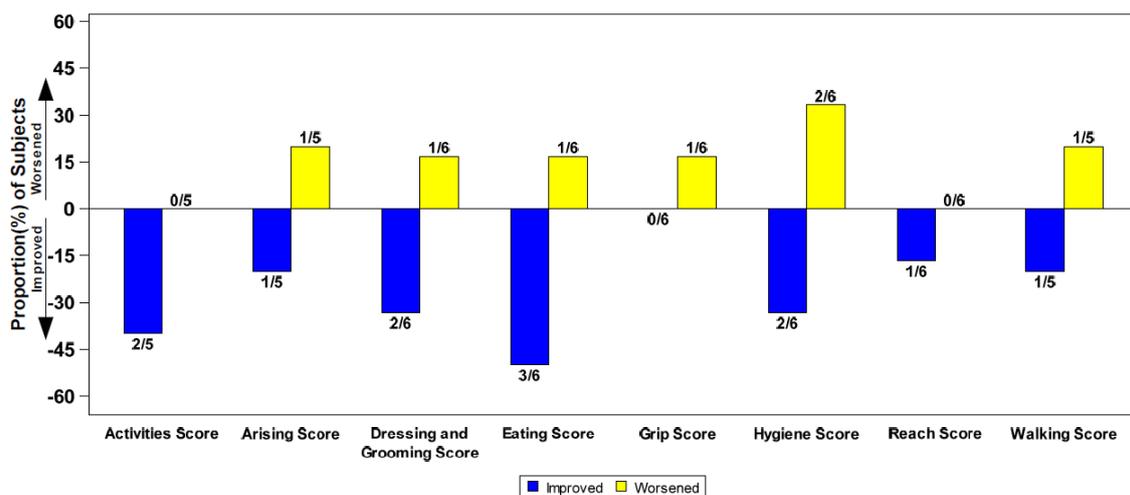


Abbildung 4-16: Anteil an Patienten, die nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa eine Verbesserung (in blau) oder eine Verschlechterung (in gelb) in den einzelnen Kategorien der Domäne Einschränkung (*Activities Score*: Allgemeine Aktivitäten, *Arising Score*: Aufstehen, *Dressing and Grooming Score*: An-/Ausziehen und Körperpflege, *Eating Score*: Essen, *Grip Score*: Greifen, *Hygiene Score*: Hygiene, *Reach Score*: Ausstrecken der Hände, *Walking Score*: Gehen) des CHAQ aufwiesen.

Insgesamt zeigte die Mehrheit der Patienten unter der Behandlung mit Vestronidase alfa in den Domänen Schmerzen/Unbehagen und Einschränkung Verbesserungen. In der Domäne Einschränkung wurden Verbesserungen vor allem in den Kategorien Allgemeine Aktivitäten, An-/Ausziehen und Körperpflege, Essen, Ausstrecken der Hände beobachtet. In der Kategorie Allgemeine Aktivitäten waren bis Woche 24 der Behandlung trotz der geringen Stichprobengröße sogar signifikante Verbesserungen zu verzeichnen. Für die Domäne Globale Evaluation zeigte sich im Behandlungszeitraum bis Woche 48 ein eher heterogenes Bild mit nur kleinen mittleren Veränderungen relativ zur Baseline und einer Tendenz zur Verschlechterung der Symptomatik. 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.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.13 Treppensteigen– RCT

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung des Treppensteigens

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	<p>Der Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) (113) bewertet die Ausdauer und Fähigkeit der Koordination der MPS VII-Patienten mittels Treppensteigen. Im Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa wurden die Ergebnisse des 3MSCT mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen.</p> <p>Patienten, die nicht in der Lage, waren Treppen zu steigen, ließen den Test aus. Zunächst wurde zum Zeitpunkt des Screenings getestet, welche Patienten zu jung oder physisch nicht in der Lage waren Treppen zu steigen. Sofern die Patienten den Test während des Screenings nicht zuverlässig oder sicher durchführen konnten, wurde der Test zu den nachfolgenden Erhebungszeitpunkten nicht durchgeführt. Der 3MSCT wurde bei den geeigneten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline) und in den Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie) durchgeführt.</p> <p>Der Test wurde einmal pro Erhebungszeitpunkt von einem lizenzierten Physiotherapeuten an einer Treppe mit mehreren Stufen und einem stabilen Geländer durchgeführt. Orthesen und sonstige Gehhilfen waren während des Tests erlaubt, ebenso durfte das Geländer jederzeit genutzt werden. Des Weiteren durften die Patienten jederzeit stehen bleiben, um sich auszuruhen. Abgebrochen wurde der Test, sobald sich ein Patient hinsetzen musste, um sich auszuruhen. Die Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden sowohl vor als auch nach dem Test mit Hilfe eines Pulsoximeters gemessen. Wenn die SpO<sub>2</sub> bei ≤90 % lag, wurde der Test nicht durchgeführt.</p> <p>Der Patient wurde instruiert, so viele Stufen wie möglich innerhalb des Zeitraums von drei Minuten zu gehen. Der Patient wurde darum gebeten, den Fuß auf die Mitte der Treppe zu stellen und auf Befehl die Treppe hinaufzugehen. Die Anzahl der Stufen, die während der drei Minuten erklommen wurden, wurde dokumentiert. Ausschnitte des Tests wurden per Video aufgenommen, um die Testadministration und qualitative Änderungen der Koordination und Bewegungsfähigkeit bewerten zu können. Die Anonymität des Patienten wurde sichergestellt.</p>

Für den verblindeten Zeitraum bis 24 Wochen nach Beginn der Behandlung wurden die mittleren Veränderungen von der Baseline vor dem Crossover mittels deskriptiver Statistiken über die Patienten hinweg beschrieben und zusätzlich mit der GEE-Methode statistisch getestet. Zudem wurde die mittlere Veränderung von der Baseline zu weiteren Zeitpunkten innerhalb des Studienverlaufs (soweit verfügbar) statistisch analysiert: 8, 16, 36, 40 und 48 Wochen.

Falls es nicht möglich war, den 6MWT und den 3MSCT an unterschiedlichen Tagen durchzuführen, sollte der 6MWT vor dem 3MSCT stattfinden. Dabei musste der Ruhepuls des Patienten zwischen den Messungen wieder dem Ausgangswert entsprechen.

*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 Treppensteigen in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Treppensteigen auf Basis der in Tabelle 4-103 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population, soweit diese in der Lage waren, den Test sicher und zuverlässig durchzuführen. Aufgrund von physischen und kognitiven Beeinträchtigungen waren jedoch bereits zu Studienbeginn nicht alle Patienten in der Lage, den 3MSCT durchzuführen (z.B. Patienten im Rollstuhl oder Patienten, die den Instruktionen des Endpunkterhebers nicht folgen konnten). Alle *a priori* festgelegten statistischen Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden vollständig durchgeführt und berichtet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach

Anweisung des Studienmanuals und durch geschultes medizinisches Personal. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 7; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 2). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Treppensteigen wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-104: Ergebnisse für des Drei-Minuten-Treppensteigen-Tests (3MSCT) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter 3MSCT	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline</b>	9	100,2 (51,34)	31; 174	86,0			
<b>Woche 8</b>							
Baseline	9	100,2 (51,34)	31; 174	86,0			
Postbaseline	9	106,3 (67,15)	45; 233	92,0			
Veränderung zur Baseline	9	6,1 (25,58)	-30; 60	3,0	6,3 (7,45)	-8,27; 20,93	0,3955
<b>Woche 16</b>							
Baseline	7	108,9 (55,52)	31; 174	89,0			
Postbaseline	7	116,9 (59,39)	48; 199	98,0			
Veränderung zur Baseline	7	8,0 (17,59)	-18; 25	15,0	2,4 (6,24)	-9,86; 14,60	0,7042
<b>Woche 24</b>							
Baseline	6	96,7 (52,42)	31; 173	83,5			
Postbaseline	6	89,3 (57,17)	30; 194	83,0			
Veränderung zur Baseline	6	-7,3 (29,33)	-54; 21	5,0	-8,0 (9,43)	-26,47; 10,51	0,3975
<b>Woche 32</b>							
Baseline	6	98,2 (52,34)	31; 174	87,5			
Postbaseline	6	97,2 (66,09)	31; 223	82,0			
Veränderung zur Baseline	6	-1,0 (31,67)	-43; 49	0,5			
<b>Woche 40</b>							
Baseline	3	98,3 (40,92)	65; 144	86,0			
Postbaseline	3	94,3 (19,09)	80; 116	87,0			
Veränderung zur Baseline	3	-4,0 (21,93)	-28; 15	1,0			
<b>Woche 48</b>							
Baseline	2	115,0 (41,01)	86; 144	115,0			
Postbaseline	2	91,0 (18,38)	78; 104	91,0			
Veränderung zur Baseline	2	-24,0 (22,63)	-40; -8	-24,0			

### Ergebnisbeschreibung

Aufgrund von physischen und kognitiven Beeinträchtigungen gepaart mit dem äußerst variablen und individuellen Krankheitsverlauf der Erkrankung, war es nicht immer möglich, dass alle in der Studie eingeschlossenen Patienten den Test durchführen konnten. Im Falle vom 3MSCT konnten neun der zwölf Patienten den 3MSCT zur Baseline durchführen. Diese neun Patienten erklommen im Mittel 100,2 Stufen ( $SD = \pm 51,53$ ; Median = 86, min = 31, max = 174). Im Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa zeigte sich hinsichtlich der Veränderung der Anzahl der erklommenen Stufen im Vergleich zur Baseline ein heterogenes Bild. In Woche 24 konnten sechs Patienten den 3MSCT durchführen. Die Baseline dieser sechs Patienten betrug 96,7 Stufen ( $SD = \pm 52,42$ , Median = 83,5, min = 31, max = 173). Mittels GEE-Methode ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von -8,0 Stufen ( $SE = \pm 9,43$ , 95%-KI = [-26,74; 10,51], p-Wert = 0,3975).

Im Mittel war die Veränderung der Fähigkeit zum Treppensteigen im Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa heterogen und aufgrund der geringen Stichprobengröße ist die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert. Dennoch zeigten vier von sieben Patienten unter der Behandlung mit Vestronidase alfa im Behandlungsverlauf verglichen zur Baseline eine Verbesserung in der Anzahl der erklommenen Stufen.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **4.3.1.3.14 Gesamteindruck - RCT**

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung des Gesamteindrucks

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
UX003-CL301	Der Fragebogen <i>Clinical Global Impression (CGI)</i> wurde entwickelt, um im Rahmen von klinischen Studien vor und nach Beginn einer Behandlung einen kurzen, unabhängigen Eindruck des globalen Funktionsniveaus eines Patienten aus Sicht des behandelnden Arztes zu erfassen (97). Der CGI liefert einen Überblick aus ärztlicher Sicht, der alle verfügbaren Informationen berücksichtigt. Dazu gehören die Geschichte des Patienten, psychosoziale Umstände, Symptome, Verhalten und der Einfluss von Symptomen auf das Funktionsniveau des Patienten (98). Es konnte gezeigt werden, dass eine Validität des Tests in der Routineanwendung für stationäre Patienten besteht (99).

Der Arzt dokumentierte für jedes Item vor der Randomisierung, ob MPS VII-spezifische Symptome vorlagen oder nicht. Im Verlauf der Studie wurde zu jedem Beobachtungszeitpunkt eine Beurteilung der Veränderung der Symptome vorgenommen. Dazu wurde eine Skala von -3 (starke Verschlechterung) bis +3 (signifikante Verbesserung) genutzt. Falls ein Symptom auftrat, das zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht beobachtet worden war, so wurde es als „neu aufgetreten“ identifiziert und im weiteren Verlauf wie eben beschrieben bewertet.

Im Rahmen der Studie wurde die allgemeine Funktionsfähigkeit nicht allein vom behandelnden Arzt, sondern zusätzlich von den Patienten bzw. deren Eltern/Pflegenden/Betreuern eingeschätzt (*Subject/Parent/Caregiver CGI, P-CGI*). Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde der Patient bzw. die Eltern/Pflegenden/Betreuer gefragt, wie sie insgesamt die aktuelle Schwere der Krankheit einschätzen würden. Dabei sollten sie alle Bereiche des täglichen Lebens wie etwa An-/Ausziehen, Essen, Baden, Mobilität und soziale Interaktionen mit einbeziehen. Die bewertende Person sollte für die allgemeine Funktionsfähigkeit einen Punktwert zwischen 1 (normal, nicht beeinträchtigt) und 7 (extrem beeinträchtigt) vergeben und ihre Einschätzung begründen. Im Verlauf der Studie wurde zu jedem Beobachtungszeitpunkt eine Beurteilung der Veränderung der Symptome vorgenommen, indem der Patient bzw. die Eltern/Pflegenden/Betreuer gefragt wurden, wie sie die Veränderung seit Studienbeginn beurteilen würden. Dazu wurde eine Skala von -3 (starke Verschlechterung) bis +3 (signifikante Verbesserung) genutzt.

Der Fragebogen wurden zu Beginn der Studie und an folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt: Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Vestronidase alfa-Behandlung). Im Verlauf der Studie bis Woche 24 wurden die Ergebnisse der Messung mit dem GEE-Modell statistisch getestet. Dabei wurden die Ergebnisse der Behandlung mit Vestronidase alfa mit denen der Placebobehandlung verglichen.

*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 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamteindruck in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamteindruck auf Basis der in Tabelle 4-106

aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die *a priori* festgelegten statistischen Auswertungen wurden berichtet und die Ergebnisse der Behandlung mit Vestronidase alfa wurden mit denen der Placebobehandlung verglichen. Die Analysen umfassten alle Patienten der ITT-Population. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamteindruck wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-107: Ergebnisse des Gesamteindrucks aus Sicht des Patienten bzw. der Eltern/Pflegenden/Betreuer (P-CGI) aus RCT mit Vestronidase alfa

Parameter P-CGI	Placebo	Vestronidase alfa
<b>Woche 8</b>		
n	9	12
Mittelwert (SD)	0,7 (1,00)	0,8 (1,34)
Median	1,0	0,0
Min; Max	-1; 2	-1; 3
GEE-Modell		
LS Mittelwert (SE)	0,5 (0,26)	0,8 (0,36)
LS Mittelwert Abweichung zu Placebo (SE)		0,4 (0,21)
95%-KI		-0,0; 0,8
p-Wert		0,0752
<b>Woche 16</b>		
n	6	12
Mittelwert (SD)	0,7 (1,63)	1,1 (1,08)
Median	0,5	1,0
Min; Max	-1; 3	-1; 3
GEE-Modell		
LS Mittelwert (SE)	0,7 (0,50)	1,1 (0,29)
LS Mittelwert Abweichung zu Placebo (SE)		0,4 (0,38)
95%-KI		-0,4; 1,1
p-Wert		0,3497
<b>Woche 24</b>		
n	3	12
Mittelwert (SD)	1,0 (1,73)	1,3 (1,42)
Median	0,0	1,0
Min; Max	0; 3	-1; 3
GEE-Modell		

Parameter P-CGI	Placebo	Vestronidase alfa
LS Mittelwert (SE)	0,8 (0,55)	1,3 (0,39)
LS Mittelwert Abweichung zu Placebo (SE)		0,4 (0,42)
95%-KI		-0,4; 1,2
p-Wert		0,3161
<b>Woche 32</b>		
n	0	9
Mittelwert (SD)		1,2 (1,39)
Median		1,0
Min; Max		0,3
<b>Woche 40</b>		
n	0	6
Mittelwert (SD)		1,5 (1,38)
Median		1,5
Min; Max		0,3
<b>Woche 48</b>		
n	0	3
Mittelwert (SD)		0,7 (1,15)
Median		0,0
Min; Max		0; 2

### Ergebnisbeschreibung

Die Ergebnisse des P-CGI mittels GEE-Methode zeigten für Behandlungswoche 8, dass die Werte während der Behandlung mit Vestronidase alfa im Durchschnitt um 0,4 höher waren als unter Placebo (LS Mittelwert der Differenz,  $SE = \pm 0,21$ ). Dieser Unterschied spiegelte sich trotz der geringen Stichprobengrößen in einem statistischen Trend wider (95%-KI = [-0,0; 0,8], p-Wert = 0,0752). In Woche 24 der Behandlung mit Vestronidase alfa lagen die P-CGI-Werte im Mittel bei +1,3 (LS-Mittelwert,  $SE = \pm 0,39$ ) und in Woche 24 der Behandlung mit Placebo bei +0,8 (LS-Mittelwert,  $SE = \pm 0,55$ ). Der Unterschied zwischen Vestronidase alfa-Behandlung und Placebo betrug in der Behandlungswoche 24 durchschnittlich +0,4 (LS Mittelwert,  $SE = \pm 0,42$ , 95%-KI = [-0,4; 1,2], p-Wert = 0,3161). Zudem lag die mittlere Veränderung der P-CGI-Werte in Woche 48 bei den drei, zu diesem Zeitpunkt untersuchten Patienten bei 0,7 ( $SD = \pm 1,15$ , Median = 0,0 min = 0, max = 2).

Insgesamt waren über den gesamten Studienverlauf im Durchschnitt Verbesserungen der Symptomatik anhand positiver CGI- und P-CGI-Werte zu erkennen. Dabei waren die von Patienten bzw. deren Eltern/Pflegenden/Betreuern angegebenen Werte unter Vestronidase alfa-Behandlung bis Woche 24 stets höher als die Werte unter Placebo. Dieser Unterschied spiegelte sich zum Beobachtungszeitpunkt Woche 8 in einem statistischen Trend wider. Aufgrund der geringen Patientenzahlen kann eine Aussage zur statistischen Signifikanz jedoch nur unter Vorbehalt getätigt werden.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.15 Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – RCT

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
UX003-CL301	<p>Die Verträglichkeit der Behandlung mit Vestronidase alfa wurde anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) beurteilt. Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das während der Verwendung eines Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob es in direktem Zusammenhang mit dem Arzneimittel steht. Daher kann ein UE jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen, Symptom oder Krankheit sein, die zeitlich mit der Verwendung der Prüfmedikation auftritt, unabhängig davon, ob es in kausalem Zusammenhang mit der Prüfmedikation steht oder nicht. Darunter fielen in der Studie UX003-CL301 alle klinisch signifikanten Veränderungen vom Beobachtungszeitpunkt Baseline zu allen weiteren Beobachtungszeitpunkten, die anhand von Vitalzeichen, Gewicht, körperlicher Untersuchung, Echokardiogramm, Magnetresonanztomographie (MRT), klinischer Laborbewertungen und begleitender Medikation erfasst wurden.</p> <p>Ein SUE ist definiert als ein UE, welches aus Sicht des Studienleiters oder des pU wie folgt eingestuft wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod</li> <li>- Lebensbedrohliches UE, d.h. ein UE, das das unmittelbare Risiko zu sterben birgt</li> <li>- UE, das zu einem Krankenhausaufenthalt führt oder einen bestehenden Krankenhausaufenthalt verlängert</li> <li>- UE, das zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung führt</li> <li>- UE, das zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt</li> </ul> <p>Medizinische Ereignisse, die nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten wurden nur als SUEs betrachtet, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung den Patienten gefährdeten oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderlich machten.</p> <p>Wann immer möglich wurde der Schweregrad von UEs anhand der NCI CTCAE (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, Version 4.0) beurteilt. Die Mehrheit der UEs konnte mithilfe dieses Systems eingeschätzt werden. Wenn ein UE nicht anhand der CTCAE-Kriterien eingestuft werden konnte, wurden folgende Definitionen angewandt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mild (Grad 1): Der Patient nimmt vorübergehend geringfügig reizende oder entzündliche Anzeichen oder Symptome wahr, kann diese aber leicht tolerieren. Das</li> </ul>

Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten nicht und benötigt keine Therapie oder medizinische Beurteilung.

- Moderat (Grad 2): Jedes Ereignis, das dem Studienteilnehmer ein geringes Ausmaß an Unannehmlichkeit oder Sorgen bereitet. Das Ereignis kann einen Einfluss auf normale tägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau des Studienteilnehmers haben, aber einfache therapeutische Maßnahmen verschaffen normalerweise Besserung.
- Schwerwiegend (Grad 3): Jedes Ereignis, das zur Unterbrechung normaler täglicher Aktivitäten führt und eine systemische Medikation oder eine andere Form von Behandlung erforderlich macht. Das Ereignis schränkt den Studienteilnehmer normalerweise stark ein.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Ereignisse, die Tod oder Behinderung als unmittelbares Risiko haben.
- Das UE führt zum Tod des Patienten (Grad 5): Ereignisse, die mit dem Tod enden.

Dokumentiert wurden Angaben zu UEs ab dem Zeitpunkt der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis bzw. bis zum Zeitpunkt der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung für die Verlängerungsstudie. Alle UEs, die nach Unterzeichnung dieser Einwilligungserklärung beobachtet wurden, wurden im Rahmen der Verlängerungsstudie erfasst. Zu jedem Beobachtungszeitpunkt wurden die Patienten nach neuen oder seit dem letzten Beobachtungszeitpunkt weiterhin bestehenden UEs gefragt. SUEs und alle damit verbundenen Maßnahmen wurden dem pU oder einer bevollmächtigten Person innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten des Ereignisses mitgeteilt.

Nicht therapieassoziierte UEs wurden wie folgt kategorisiert:

- Nicht therapieassoziiert: Alle UEs, die eindeutig und zweifellos nicht mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.
- Wahrscheinlich nicht therapieassoziiert: Alle UEs, die in fragwürdigem Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.

Therapieassoziierte UEs wurden wie folgt kategorisiert:

- Möglicherweise therapieassoziiert: Alle UEs, die eventuell in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Wahrscheinlich therapieassoziiert: Alle UEs, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Definitiv therapieassoziiert: Alle UEs, die eindeutig mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.

Zur Klassifizierung aller UEs in Organklassen (*System Organ Classes*) und zur bevorzugten Bezeichnung (*preferred term*) wurde das MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Version 18.1) verwendet. Die Häufigkeiten aufgetretener UEs und SUEs wurden nach Dosisgruppe während der Behandlung mit Vestronidase alfa oder Placebo bis Woche 48 tabellarisch zusammengefasst. Zusätzlich wurden die Häufigkeiten von UEs und SUEs für die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Gruppen korrigiert. Dafür wurde zunächst die absolute Häufigkeit für jedes UE/SUE bestimmt und die Patientenjahre für Placebo bzw. Behandlung mit Vestronidase alfa berechnet. Diese entsprechen der Zeitspanne (in Jahren), die die Patienten insgesamt in der jeweiligen Behandlungsphase (Placebo und Vestronidase alfa) waren. Anschließend wurden die absoluten Häufigkeiten der aufgetretenen UEs/SUEs durch die Patientenjahre dividiert, sodass die Rate des Auftretens eines UE/SUE pro Patientenjahr angegeben werden konnte. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studiendauer Vestronidase alfa und/oder Placebo erhalten hatten. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen aus der Verlängerungsstudie (UX003-CL202) bereits von zehn der in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten erste Daten zur langfristigen Sicherheit von Vestronidase alfa vor. Die Häufigkeiten aufgetretener UEs und SUEs während der Verlängerungsstudie bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (10. November 2015 bis 12. Juni 2017) wurden tabellarisch zusammengefasst (12).

*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 die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Inzidenz von unerwünschten Ereignissen auf Basis der in Tabelle 4-109 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach genauen Anweisungen des Studienmanuals. Alle unerwünschten Ereignisse wurden wie in der Operationalisierung beschrieben kategorisiert und berichtet. Zusätzlich wurden detaillierte Berichte zu unerwünschten Ereignissen zur Verfügung gestellt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der Behandlung mit Vestronidase alfa wurden deskriptiv mit denen der Placebobehandlung verglichen. Die höhere Anzahl von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung mit Vestronidase alfa könnte zu einer Entblindung einzelner Patienten geführt haben. Aufgrund der hohen Qualitätsstandards der Studie wird jedoch davon ausgegangen, dass dies – falls zutreffend – keinen relevanten Einfluss auf den Bericht von unerwünschten Ereignissen hatte oder die Ergebnisse verzerrt haben könnte. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse bis zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) aus RCT UX003-CL301 mit Vestronidase alfa

Parameter <b>UEs</b>	<b>Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)</b>	
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	9 (100,0)	12 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	0 (0,0)	2 (16,7)
Therapieassoziierte UEs	3 (33,3)	8 (66,7)
Therapieassoziierte SUEs	0 (0,0)	1 (8,3)
UEs der Grade 3 und 4	0 (0,0)	1 (8,3)
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)
UEs, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)
UEs, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse während der Verlängerungsstudie UX003-CL202 mit Vestronidase alfa

Parameter <b>UEs (N = 10)</b>	<b>Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)</b>
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	10 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	4 (40,0)
Therapieassoziierte UEs	7 (70,0)
Therapieassoziierte SUEs	1 (10,0)
UEs der Grade 3 und 4	3 (30,0)
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)
UEs, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)
UEs, die zum Tod führten	0 (0,0)

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse bis zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) aus RCT UX003-CL301 mit Vestronidase alfa

Parameter UEs nach Organklasse	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)		Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)	
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>4 (44,4)</b>	<b>9 (75,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Infektion der oberen Atemwege	3 (33,3)	5 (41,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrenentzündung	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cellulitis	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bindehautentzündung	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale gastrointestinale Infektion	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lippenherpes	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pustulöser Hautausschlag	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akute Otitis media	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>3 (33,3)</b>	<b>8 (66,7)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Schmerzen in einer Extremität	3 (33,3)	4 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkschmerzen (Arthralgie)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthritis	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verringerte Gelenkbeweglichkeit	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkschwellung	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskuloskeletale Steifigkeit	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>3 (33,3)</b>	<b>7 (58,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>3 (25,0)</b>
Paravasation an der Infusionsstelle	1 (11,1)	4 (33,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Ödem	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämatom an der Kathetereintrittsstelle	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schüttelfrost	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämatom an der Infusionsstelle	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung an der Infusionsstelle	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Periphere Schwellung	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Unangenehmes Gefühl an der Infusionsstelle	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (33,3)</b>	<b>7 (58,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Husten	2 (22,2)	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe unter Belastung	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasale Obstruktion	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten mit Auswurf	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Parameter UEs nach Organklasse	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)		Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)	
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)
Nasenbluten	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>2 (22,2)</b>	<b>6 (50,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (8,3)</b>
Erbrechen	2 (22,2)	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Durchfall	0 (0,0)	3 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Bauchschmerzen	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen im Unterbauch	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen im Oberbauch	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnormaler Stuhl	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rektale Hämorrhagie	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cheilosis	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>3 (33,3)</b>	<b>5 (41,7)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>2 (16,7)</b>
Ausschlag	1 (11,1)	3 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Urtikaria	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Juckreiz	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Papulöser Ausschlag	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Macula	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Hautgeschwür	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>2 (22,2)</b>	<b>3 (25,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (8,3)</b>
Exkoration	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prellung	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Schädel-Hirn-Verletzung	0 (0,0)	1 (8,3) <sup>a</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatisches Zervikalsyndrom	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnfraktur	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>3 (25,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (16,7)</b>
Anaphylaktoide Reaktion	0 (0,0)	2 (16,7) <sup>b</sup>	0 (0,0)	2 (16,7) <sup>b</sup>
Saisonale Allergie	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>3 (25,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (8,3)</b>
Ataxie	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Klonus	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Standunsicherheit	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>1 (8,3)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Dehydrierung	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Appetit vermindert	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>1 (8,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Posttraumatische Belastungsstörung	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Depression	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Parameter UEs nach Organklasse	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)		Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)	
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)
Schlaflosigkeit	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (8,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Hautpapillom	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (8,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (8,3)</b>
Inkontinenz	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Ohrenschmerzen	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Augenschmerzen	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Untersuchungen</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Körpertemperatur erhöht	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Hypertonie	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

a: Das UE wurde als SUE eingestuft.

b: Bei einem Patient (8,3 %) wurde das UE als SUE sowie UE des Grades 3 oder 4 eingestuft.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse korrigiert für die Behandlungsdauer bis zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) aus RCT UX003-CL301 mit Vestronidase alfa

Parameter UEs nach Organklasse korrigiert für Behandlungsdauer	Placebo (Patientenjahre = 2,7)	Vestronidase alfa (Patientenjahre = 8,3)
	Anzahl (Rate pro Patientenjahr <sup>a</sup> )	Anzahl (Rate pro Patientenjahr <sup>a</sup> )
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>6 (2,2)</b>	<b>13 (1,6)</b>
Infektion der oberen Atemwege	3 (1,1)	6 (0,7)
Ohrenentzündung	2 (0,7)	1 (0,1)
Cellulitis	0 (0,0)	1 (0,1)
Bindehautentzündung	0 (0,0)	1 (0,1)
Virale gastrointestinale Infektion	0 (0,0)	1 (0,1)
Lippenherpes	0 (0,0)	1 (0,1)
Pustulöser Hautausschlag	0 (0,0)	1 (0,1)
Harnwegsinfektion	0 (0,0)	1 (0,1)
Akute Otitis media	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>3 (1,1)</b>	<b>11 (1,3)</b>
Schmerzen in einer Extremität	3 (1,1)	5 (0,6)
Gelenkschmerzen (Arthralgie)	0 (0,0)	1 (0,1)
Arthritis	0 (0,0)	1 (0,1)
Verringerte Gelenkbeweglichkeit	0 (0,0)	1 (0,1)

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

Parameter UEs nach Organklasse korrigiert für Behandlungsdauer	Placebo (Patientenjahre = 2,7)	Vestronidase alfa (Patientenjahre = 8,3)
	Anzahl (Rate pro Patientenjahr <sup>a</sup> )	Anzahl (Rate pro Patientenjahr <sup>a</sup> )
Gelenkschwellung	0 (0,0)	1 (0,1)
Muskuloskeletale Steifigkeit	0 (0,0)	2 (0,2)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>4 (1,5)</b>	<b>13 (1,6)</b>
Paravasation an der Infusionsstelle	1 (0,4)	4 (0,5)
Ödem	1 (0,4)	1 (0,1)
Fieber (Pyrexie)	1 (0,4)	1 (0,1)
Hämatom an der Kathetereintrittsstelle	0 (0,0)	3 (0,4)
Schüttelfrost	0 (0,0)	1 (0,1)
Hämatom an der Infusionsstelle	0 (0,0)	1 (0,1)
Schwellung an der Infusionsstelle	0 (0,0)	1 (0,1)
Periphere Schwellung	0 (0,0)	1 (0,1)
Unangenehmes Gefühl an der Infusionsstelle	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (1,1)</b>	<b>7 (0,8)</b>
Husten	2 (0,7)	3 (0,4)
Dyspnoe unter Belastung	0 (0,0)	1 (0,1)
Nasale Obstruktion	0 (0,0)	1 (0,1)
Husten mit Auswurf	0 (0,0)	1 (0,1)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	1 (0,1)
Nasenbluten	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>5 (1,9)</b>	<b>12 (1,4)</b>
Erbrechen	3 (1,1)	3 (0,4)
Durchfall	0 (0,0)	3 (0,4)
Bauchschmerzen	1 (0,4)	1 (0,1)
Schmerzen im Unterbauch	0 (0,0)	1 (0,1)
Schmerzen im Oberbauch	0 (0,0)	1 (0,1)
Abnormaler Stuhl	0 (0,0)	2 (0,2)
Rektale Hämorrhagie	0 (0,0)	1 (0,1)
Cheilosis	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>7 (2,6)</b>	<b>5 (0,6)</b>
Ausschlag	2 (0,7)	3 (0,4)
Urtikaria	2 (0,7)	1 (0,1)
Juckreiz	0 (0,0)	1 (0,1)
Papulöser Ausschlag	1 (0,4)	0 (0,0)
Macula	1 (0,4)	0 (0,0)
Hautgeschwür	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>3 (1,1)</b>	<b>7 (0,8)</b>
Exkoration	2 (0,7)	2 (0,2)

Parameter UEs nach Organklasse korrigiert für Behandlungsdauer	Placebo (Patientenjahre = 2,7)	Vestronidase alfa (Patientenjahre = 8,3)
	Anzahl (Rate pro Patientenjahr <sup>a</sup> )	Anzahl (Rate pro Patientenjahr <sup>a</sup> )
Prellung	0 (0,0)	1 (0,1)
Schädel-Hirn-Verletzung	0 (0,0)	2 (0,2) <sup>b</sup>
Posttraumatisches Zervikalsyndrom	0 (0,0)	1 (0,1)
Zahnfraktur	0 (0,0)	1 (0,1)
Sturz	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>3 (0,4)</b>
Anaphylaktoide Reaktion	0 (0,0)	2 (0,2) <sup>c</sup>
Saisonale Allergie	1 (0,4)	1 (0,1)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>4 (0,5)</b>
Ataxie	0 (0,0)	1 (0,1)
Klonus	0 (0,0)	1 (0,1)
Standunsicherheit	0 (0,0)	1 (0,1)
Kopfschmerzen	0 (0,0)	1 (0,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>1 (0,1)</b>
Dehydrierung	0 (0,0)	1 (0,1)
Appetit vermindert	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>2 (0,7)</b>	<b>1 (0,1)</b>
Posttraumatische Belastungsstörung	0 (0,0)	1 (0,1)
Depression	1 (0,4)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (0,1)</b>
Hautpapillom	0 (0,0)	1 (0,1)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (0,1)</b>
Inkontinenz	0 (0,0)	1 (0,1)
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Ohrenschmerzen	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Augenschmerzen	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Untersuchungen</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Körpertemperatur erhöht	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Hypertonie	1 (0,4)	0 (0,0)

a: Die Rate pro Patientenjahr wurde als Anzahl/Patientenjahre berechnet.

b: Das UE wurde als SUE eingestuft.

c: Bei einem Patient (Rate pro Patientenjahr = 0,1) wurde das UE als SUE sowie UE des Grades 3 oder 4 eingestuft.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse während der Verlängerungsstudie UX003-CL202 mit Vestronidase alfa

Parameter UEs nach Organklasse (N = 10)	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)	Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>9 (90,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Rhinitis	3 (30,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	3 (30,0)	0 (0,0)
Ohrenentzündung	2 (20,0)	0 (0,0)
Abszess am Hals	1 (10,0)	0 (0,0)
Follikulitis	1 (10,0)	0 (0,0)
Furunkel	1 (10,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	1 (10,0) <sup>a</sup>	0 (0,0)
Nasopharyngitis	1 (10,0)	0 (0,0)
Otitis externa	1 (10,0)	0 (0,0)
Akute Otitis media	1 (10,0)	0 (0,0)
Pharyngitis	1 (10,0)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (10,0) <sup>a</sup>	0 (0,0)
Sinusitis	1 (10,0)	0 (0,0)
Weichteilinfektion	1 (10,0)	0 (0,0)
Fußpilz	1 (10,0)	0 (0,0)
Zahninfektion	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>4 (40,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Daktylitis	1 (10,0)	0 (0,0)
Gelenksteifigkeit	1 (10,0)	0 (0,0)
Gelenkschwellung	1 (10,0)	0 (0,0)
Instabilität der Wirbelsäule	1 (10,0)	0 (0,0)
Schnellender Finger (Triggerfinger)	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>4 (40,0)</b>	<b>2 (20,0)</b>
Paravasation an der Infusionsstelle	3 (30,0)	2 (20,0)
Peripheres Ödem	2 (20,0)	1 (10,0)
Fieber (Pyrexie)	2 (20,0)	0 (0,0)
Brustschmerz	1 (10,0)	0 (0,0)
Schwellung an der Infusionsstelle	1 (10,0)	1 (10,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>6 (60,0)</b>	<b>1 (10,0)</b>
Husten	4 (40,0)	0 (0,0)
Nasenverstopfung	2 (20,0)	0 (0,0)
Verstopfung der oberen Atemwege	2 (20,0)	0 (0,0)
Asthma-Krise	1 (10,0) <sup>a</sup>	0 (0,0)
Bronchospasmus	1 (10,0)	1 (10,0) <sup>a</sup>
Allergische Rhinitis	1 (10,0)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	1 (10,0)	0 (0,0)

Parameter UEs nach Organklasse (N = 10)	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)	Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)
Verstopfung der Nebenhöhlen	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>5 (50,0)</b>	<b>1 (10,0)</b>
Erbrechen	3 (30,0)	0 (0,0)
Zahnverlust	2 (20,0)	1 (10,0)
Aphthöser Ulkus	1 (10,0)	0 (0,0)
Lippenulzeration	1 (10,0)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (10,0)	0 (0,0)
Zahnverfärbung	1 (10,0)	0 (0,0)
Zahnschmerzen	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>6 (60,0)</b>	<b>3 (30,0)</b>
Urtikaria	4 (40,0)	3 (30,0) <sup>a</sup>
Ausschlag	3 (30,0)	1 (10,0) <sup>a</sup>
Atopische Dermatitis	1 (10,0)	0 (0,0)
Macula	1 (10,0)	1 (10,0)
Papula	1 (10,0)	1 (10,0)
Juckreiz	1 (10,0)	0 (0,0)
Papulöser Ausschlag	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>3 (30,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Kopfverletzung	2 (20,0) <sup>a</sup>	0 (0,0)
Arthropodenbiss	1 (10,0)	0 (0,0)
Sturz	1 (10,0)	0 (0,0)
Bänderdehnung	1 (10,0)	0 (0,0)
Hautabschürfung	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>4 (40,0)</b>	<b>1 (10,0)</b>
Kopfschmerzen	2 (20,0) <sup>a</sup>	1 (10,0)
Rückenmarkskompression	1 (10,0)	0 (0,0)
Hydrozephalus	1 (10,0)	0 (0,0)
Lethargie	1 (10,0)	0 (0,0)
Gedächtnisbeeinträchtigung	1 (10,0)	0 (0,0)
Sensorische Störung	1 (10,0)	1 (10,0)
Sinuskopfschmerzen	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>1 (10,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Schlaflosigkeit	1 (10,0)	0 (0,0)
Schlafwandeln	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>1 (10,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Hautpapillom	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>2 (20,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Pollakisurie	2 (20,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>	<b>3 (30,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>

Parameter UEs nach Organklasse (N = 10)	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)	Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)
Ohrenschmerzen	2 (20,0)	0 (0,0)
Otorrhoe	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>1 (10,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Tränenfluss erhöht	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Untersuchungen</b>	<b>1 (10,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Alaninaminotransferase erhöht	1 (10,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (10,0)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>1 (10,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Hypotonie	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>2 (20,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Erkrankung der Mitralklappe	1 (10,0)	0 (0,0)
Tachykardie	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>1 (10,0)</b>	<b>1 (10,0)</b>
Eosinophilie	1 (10,0)	1 (10,0)
<b>Nicht kodiert</b>	<b>2 (20,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Nicht kodiert	2 (20,0)	0 (0,0)

a: Bei einem Patient wurde das UE als SUE eingestuft.

### Ergebnisbeschreibung

Im Durchschnitt wurden die Patienten bis zum Beobachtungszeitpunkt Woche 48 15,8 Wochen mit Placebo und 36,0 Wochen mit Vestronidase alfa behandelt. Tabelle 4-110 gibt einen Überblick über die Häufigkeit von UEs. Alle Patienten erlebten mindestens ein UE unter Placebo und während der Behandlung mit Vestronidase alfa. Es gab keine UEs, die zum Behandlungs- oder Studienabbruch oder zum Tod führten. Unter Placebo traten bei drei Patienten (33,3 %) UEs auf, die mit der Therapie assoziiert waren. Während der Behandlung mit Vestronidase alfa traten therapieassoziierte UEs bei acht Patienten (66,7 %) auf. Außerdem traten bei zwei Patienten (16,7 %) SUEs auf. Bei einem Patienten (8,3 %) war das SUE mit der Therapie assoziiert. Zehn der in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen der Verlängerungsstudie durchschnittlich 322 Tage (Min = 16 Tage, Max = 581 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis weiter mit Vestronidase alfa behandelt. In diesem Zeitraum traten bei allen Patienten UEs auf (siehe Tabelle 4-111). Es gab keine UEs, die zum Behandlungs- oder Studienabbruch oder zum Tod führten. Bei sieben Patienten (70,0 %) traten UEs auf, die mit der Therapie assoziiert waren. Außerdem traten bei vier Patienten (40,0 %) SUEs auf. Bei einem Patienten (10,0 %) war das SUE mit der Therapie assoziiert.

Im Behandlungszeitraum bis Woche 48 waren die häufigsten UEs sowohl unter Placebo als auch unter Vestronidase alfa den Organklassen Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des

Unterhautzellgewebes zugeordnet (siehe Tabelle 4-112). Das Muster aufgetretener UEs war unter Placebo ähnlich wie das Muster während der Behandlung mit Vestronidase alfa. Dabei waren die häufigsten UEs Infektionen der oberen Atemwege (Placebo: 33,3 %, Vestronidase alfa: 41,7 %), Schmerzen in einer Extremität (Placebo: 33,3 %, Vestronidase alfa: 33,3 %), Paravasation an der Infusionsstelle (Placebo: 11,1 %, Vestronidase alfa: 33,3 %), Husten (Placebo: 22,0 %, Vestronidase alfa: 25,0 %), Erbrechen (Placebo: 22,0 %, Vestronidase alfa: 25,0 %) und Hautausschlag (Placebo: 11,1 %, Vestronidase alfa: 25,0 %). Außerdem kam es bei drei der zwölf Patienten (25,0 %) unter Vestronidase alfa zu Durchfall, der keiner weiteren Behandlung bedurfte. Zwei der zwölf Patienten (16,7 %) zeigten unter Vestronidase alfa anaphylaktoide Reaktionen. Auch die für die Behandlungsdauer korrigierten Häufigkeiten aufgetretener UEs (in Rate pro Patientenzahl) waren unter der Behandlung mit Vestronidase alfa ähnlich wie unter Placebo (siehe Tabelle 4-113). Unter Placebo traten 14,4 UEs pro Patientenzahl auf. Während der Behandlung mit Vestronidase alfa waren 9,5 UEs pro Patientenzahl zu verzeichnen.

Im Rahmen der Verlängerungsstudie erlebten die meisten Patienten UEs der Organklassen Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90,0 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (60,0 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (60,0 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (50,0 %). Dabei waren die häufigsten UEs Husten und Urtikaria (jeweils 40,0 %) sowie Paravasation an der Infusionsstelle, Hautausschlag, Rhinitis, Infektionen der oberen Atemwege und Erbrechen (jeweils 30,0 %).

Während der Behandlung mit Vestronidase alfa traten bis Woche 48 bei acht Patienten (66,7 %) therapieassoziierte UEs auf. Dabei zeigten zwei Patienten (16,7 %) eine therapieassoziierte anaphylaktoide Reaktion und bei jeweils einem Patienten (8,3 %) traten Ataxie, Prellung, Durchfall, Paravasation oder Schwellung an der Infusionsstelle, periphere Schwellung, Juckreiz, Hautausschlag und Inkontinenz auf. Unter Placebo erlebten drei Patienten (33,3 %) therapieassoziierte UEs, wobei jeweils ein Patient (11,1 %) eine erhöhte Körpertemperatur, verminderten Appetit und Maculae (Farbveränderung der Haut) aufwies. Im Rahmen der Verlängerungsstudie traten bei insgesamt sieben Patienten (70,0 %) therapieassoziierte UEs auf. Diese waren in den häufigsten Fällen den Organklassen Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (30,0 %) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (20,0 %) zugeordnet. Dabei war bei drei Patienten (30,0 %) therapieassoziierte Urtikaria zu beobachten. Bei zwei Patienten (20,0 %) kam es zu Paravasation an der Infusionsstelle und bei jeweils einem Patienten (10,0 %) wurde eine Schwellung an der Infusionsstelle bzw. ein peripheres Ödem beobachtet.

Sowohl im Behandlungszeitraum bis Woche 48 als auch während der Verlängerungsstudie waren fast alle berichteten UEs vom Schweregrad 1 oder 2. Bis Woche 48 kam es in einem Fall aufgrund einer versehentlich zu hohen Infusionsrate zu einer therapieassoziierten anaphylaktoiden Reaktion des Schweregrads 3. Der Patient zeigte Atemnot, Agitiertheit und Schwitzen mit perioraler Zyanose. Daraufhin wurde die Infusion gestoppt und eine Behandlung mit Sauerstoff, Adrenalin, Hydrocortison und Diphenhydramin eingeleitet.

Dadurch verschwand die Symptomatik, sodass die Infusion am selben Tag ohne weitere Komplikationen fortgesetzt werden konnte. Ein anderer Patient erlitt eine nicht therapieassoziierte Schädel-Hirn-Verletzung infolge eines Sturzes aus dem Bett. Im Hinblick auf die Behandlung mit Vestronidase alfa waren diesbezüglich keine weiteren Schritte notwendig. Beide Patienten setzten die Behandlung mit Vestronidase alfa bis zum Ende der Studiendauer fort.

Im Rahmen der Verlängerungsstudie erlebten vier Patienten (40,0 %) SUEs. Alle vier Patienten führen dennoch die Behandlung im Rahmen der noch laufenden Studie fort. In drei Fällen handelte es sich ausschließlich um SUEs, die nicht mit der Therapie assoziiert waren. Darunter waren ein Kopftrauma des Schweregrads 3 bei einem Patienten, Pneumonie und eine asthmatische Krise (jeweils Schweregrad 3) bei einem anderen Patienten und eine Verschlimmerung von Kopfschmerzen in einem weiteren Fall. In allen Fällen war keine Intervention im Hinblick auf die Behandlung mit Vestronidase alfa notwendig. Bei Patient 143-305 trat im Laufe der Verlängerungsstudie eine nicht mit der Therapie assoziierte Gastroenteritis des Schweregrads 1 auf. Zudem kam es bei diesem Patienten zu drei therapieassoziierten SUEs: zwei Episoden von Urtikaria und eine Episode mit Bronchospasmus. Der Patient hatte Atopie und bekannte Allergien gegen Lauch, Eier und Erdbeeren in der Krankheitsgeschichte. Am 29. September 2016 entwickelte der Patient im Anschluss an die Behandlung mit Vestronidase alfa erstmals Urtikaria des Schweregrads 2. Der Patient hatte juckenden Hautausschlag im Gesicht, am Hals und am Körper (weniger als 10 % der Körperoberfläche). Da sich die Symptomatik durch die orale Gabe von Loratadin nicht vollständig eindämmen ließ, wurde der Patient schließlich mit Clemastin i.v. behandelt. Die Gabe von Vestronidase alfa wurde vorübergehend unterbrochen und die Symptomatik verschwand noch am selben Tag. Da dem Ereignis der Konsum einer Suppe mit Lauch, einem bekannten Nahrungsallegen, vorausging, kann das SUE nicht eindeutig auf die Gabe des Arzneimittels zurückgeführt werden. Am 13. Oktober 2016 wurde die Infusion erst nach prophylaktischer Medikation mit Loratadin gestartet. Nach ca. 2 Stunden und 15 Minuten entwickelte der Patient im Gesicht und auf dem Bauch Urtikaria des Schweregrads 2 (10 bis 20 % des Körpers und des Gesichts) und Husten mit Bronchospasmus des Schweregrads 2. Stridor oder Schwellungen der Lippen oder der Zunge wurden nicht beobachtet. Die Gabe von Vestronidase alfa wurde unterbrochen und es wurden C3-, C4-, CH50- und ADA-Proben genommen. Nach Gabe von Clemastin und Salbutamol verschwanden die Symptome. Dem Ereignis ging kein Konsum bekannter Nahrungsmittelallergene voraus. Die Behandlung mit Vestronidase alfa wurde an diesem Tag nicht fortgeführt. Am 27. Oktober 2016 erhielt der Patient Vestronidase alfa erst nach zusätzlicher prophylaktischer Gabe von Kortikosteroid und Diphenhydramin. Die Infusion wurde ohne Auftreten von UEs abgeschlossen. Der Patient erhält weiterhin Vestronidase alfa mit prophylaktischer Gabe von 20 mg Methylprednisolon i.v. und 5 mg Loratadin vor Beginn der Infusion. Seitdem ist lediglich ein nicht schwerwiegender juckender Hautausschlag aufgetreten, der keiner Unterbrechung der Behandlung mit Vestronidase alfa bedurfte.

Fast alle berichteten UEs waren vom Schweregrad 1 oder 2 und keines der beobachteten UEs führte zum Behandlungs- oder Studienabbruch oder zum Tod. Im Behandlungszeitraum bis

Woche 48 traten 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 fehlerhaften Infusionsrate begründet. Alle UEs traten weniger als einmal pro Patientenjahr auf und therapieassoziierte Urtikaria, Angioödem oder Veränderungen im Blutdruck oder der kardiologischen Funktion wurden nicht beobachtet. Im Rahmen der Verlängerungsstudie trat lediglich in einem Fall mit Atopie und verschiedenen Nahrungsmittelallergien in der Vorgeschichte therapieassoziierte Urtikaria auf, die im weiteren Behandlungsverlauf durch prophylaktische Medikation sehr gut minimiert werden konnte. Damit weist Vestronidase alfa bei MPS VII-Patienten ein gutes Sicherheitsprofil auf. Durch die gemeinsame Betrachtung der Daten aus der RCT UX003-CL301 und der sich daran anschließenden Verlängerungsstudie UX003-CL202 konnte die Sicherheit der Therapie mit Vestronidase alfa bereits über einen Behandlungszeitraum von fast zwei Jahren (668 Tagen) nachgewiesen werden.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **4.3.1.3.16 Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs) – RCT**

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung der Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs)

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
UX003-CL301	<p>Weitreichende Erfahrung mit Enzymersatztherapien bei MPS-Erkrankungen haben 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.</p> <p><b>Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)</b></p> <p>Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen sowie weniger schwerwiegende allergische Reaktionen sind bekannte Risiken von Enzymersatztherapien. Deshalb wurde erwartet, dass bei der Behandlung mit Vestronidase alfa klinisch bedeutsame IARs zur Kategorie der Überempfindlichkeitsreaktionen gehören würden.</p>

IARs waren alle unerwünschten Ereignisse, die vom Beginn bis vier Stunden nach Ende der jeweiligen Infusion auftraten, unabhängig von der vom Untersuchenden angenommenen Kausalität. In klinischen Studien mit kleinen Stichproben können wiederkehrende Muster von IARs mit standardmäßigen Methoden zum Bericht von Sicherheitsdaten nicht erfasst werden. Aus diesem Grund wurden *Adverse Physiology Reporting Groups* (APRG) verwendet, um Informationen zu IARs einschließlich der aufgetretenen Symptome zu erfassen und verschiedene Arten von IARs zu unterscheiden. Der Bericht mithilfe von APRG ist eine neuartige Methode, die Symptome und deren zeitliche Verläufe erfasst. Dadurch können mehrere mit der Sicherheit des Arzneimittels in Verbindung stehende Symptome diagnostisch zu einer von mehreren physiologischen Gruppen zusammengefasst werden. Die spezifischen Gruppen basieren auf weitreichender Erfahrung mit Enzyersatztherapie bei MPS-Erkrankungen sowie auf Wissen über bekannte Muster von unerwünschten physiologischen Effekten. So konnte ein optimales IAR-Management gewährleistet werden.

Die APRG unterscheiden die folgenden vier Muster von IARs:

- Anaphylaktoid: Symptome des anaphylaktoiden Musters treten früh während der Infusion, meist nach der ersten Erhöhung der Infusionsrate auf. Sie beinhalten in der Regel einen Abfall der Sauerstoffsättigung und abdominelle Beschwerden wie Krämpfe sowie Fieber und/oder Schüttelfrost. Häufig werden diese Symptome von milder Tachykardie und mitunter niedrigem Blutdruck begleitet. Zudem können Hautbeschwerden wie Ausschlag oder Symptome der Schleimhaut (Zunge, Rachen, Angioödem) auftreten. Laborwerte sind durch erniedrigtes C3, C4 und CH50 sowie durch positive IgG gekennzeichnet.
- Anaphylaxie: Symptome der Anaphylaxie treten ebenfalls früh während der Infusion, meist nach der ersten Erhöhung der Infusionsrate auf. Die klinischen Symptome sind ähnlich wie bei IARs des anaphylaktoiden Musters, jedoch deutlich stärker ausgeprägt. Sie sind vor allem durch starke kardiovaskuläre Symptome (Hypotonie, Tachykardie) und durch deutliche Atemnot und Hypoxämie gekennzeichnet. Außerdem treten häufig Hautbeschwerden wie Ausschlag oder Symptome der Schleimhaut (Zunge, Rachen, Angioödem) auf. In den Laborwerten zeigen sich positive IgE sowie ein positiver Hauttest.
- Urticarial mit oder ohne Angioödem: Symptome dieses Musters treten früh oder später während der Infusion auf. Vorherrschend sind Hautbeschwerden wie Urticaria und roter, juckender Hautausschlag. Der Ausschlag beginnt in der Regel in Körper bzw. Hautfalten und breitet sich vom Zentrum in die Peripherie aus. Zudem können Symptome der Schleimhaut (Zunge, Rachen, Angioödem) sowie Atemnot und Hypoxämie auftreten. In den Laborwerten zeigen sich positive IgE oder IgG sowie ein positiver Hauttest. Urticariale Hautreaktionen werden oft nach mehreren Monaten Therapie beobachtet und können mit starkem Juckreiz und Unwohlsein einhergehen.
- Immunkomplex: Symptome dieses Musters treten am Tag der Infusion oder zwei bis drei Tage nach der Infusion auf. Sie sind durch abdominelle Beschwerden (Krämpfe, Schmerzen der Eingeweide oder der Blase) sowie von Gelenkschmerzen und/oder -schwellung gekennzeichnet. Hautausschlag kann ebenfalls auftreten. In den Laborwerten zeigen sich positive IgG sowie Blut/Protein im Urin.

Diese Muster konnten sich während der Studie wie beschrieben oder in unterschiedlicher Ausprägung oder Kombination zeigen. Symptommuster, die nicht mit einer der APRG vereinbar waren, wurden als unbekannt deklariert.

Wann immer möglich wurde der Schweregrad von IARs anhand der NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Version 4.0) beurteilt. Die Mehrheit der IARs konnte mithilfe dieses Systems eingeschätzt werden. Wenn ein IAR nicht anhand der CTCAE-Kriterien eingestuft werden konnte, wurden folgende Definitionen angewandt:

- Mild (Grad 1): Der Patient nimmt vorübergehend minimal reizende oder entzündliche Anzeichen oder Symptome wahr, kann diese aber leicht tolerieren. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten nicht und benötigt keine Therapie oder medizinische Beurteilung.

- Moderat (Grad 2): Jedes Ereignis, das dem Studienteilnehmer ein geringes Ausmaß an Unannehmlichkeit oder Sorgen bereitet. Das Ereignis kann einen Einfluss auf normale tägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau des Studienteilnehmers haben, aber einfache therapeutische Maßnahmen verschaffen normalerweise Besserung.
- Schwerwiegend (Grad 3): Jedes Ereignis, das zur Unterbrechung normaler täglicher Aktivitäten führt und eine systemische Medikation oder eine andere Form von Behandlung erforderlich macht. Das Ereignis macht den Studienteilnehmer normalerweise funktionsuntüchtig.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Ereignisse, die Tod oder Behinderung als unmittelbares Risiko haben.
- Das Ereignis führt zum Tod des Patienten (Grad 5): Ereignisse, die mit dem Tod enden.

Ein schwerwiegendes IAR ist definiert als ein IAR, welches aus Sicht des Studienleiters oder des pU wie folgt eingestuft wird:

- Tod
- Lebensbedrohliches IAR
- IAR, das zu einem Krankenhausaufenthalt führt oder einen bestehenden Krankenhausaufenthalt verlängert
- IAR, das zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung führt
- IAR, das zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt

Nicht therapieassoziierte IARs wurden wie folgt kategorisiert:

- Nicht therapieassoziiert: Alle IARs, die eindeutig und zweifellos nicht mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.
- Wahrscheinlich nicht therapieassoziiert: Alle IARs, die in fragwürdigem Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.

Therapieassoziierte IARs wurden wie folgt kategorisiert:

- Möglicherweise therapieassoziiert: Alle IARs, die eventuell in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Wahrscheinlich therapieassoziiert: Alle IARs, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Definitiv therapieassoziiert: Alle IARs, die eindeutig mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.

Die Patienten wurden während und nach jeder Infusion von geschultem Personal überwacht und wurden nach Ermessen des Untersuchenden für einen längeren Zeitraum nach der Infusion beobachtet. Die Überwachung begann mit den Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Temperatur, Sauerstoffsättigung). Diese wurden zunächst zum Zeitpunkt der Randomisierung (Woche 0) bevor die Infusion angelegt wurde, gemessen. Im weiteren Studienverlauf wurden die Vitalzeichen jeweils 15 Minuten vor Beginn einer Infusion sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Beginn der Infusion bzw. nach Erhöhung der Infusionsrate erfasst. Zudem wurden die Vitalzeichen 150, 180 und dann alle 30 Minuten bis 2 Stunden nach Beendigung einer Infusion gemessen. Während der Infusion achtete der Untersuchende auf die Verbalisierung von Symptomen (z.B. „komisches Gefühl im Mund“, Weinen). Das Management von IARs bedurfte zudem der frühen Erkennung von Anzeichen und Symptomen. Die frühesten Anzeichen einer IAR konnten waren z.B. plötzliches Weinen bei jungen Kindern (aufgrund von Bauchkrämpfen), Übelkeit/Erbrechen, leichte Tachykardie mit erhöhter Atemfrequenz, Ausschlag in den Körperfalten (wo Kleidung die Haut berührte), komisches Gefühl im Mund oder der Zunge oder beim Schlucken (Angioödem), Schüttelfrost oder Frieren. Patienten, bei denen IARs dokumentiert wurden, wurden während der darauffolgenden Infusionen zusätzlich mit einem Pulsoximeter überwacht.

Beim Auftreten schwerer oder schwerwiegender IARs sollte der Untersuchende den Medizinischen Monitor kontaktieren. Falls eine therapieassoziierte Überempfindlichkeitsreaktion/IAR auftrat, wurden vor und sofort nach der nächsten Infusion C3-, C4- und CH50-Proben genommen, um die Immunantwort auf eine Infusion von Vestronidase alfa besser erfassen zu können.

Zur Prävention von IARs wurden die Patienten ungefähr 30 bis 60 Minuten vor jeder Infusion und nach der Durchführung von Wirksamkeitsmessungen, die vor jeder Infusion erfolgen sollten, mit Antihistaminika behandelt. Dabei wurden Antihistaminika ohne sedierende Wirkung wie Cetirizin oder Loratadin bevorzugt. Bei Patienten mit IARs oder anderen Risikofaktoren (z.B. Allergien) in der Krankheitsgeschichte konnte nach sedierendes Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin oder Chlorpheniramin) verabreicht werden. Präventive antipyretische Medikation wie Ibuprofen oder Paracetamol konnte im Ermessen des Untersuchenden eingesetzt werden. Bei Patienten mit IARs wurde die Infusionsrate verlangsamt und eine zusätzliche präventive Medikation mit H1-Blockern, stärkeren Antihistaminika oder Glukokortikoiden konnte in Erwägung gezogen werden. Da IARs häufig auftreten, wenn die Infusionsrate erhöht wird, wurde die Infusion anfänglich mit einer langsamen Rate begonnen und dann so erhöht, dass das Risiko für IARs minimiert wurde. Die Infusionsrate konnte jederzeit verlangsamt werden, um IARs zu reduzieren.

Die Häufigkeiten aufgetretener IARs wurden nach Dosisgruppe während der Behandlung mit Vestronidase alfa oder Placebo bis Woche 48 tabellarisch zusammengefasst. Zusätzlich wurden die Häufigkeiten von IARs und IARs für die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Gruppen korrigiert. Dafür wurde zunächst die absolute Häufigkeit für jede IAR bestimmt und die Patientenjahre für Placebo bzw. Behandlung mit Vestronidase alfa berechnet. Diese entsprechen der Zeitspanne (in Jahren), die die Patienten insgesamt in der jeweiligen Behandlungsphase (Placebo und Vestronidase alfa) waren. Anschließend wurden die absoluten Häufigkeiten der aufgetretenen IARs durch die Patientenjahre dividiert, sodass die Rate des Auftretens einer IAR pro Patientenjahr angegeben werden konnte. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studiendauer Vestronidase alfa und/oder Placebo erhalten hatten. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen aus der Verlängerungsstudie (UX003-CL202) bereits von zehn der in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten erste Daten zur langfristigen Sicherheit von Vestronidase alfa vor. Die Häufigkeiten aufgetretener IARs während der Verlängerungsstudie bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (10. November 2015 bis 12. Juni 2017) wurden tabellarisch zusammengefasst (12).

### ***Immunogenität***

Das Vorliegen von IgG-Antikörpern gegen das rekombinante Protein kann einen Einfluss auf die Enzymverteilung und die Wirksamkeit von Enzymersatztherapien haben (103). Aus diesem Grund wurde die Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation (Anti-drug antibodies, ADA) mittels Bluttest (Bestimmung des Seruntiters) zur Randomisierung und in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 und 46 (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie) ermittelt. Für die Verlängerungsstudie wurden zusätzlich alle 24 Wochen weitere Proben gesammelt. Die Serumproben wurden jeweils vor der Infusion von Vestronidase alfa entnommen und von BioAgilytix Labs analysiert. Bei Patienten, bei denen ADA nachgewiesen wurden oder die eine IAR zeigten, wurde eine weitere Laboruntersuchung der Immunantwort (Antikörper und Komplemente) vorgenommen.

Die Immunogenität von Vestronidase alfa wurde durch die Quantifizierung der gesamten ADA mithilfe von Elektrochemilumineszenz und einem dreistufigen Vorgehen bestimmt. Proben, die ein positives Ergebnis für ADA in einem initialen Screening-Test zeigten, wurden einem Bestätigungstest unterzogen. Für Proben, die ein positives Ergebnis im Bestätigungstest zeigten, wurden die entsprechenden Titer bestimmt. Für Proben mit einem positiven Ergebnis im Bestätigungstest wurde außerdem ein qualitativer Test auf neutralisierende Antikörper (NAb) gegen das in Vestronidase alfa wirksame rekombinante Protein rhGUS durchgeführt, der entweder positiv oder negativ ausfallen konnte.

Sowohl für den Behandlungszeitraum bis Woche 48 als auch für die Analyse der Verlängerungsstudie stellte der Median aller verfügbaren Titer vor der ersten Behandlung mit Vestronidase alfa den Titer zur Baseline dar. Ein Testergebnis wurde als positiv angesehen, wenn der Titer zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt mehr als das Vierfache des Titers zur Baseline betrug. Wenn zur Baseline keine Antikörper nachgewiesen werden konnten, wurden alle im

weiteren Studienverlauf gemessenen Titer von 1:40 oder höher als positive Testergebnisse gewertet. Die höchsten gemessenen Titer sowie die Zeitpunkte, zu denen diese Titer gemessen wurden, als auch die Zeitpunkte, an denen erstmals eine positive Immunantwort beobachtet wurde, wurden mithilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst.

*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 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs) in RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UX003-CL301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Nachfolgend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs) auf Basis der in Tabelle 4-116 aufgeführten Faktoren und auf Basis der Bögen zur Erfassung des Verzerrungspotenzials aus Anhang 4-F beschrieben.

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach genauen Anweisungen des Studienmanuals. Alle Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen wurden, wie in der Operationalisierung beschrieben, kategorisiert und berichtet. Zusätzlich wurden detaillierte Berichte zu IARs zur Verfügung gestellt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der Behandlung mit Vestronidase alfa wurden deskriptiv mit denen der Placebobehandlung verglichen. Die höhere Anzahl von IARs während der Behandlung mit Vestronidase alfa könnte zu einer Entblindung einzelner Patienten geführt haben. Aufgrund der hohen Qualitätsstandards der Studie wird jedoch davon ausgegangen, dass dies – falls zutreffend – keinen relevanten Einfluss auf den Bericht von IARs hatte oder die Ergebnisse verzerrt haben könnte. Das Verzerrungspotenzial

für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Zusammenfassung aller Reaktionen im Behandlungszeitraum bis Woche 48 aus RCT UX003-301 mit Vestronidase alfa

Parameter <b>Überempfindlichkeit und IARs</b>	<b>Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)</b>	
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)
<b>Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)</b>	<b>2 (22,2)</b>	<b>8 (66,7)</b>
Schwerwiegende IARs	0 (0,0)	1 (8,3)
Therapieassoziierte IARs	1 (11,1)	6 (50,0)
Therapieassoziierte schwerwiegende IARs	0 (0,0)	1 (8,3)
IARs der Grade 3 und 4	0 (0,0)	1 (8,3)
IARs, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)
IARs, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)
IARs, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Antikörper gegen rhGUS</b>	<b>-</b>	<b>7 (58,3)</b>
Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS	-	6 (50,0)

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Zusammenfassung aller Reaktionen bis zum Datenschnitt während der Verlängerungsstudie UX003-202 mit Vestronidase alfa

Parameter <b>Überempfindlichkeit und IARs (N = 10)</b>	<b>Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)</b>
<b>Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)</b>	<b>6 (60,0)</b>
Schwerwiegende IARs	1 (10,0)
Therapieassoziierte IARs	5 (50,0)
Therapieassoziierte schwerwiegende IARs	1 (10,0)
IARs der Grade 3 und 4	0 (0,0)
IARs, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)
IARs, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)

Parameter <b>Überempfindlichkeit und IARs (N = 10)</b>	<b>Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)</b>
IARs, die zum Tod führten	0 (0,0)
<b>Antikörper gegen rhGUS</b>	<b>7 (70,0)</b>
Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS	6 (60,0)

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach APRG-Mustern im Behandlungszeitraum bis Woche 48 aus RCT UX003-301 mit Vestronidase alfa

Parameter <b>IARs nach APRG-Mustern</b>	<b>Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)</b>		<b>Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem IAR (%)</b>	
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)
<b>Anaphylaktoid</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (16,7)<sup>a</sup></b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (16,7)<sup>a</sup></b>
Pulmonale Symptome	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Atemnot	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Allgemeine Symptome	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Fieber	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Sonstige Symptome	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Schwitzen	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
<b>Unbekannt</b>	<b>2 (22,2)</b>	<b>7 (58,3)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>5 (41,7)</b>
Allgemeine Symptome	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Fieber	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
Hautbeschwerden	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Juckreiz	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Sonstige Symptome	1 (11,1)	7 (58,3)	0 (0,0)	4 (33,3)
Paravasation an der Infusionsstelle	0 (0,0)	4 (33,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Schwellung an der Infusionsstelle	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Periphere Schwellung	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Unangenehmes Gefühl an der Infusionsstelle	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ataxie	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)

a: Bei einem Patienten (8,3 %) wurde die IAR als schwerwiegende IAR eingestuft.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach Organklassen im Behandlungszeitraum bis Woche 48 aus RCT UX003-301 mit Vestronidase alfa

Parameter IARs nach Organklassen	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)		Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)	
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>6 (50,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>3 (25,0)</b>
Paravasation an der Infusionsstelle	0 (0,0)	4 (33,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Schwellung an der Infusionsstelle	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Periphere Schwellung	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
Unangenehmes Gefühl an der Infusionsstelle	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (8,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (8,3)</b>
Ataxie	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (8,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (8,3)</b>
Juckreiz	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)
<b>Untersuchungen</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (11,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Körpertemperatur erhöht	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (16,7)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (16,7)</b>
Anaphylaktoide Reaktion	0 (0,0)	2 (16,7) <sup>a</sup>	0 (0,0)	2 (16,7) <sup>a</sup>

a: In einem Fall wurde die IAR als schwerwiegende IAR eingestuft.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse korrigiert für die Behandlungsdauer bis zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) aus RCT UX003-301 mit Vestronidase alfa

Parameter IARs nach Organklassen	Absolute Häufigkeit des IAR (Rate pro Patientenjahr)	
	Placebo (Patientenjahre = 2,7)	Vestronidase alfa (Patientenjahre = 8,3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>6 (0,7)</b>
Paravasation an der Infusionsstelle	0 (0,0)	4 (0,7)
Schwellung an der Infusionsstelle	0 (0,0)	1 (0,1)
Periphere Schwellung	0 (0,0)	1 (0,1)
Unangenehmes Gefühl an der Infusionsstelle	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (0,1)</b>
Ataxie	0 (0,0)	1 (0,1)

Parameter IARs nach Organklassen	Absolute Häufigkeit des IAR (Rate pro Patientenjahr)	
	Placebo (Patientenjahre = 2,7)	Vestronidase alfa (Patientenjahre = 8,3)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (0,1)</b>
Juckreiz	0 (0,0)	1 (0,1)
<b>Untersuchungen</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Körpertemperatur erhöht	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (0,2)</b>
Anaphylaktoide Reaktion	0 (0,0)	2 (0,2) <sup>a</sup>

a: In einem Fall wurde die IAR als schwerwiegende IAR eingestuft.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach APRG-Mustern während der Verlängerungsstudie UX003-202 mit Vestronidase alfa

Parameter IARs nach APRG-Mustern (N = 10)	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)	Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem IAR (%)
<b>Urticarial</b>	<b>2 (20,0)<sup>a</sup></b>	<b>2 (20,0)<sup>a</sup></b>
Pulmonale Symptome	1 (10,0)	1 (10,0)
Atemnot	1 (10,0)	1 (10,0)
Hautbeschwerden	2 (20,0)	2 (20,0)
Urtikaria	1 (10,0)	1 (10,0)
Erhabener, roter, juckender Ausschlag	2 (20,0)	2 (20,0)
Hautrötung	1 (10,0)	1 (10,0)
<b>Unbekannt</b>	<b>6 (60,0)<sup>a</sup></b>	<b>4 (40,0)<sup>a</sup></b>
Pulmonale Symptome	1 (10,0)	1 (10,0)
Atemnot	1 (10,0)	1 (10,0)
Kardiovaskuläre Symptome	1 (10,0)	0 (0,0)
Tachykardie	1 (10,0)	0 (0,0)
Hautbeschwerden	4 (40,0)	3 (30,0)
Urtikaria	2 (20,0)	2 (20,0)
Erhabener, roter, juckender Ausschlag	2 (20,0)	2 (20,0)
Hautrötung	2 (20,0)	1 (10,0)
Papula	1 (10,0)	1 (10,0)
Macula	1 (10,0)	1 (10,0)
Abdominelle Beschwerden	1 (10,0)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (10,0)	0 (0,0)
Allgemeine Symptome	1 (10,0)	0 (0,0)
Fieber	1 (10,0)	0 (0,0)
Sonstige Symptome	3 (30,0)	2 (20,0)
Paravasation an der Infusionsstelle	3 (30,0)	2 (20,0)
Schwellung an der Infusionsstelle	2 (20,0)	2 (20,0)

Parameter IARs nach APRG-Mustern (N = 10)	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)	Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem IAR (%)
Ödem an der Infusionsstelle	1 (10,0)	1 (10,0)
Periphere Schwellung	1 (10,0)	0 (0,0)

a: Bei einem Patienten (10,0 %) wurde die IAR als schwerwiegende IAR eingestuft.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach Organklassen während der Verlängerungsstudie UX003-202 mit Vestronidase alfa

Parameter IARs nach Organklassen (N = 10)	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)	Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem IAR (%)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>3 (30,0)</b>	<b>2 (20,0)</b>
Paravasation an der Infusionsstelle	3 (30,0)	2 (20,0)
Schwellung an der Infusionsstelle	2 (20,0)	2 (20,0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>3 (30,0)</b>	<b>3 (30,0)</b>
Macula	1 (10,0)	1 (10,0)
Papula	1 (10,0)	1 (10,0)
Ausschlag	1 (10,0) <sup>a</sup>	1 (10,0) <sup>a</sup>
Urtikaria	3 (30,0) <sup>a</sup>	3 (30,0) <sup>a</sup>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>1 (10,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Tachykardie	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>1 (10,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Gelenkschwellung	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>1 (10,0)</b>	<b>1 (10,0)</b>
Bronchospasmus	1 (10,0)	1 (10,0) <sup>a</sup>

a: Bei einem Patienten (10,0 %) wurde die IAR als schwerwiegende IAR eingestuft.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper im Behandlungszeitraum bis Woche 48 aus RCT UX003-301 mit Vestronidase alfa

Parameter Antikörper	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
Wochen nach Baseline bis zur positiven ADA-Titermessung	7	9,90 (3,160)	8,1; 16,1	8,10
Wochen nach Baseline bis zur höchsten ADA-Titermessung	7	23,6 (10,894)	8,1; 40,1	24,40
Höchster gemessener ADA-Titer	7	23791,4 (28813,83)	2430; 65610	10240,0

Parameter <b>Antikörper</b>	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
Wochen nach Baseline bis zum positiven Nachweis neutralisierender Antikörper (NAb)	6	26,15 (10,296)	16,1; 40,1	24,10

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper im gesamten Behandlungsverlauf bis zum Datenschnitt während der Verlängerungsstudie UX003-202 mit Vestronidase alfa

Parameter <b>Antikörper</b>	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
Wochen nach Baseline bis zur positiven ADA-Titermessung	7	14,50 (14,988)	8,1; 48,3	8,10
Wochen nach Baseline bis zur höchsten ADA-Titermessung	7	25,93 (14,222)	8,1; 48,3	24,40
Höchster gemessener ADA-Titer	7	23535,7 (29042,04)	640; 65610	10240,0
Wochen nach Baseline bis zum positiven Nachweis neutralisierender Antikörper (NAb)	6	29,62 (16,153)	16,1; 56,9	24,10

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper und Titer pro Patient über den Behandlungsverlauf der RCT UX003-301 und Verlängerungsstudie UX003-202 mit Vestronidase alfa

Parameter <b>ADAs pro Patient und Woche nach Behandlungsbeginn</b>	ADA	Titer	NAb
<b>Patient 143-301</b>			
Woche 0	Nicht nachweisbar	-	Negativ
Woche 8	Positiv	1:80	Negativ
Woche 16	Positiv	1:2560	Negativ
Woche 24	Positiv	1:10240	Negativ
Woche 32	Positiv	1:5120	Negativ
Woche 40	Positiv	1:12800	Positiv
Woche 46	Positiv	1:270	Positiv
Woche 48	Positiv	1:640	Negativ
Woche 72	Positiv	1:320	Negativ
Woche 97	Positiv	1:160	Negativ
<b>Patient 143-302</b>			
Woche -8	Nicht nachweisbar	-	Negativ
Woche 0	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 8	Positiv	1:640	Negativ
Woche 16	Positiv	1:65610	Positiv
Woche 24	Positiv	1:7290	Negativ
Woche 32	Positiv	1:21870	Negativ
Woche 38	Positiv	1:21870	Negativ
Woche 40	Positiv	1:2560	Negativ

Parameter ADAs pro Patient und Woche nach Behandlungsbeginn	ADA	Titer	NAb
Woche 64	Positiv	1:2560	Negativ
Woche 89	Positiv	1:160	Positiv
<b>Patient 143-303</b>			
Woche 0	Nicht nachweisbar	-	Negativ
Woche 8	Positiv	1:640	Negativ
Woche 10	Positiv	1:640	Negativ
Woche 18	Positiv	1:10240	Negativ
Woche 24	Positiv	1:10240	Negativ
Woche 28	Positiv	1:65610	Positiv
Woche 32	Positiv	1:21870	Positiv
Woche 40	Positiv	1:21870	Positiv
Woche 46	Positiv	1:2430	Negativ
Woche 49	Positiv	1:5120	Negativ
<b>Patient 143-304</b>			
Woche -8	Nicht nachweisbar	-	Negativ
Woche 0	Nicht bestätigt	-	-
Woche 8	Positiv	1:2560	Negativ
Woche 16	Positiv	1:2430	Negativ
Woche 20	Positiv	1:2430	Positiv
Woche 24	Positiv	1:810	Negativ
Woche 32	Positiv	1:320	Negativ
Woche 38	Positiv	1:270	Negativ
Woche 40	Positiv	1:80	Negativ
Woche 63	Positiv	1:80	Negativ
Woche 88	Negativ	1:20	Negativ
<b>Patient 143-305</b>			
Woche -24	Negativ	1:10	Negativ
Woche -16	Negativ	1:10	Negativ
Woche -8	Negativ	1:20	Negativ
Woche -4	Nicht bestätigt	-	-
Woche 0	Negativ	1:10	Negativ
Woche 4	Negativ	1:10	Negativ
Woche 8	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 12	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 16	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 22	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 24	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 48	Positiv	1:640	Negativ
<b>Patient 143-306</b>			
Woche -16	Positiv	1:160	Negativ
Woche -8	Positiv	1:80	Negativ
Woche 0	Positiv	1:160	Negativ
Woche 4	Negativ	1:40	Negativ
Woche 8	Negativ	1:10	Negativ
Woche 12	Positiv	1:2430	Negativ
Woche 16	Positiv	1:7290	Negativ
Woche 20	Positiv	1:7290	Negativ

Parameter ADAs pro Patient und Woche nach Behandlungsbeginn	ADA	Titer	NAb
Woche 24	Positiv	1:10240	Negativ
Woche 30	Negativ	1:80	Negativ
Woche 32	Negativ	1:80	Negativ
Woche 57	Negativ	1:40	Positiv
<b>Patient 147-302</b>			
Woche -24	Negativ	1:20	Negativ
Woche -16	Negativ	1:40	Negativ
Woche -8	Negativ	1:20	Negativ
Woche 0	Negativ	1:10	Negativ
Woche 8	Positiv	1:640	Negativ
Woche 12	Positiv	1:810	Negativ
Woche 16	Positiv	1:7290	Positiv
Woche 22	Positiv	1:7290	Negativ
Woche 24	Positiv	1:2560	Negativ
Woche 48	Positiv	1:1280	Positiv
Woche 71	Positiv	1:320	Negativ
<b>Patient 151-301</b>			
Woche -24	Nicht nachweisbar	-	-
Woche -8	Nicht nachweisbar	-	-
Woche -4	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 0	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 4	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 8	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 12	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 16	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 22	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 24	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 48	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 72	Nicht nachweisbar	-	-
<b>Patient 151-302</b>			
Woche -16	Negativ	1:10	Negativ
Woche -8	Nicht bestätigt	-	-
Woche 0	Negativ	1:10	Negativ
Woche 4	Nicht bestätigt	-	-
Woche 8	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 12	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 16	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 20	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 24	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 30	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 56	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 80	Nicht nachweisbar	-	-
<b>Patient 155-301</b>			
Woche -16	Positiv	1:80	Negativ
Woche -8	Positiv	1:160	Negativ
Woche 0	Positiv	1:160	Negativ
Woche 4	Negativ	1:80	Negativ

Parameter ADAs pro Patient und Woche nach Behandlungsbeginn	ADA	Titer	NAb
Woche 8	Nicht bestätigt	-	-
Woche 12	Negativ	1:10	Negativ
Woche 16	Negativ	1:20	Negativ
Woche 20	Negativ	1:20	Negativ
Woche 24	Negativ	1:40	Negativ
Woche 30	Negativ	1:80	Negativ
Woche 31	Negativ	1:40	Negativ
Woche 56	Negativ	1:40	Negativ
Woche 79	Negativ	1:80	Negativ

### Ergebnisbeschreibung

Während der Placebo-Behandlung zeigten zwei der neun Patienten (22,2 %) IARs (siehe Tabelle 4-117). Dabei wurde bei einem dieser Patienten therapieassoziiertes Fieber beobachtet. Ein anderer Patient berichtete von einem unangenehmen Gefühl an der Infusionsstelle. Während der Behandlung mit Vestronidase alfa zeigten acht von zwölf Patienten (66,7 %) IARs. Bei sechs Patienten traten therapieassoziierte IARs auf. Die IARs hingen größtenteils mit dem Infusionskatheter zusammen, z.B. bei Paravasation und Schwellung an der Infusionsstelle. Außerdem kam es bei einem Patienten zu einer peripheren Schwellung. Anaphylaktoide Reaktionen traten im Behandlungszeitraum bis Woche 48 lediglich während zwei von insgesamt 215 Infusionen (0,9 % aller Infusionen) auf. Die meisten aufgetretenen IARs waren vom Schweregrad 1 oder 2 und klangen von selbst ab. Darunter auch Juckreiz und Ataxie, die jeweils bei einem Patienten beobachtet wurden. Es gab keine wiederkehrenden Überempfindlichkeitsreaktionen. Außerdem gab es keine IARs, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie oder zum Tod führten. Die für die Behandlungsdauer korrigierte Häufigkeit von IARs insgesamt pro Patientenjahr war zwischen Placebo (0,7) und Vestronidase alfa (1,0) vergleichbar und alle IARs traten weniger als einmal pro Patientenjahr auf.

Bei Patient 143-302 wurde am 7. August 2015 eine schwerwiegende therapieassoziierte anaphylaktoide Reaktion des Schweregrads 3 in Folge einer versehentlich zu hohen Infusionsrate während der ersten Stunde der Infusion beobachtet. Der Patient zeigte Atemnot, Agitiertheit und Schwitzen mit perioraler Zyanose. Daraufhin wurde die Infusion gestoppt und eine Behandlung mit Sauerstoff, Adrenalin, Hydrocortison und Diphenhydramin eingeleitet. Dadurch verschwand die Symptomatik, sodass die Infusion am selben Tag ohne weitere Komplikationen fortgesetzt werden konnte. Bei den darauffolgenden Infusionen zeigte der Patient keine IARs. Patient 143-304 zeigte während der ersten Infusion von Vestronidase alfa am 5. Juni 2015 eine therapieassoziierte anaphylaktoide Reaktion des Schweregrads 1, die durch eine leicht erhöhte Temperatur (37,3°C) und Schwitzen gekennzeichnet war. Diese IAR klang von selbst ohne weitere Behandlung ab und der Patient zeigte im weiteren Behandlungsverlauf keine weiteren Komplikationen.

Im Rahmen der Verlängerungsstudie zeigten bis zum Datenschnitt sechs der zehn Patienten (60,0 %) IARs während insgesamt 22 Infusionen (7,2 % aller Infusionen). Alle IARs waren vom Schweregrad 1 oder 2 und klangen von selbst oder mit entsprechender Medikation ab. Außerdem gab es keine IARs, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie oder zum Tod führten. Bei fünf Patienten (50,0 %) wurden therapieassoziierte IARs beobachtet. Dazu gehörten lokale Symptome an der Infusionsstelle (Paravasation und Schwellung) sowie Hautbeschwerden wie Urtikaria, juckender Hautausschlag und Hautrötungen.

Patient 143-305 zeigte wiederkehrende schwerwiegende und nicht schwerwiegende IARs, die mit einer urtikarialen Reaktion nach APRG-Mustern vereinbar waren. Der Patient hatte Atopie und bekannte Allergien gegen Lauch, Eier und Erdbeeren in der Krankheitsgeschichte. Am 29. September 2016 entwickelte der Patient im Anschluss an die Behandlung mit Vestronidase alfa erstmals Urtikaria des Schweregrads 2. Der Patient hatte juckenden Hautausschlag im Gesicht, am Hals und am Körper (weniger als 10 % der Körperoberfläche). Da sich die Symptomatik durch die orale Gabe von Loratadin nicht vollständig eindämmen ließ, wurde der Patient schließlich mit Clemastin i.v. behandelt. Die Gabe von Vestronidase alfa wurde vorübergehend unterbrochen und die Symptomatik verschwand noch am selben Tag. Da dem Ereignis der Konsum einer Suppe mit Lauch, einem bekannten Nahrungsallergen, vorausging, kann die IAR nicht eindeutig auf die Gabe des Arzneimittels zurückgeführt werden. Am 13. Oktober 2016 wurde die Infusion erst nach prophylaktischer Medikation mit Loratadin gestartet. Nach ca. 2 Stunden und 15 Minuten entwickelte der Patient im Gesicht und auf dem Bauch Urtikaria des Schweregrads 2 (10 bis 20 % des Körpers und des Gesichts) und Husten mit Bronchospasmus des Schweregrads 2. Stridor oder Schwellungen der Lippen oder der Zunge wurden nicht beobachtet. Die Gabe von Vestronidase alfa wurde unterbrochen und es wurden C3-, C4-, CH50- und ADA-Proben genommen. Nach Gabe von Clemastin und Salbutamol verschwanden die Symptome. Dem Ereignis ging kein Konsum bekannter Nahrungsmittelallergene voraus. Die Behandlung mit Vestronidase alfa wurde an diesem Tag nicht fortgeführt. Am 27. Oktober 2016 erhielt der Patient Vestronidase alfa erst nach zusätzlicher prophylaktischer Gabe von Kortikosteroid und Diphenhydramin. Die Infusion wurde ohne Auftreten von IARs abgeschlossen. Die Laborwerte in Woche 24 zeigten einen erhöhten ADA-Titer (1:640) ohne neutralisierende Antikörper. Die Komplement-Werte unterschieden sich nicht zwischen den Zeitpunkten vor und nach der Infusion. Der Patient erhält weiterhin Vestronidase alfa mit prophylaktischer Gabe von 20 mg Methylprednisolon i.v. und 5 mg Loratadin vor Beginn der Infusion. Seitdem ist lediglich nicht schwerwiegender juckender Hautausschlag aufgetreten, der keiner Unterbrechung der Behandlung mit Vestronidase alfa bedurfte.

Im Behandlungszeitraum bis Woche 48 hatten fünf der zwölf Patienten (24,0 %) keine oder vernachlässigbare ADA-Titer ( $\leq 1:40$ ), darunter auch die drei erwachsenen Patienten. Bei den verbliebenen sieben Patienten (58,3 %) konnten nach durchschnittlich 9,9 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa ADA nachgewiesen werden. Dabei waren bei zwei Patienten bereits vor der Behandlung mit Vestronidase alfa ADA nachweisbar gewesen. Die maximalen Titer von 1:2430 bis 1:65610 wurden im Mittel nach 23,6 Wochen Behandlung gemessen. In den Wochen 24 bis 46 reduzierten sich die ADA-Titer. Zwei Patienten hatte

niedrige bis moderate Titer ( $< 1:5000$ ) und fünf Patienten hatte moderate Titer ( $> 1:5000$ ). Bei sechs der Patienten mit ADA wurden zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt neutralisierende Antikörper (NAb) nachgewiesen. Dabei war der NAb-Test im Durchschnitt nach 26,2 Wochen positiv.

Im Rahmen der Verlängerungsstudie hatten bis zum Datenschnitt drei der zehn Patienten (33,0 %) keine oder vernachlässigbare ADA-Titer ( $\leq 1:40$ ). Bei zwei dieser Patienten konnten bereits vor Beginn der Behandlung mit Vestronidase ADA nachgewiesen werden, deren Titer sich jedoch während der Behandlung nicht erhöhten. Bei den verbliebenen sieben Patienten (70,0 %) konnten nach durchschnittlich 14,5 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa ADA nachgewiesen werden. Die maximalen Titer von 1:640 bis 1:65610 wurden im Mittel nach 25,9 Wochen Behandlung gemessen. Bei sechs der Patienten mit ADA wurden zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt neutralisierende Antikörper (NAb) nachgewiesen. Dabei war der NAb-Test im Durchschnitt nach 29,6 Wochen positiv. Bei sechs der sieben Patienten, bei denen ADA nachgewiesen wurden, wurden ADA bereits im Behandlungszeitraum bis Woche 48 nachgewiesen. Die Titer dieser Patienten sanken entsprechend einer Toleranzentwicklung zum Ende des Behandlungszeitraums und zeigten eine weitere Reduktion an den im Verlauf der Verlängerungsstudie gemessenen Zeitpunkten.

Im Behandlungszeitraum bis Woche 48 kam es lediglich bei 0,9 % aller Infusionen zu anaphylaktoiden Reaktionen. In einem Fall lag diese in einem Versehen bei der Einstellung der Infusionsrate begründet. Bei korrekter Gabe mit einer langsamen anfänglichen Infusionsrate erscheint das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen gering. 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 und es wurden keine wiederkehrenden Überempfindlichkeitsreaktionen oder IARs beobachtet. Das Vorhandensein von ADA hatte keinen Einfluss auf die Reduktion der uGAG-Ausscheidung nach Behandlung mit Vestronidase alfa. Auch während der Verlängerungsstudie 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 ADA. Bei 50 bis 60 % der Patienten wurden im Behandlungsverlauf, jedoch nicht konsistent über die Zeit NAb nachgewiesen. Die Antikörpertiter waren generell gering bis moderat und waren nicht mit einer geringeren Wirksamkeit assoziiert. Zudem sanken die Titer über die Behandlungsdauer, was für das Abschwächen der Immunogenität mit kontinuierlicher Behandlung spricht. Somit ist das Sicherheitsprofil von Vestronidase alfa im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs sowie Immunogenität als positiv zu bewerten.

*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.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **4.3.1.3.17 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*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.*

Aufgrund der geringen Anzahl der Studienpatienten bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung und aufgrund der Heterogenität der klinischen Ausprägung wurde auf Subgruppenanalysen von Beginn an verzichtet.

#### **4.3.1.3.18 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der randomisierten kontrollierten Studie UX003-CL301 zusammengefasst. Es werden die Endpunkte Morbidität und Nebenwirkungen dargestellt. 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. Da es während der Studie keine Todesfälle gab, wird auf die detaillierte Darstellung von Mortalität ebenfalls verzichtet.

## **Morbidität**

### *uGAG-Reduktion*

Der primäre Endpunkt der Studie UX003-CL301 war die Reduktion der Ausscheidung von Glykosaminoglykanen (GAGs) über den Urin (uGAG, urinäres Glykosaminoglykan). Insgesamt 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). Die gemessenen uGAG-Werte waren unter der Behandlung im Vergleich zum Normgrenzwert deutlich weniger erhöht (Baseline: 20- bis 45-fach über dem Normwert, nach 24 Wochen Behandlung: 7- bis 13-fach erhöht). Zudem war bereits zwei Wochen nach Beginn der Behandlung die Mehrheit der Patienten (72,7 %) Responder (Reduktion der uGAG-Ausscheidung um  $\geq 50$  % des Baseline-Wertes). Im weiteren Behandlungsverlauf zeigten sogar alle Patienten eine stabile Response, sodass die biologische Wirksamkeit von Vestronidase alfa als nachgewiesen angesehen wird.

### *Multidimensionale klinische Symptomatik*

Die multidimensionale klinische Symptomatik wurde mithilfe des kombinierten Endpunktes Multi-domain Responder Index (MDRI) erfasst. Insgesamt war das Ansprechen auf die Behandlung mit Vestronidase alfa positiv. Bereits in Woche 16 der Behandlung mit Vestronidase alfa sowie zum Hauptanalysezeitpunkt in Woche 24 waren sowohl für den MDRI bestehend aus den sechs Domänen Gehstrecke (Sechs-Minuten-Gehstrecke, 6MWT), respiratorische Funktion (forcierte Vitalkapazität, FVC), Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, Feinmotorik und Grobmotorik (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition, BOT-2) als auch für den MDRI, der zusätzlich den Endpunkt Fatigue einschließt, signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen (p-Wert  $\leq 0,0233$ ). Diese konnten zudem mittels zweier unterschiedlicher statistischer Testverfahren, t-Test und GEE-Methode, nachgewiesen werden und sind somit als robust einzuschätzen. 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 zeigten 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. Insgesamt war 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). Diese Verlängerung der Gehstrecke spiegelte sich zum Teil trotz der geringen Stichprobengröße ( $n = 8$ ) in einem statistischen Trend wieder (Beobachtungszeitpunkt Woche 16:  $p$ -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.

### *Motorische Fähigkeiten*

Zur Evaluation der motorischen Fähigkeiten wurde in der Studie UX003-CL301 der *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition* (BOT-2) eingesetzt. Grobmotorische Fähigkeiten wurden mithilfe der Untertests zu Gleichgewicht sowie Schnelligkeit und Genauigkeit erfasst. Zur Erhebung feinmotorischer Fähigkeiten wurden die Untertests zu feinmotorischer Genauigkeit und Handgeschicklichkeit verwendet. Trotz der geringen Zahl an Patienten, die den Untertest zu Schnelligkeit und Geschicklichkeit in Woche 16 durchführen konnten ( $n = 5$ ), und der damit verbundenen geringen statistischen Power, konnte in Woche 16 der Behandlung mit Vestronidase alfa in diesem Bereich eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zur Baseline beobachtet werden ( $p$ -Wert = 0,0129). Zu diesem Zeitpunkt entsprach die mittlere Veränderung zu der *a priori* definierten MID von 0,59 Punkten, sodass die Verbesserung der grobmotorischen Fähigkeiten im Bereich Schnelligkeit und Geschicklichkeit in Woche 16 der Behandlung als klinisch bedeutsam einzustufen war. Außerdem zeigte sich im Vergleich zur Baseline ein weiterer Trend hinsichtlich einer Verbesserung der grobmotorischen Fähigkeiten im Bereich Gleichgewicht in den Wochen 16 und 24 (Woche 16:  $n = 6$ ,  $p$ -Wert = 0,0533, Woche 24:  $n = 5$ ,  $p$ -Wert = 0,0883). Mit einer mittleren Verbesserung der Werte von 0,7 Punkten in Woche 16 sowie 0,8 Punkten in Woche 24 lagen diese Verbesserungen jeweils über der *a priori* definierten MID von 0,57 Punkten und waren somit als klinisch relevant einzustufen. Auch in den Wochen 32 bis 48 gab es im Vergleich zur Baseline im Mittel Verbesserungen von 0,3 bis 1,0 Punkten.

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 (15). 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 Kontext des progressiven Verlaufs der MPS VII-Erkrankung sind die unter Vestronidase alfa-Behandlung beobachteten Verbesserungen sowie der Erhalt der motorischen Fähigkeiten als durchweg positive Entwicklungen zu werten.

#### *Schultergelenksbeweglichkeit*

Die Schultergelenksbeweglichkeit wurde in der vorliegenden Studie mittels der Goniometrie gemessen. Vor jeder Messung wurde der passive Bewegungsumfang (PROM, passive range of motion) der Schultergelenksflexion und -extension jeder Seite bestimmt, um so eventuelle Beschwerden oder Schmerzen zu identifizieren. Da 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.

#### *Respiratorische Funktion*

In der Studie UX003-CL301 wurde die respiratorische Funktion anhand der Vitalkapazität der Lunge erfasst. Diese wurde mittels Spirometrie gemessen. Als Parameter für die respiratorische Funktion wurden das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (*Maximum Ventilatory Ventilation*, MVV) sowie die forcierte expiratorische Vitalkapazität (*Forced Vital Capacity*, FVC) gewählt. Neun der zwölf in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zu jung oder kognitiv zu stark eingeschränkt, um die spirometrischen Tests zur Baseline zuverlässig und valide durchzuführen. Aus diesem Grund konnten bei nur zwei Patienten FVC und MVV zum Zeitpunkt der Baseline gemessen werden. Ein dritter Patient absolvierte zur Baseline zwar den Test der FVC, jedoch konnte die MVV nicht zuverlässig gemessen werden. Zu weiteren Beobachtungszeitpunkten konnte dieser Patient den Test der FVC leider nicht valide absolvieren.

In Behandlungswoche 24 zeigte ein Patient gemäß dem *a priori* definierten MID eine klinisch relevante Verschlechterung der Symptomatik. Im gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 kam es bei beiden Patienten zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt zu Verschlechterungen der Symptome. Bei einem Patienten war jedoch zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt im 48-wöchigen Behandlungszeitraum eine klinisch relevante Verbesserung zu beobachten. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ( $n = 2$ ) 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 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 bzw. eine mittlere Veränderung der logarithmierten angulären Sehschärfe (LogMAR) um -0,13 zu verzeichnen (n = 7, p-Wert = 0,0506). Die Sehschärfe des rechten Auges verbesserte sich in Woche 24 im Durchschnitt um 0,9 korrekt gelesene Linien bzw. -0,09 LogMAR (n = 7, p = 0,0906). Aufgrund der geringen Patientenzahl kann 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.

### *Fatigue*

Die vom Patienten wahrgenommene Fatigue wurde 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 (n = 12, p-Wert = 0,0866). Außerdem waren die Skalenwerte der Dimension Kognitive Fatigue signifikant um durchschnittlich 7,9 Punkte gestiegen (n = 12, p-Wert = 0,0337). Im weiteren Behandlungsverlauf war in Woche 16 der Gesamtskalenwert im Vergleich zur Baseline im Mittel um 5,1 Punkte gestiegen (n = 12, p-Wert = 0,0805) und die für die Werte der Dimension Kognitive Fatigue war sogar ein signifikanter Anstieg von 9,9 Punkten zu verzeichnen (n = 12, p-Wert = 0,0015). Nach 24 Wochen Behandlung konnte im Vergleich zur Baseline immer noch ein mittlerer Anstieg des Gesamtskalenwertes Fatigue von 3,4 Punkten (n = 12, p-Wert = 0,1953) sowie eine mittlere Verbesserung der Werte der Dimension Kognitive Fatigue im Vergleich zur Baseline von immer noch 8,5 Punkten festgestellt werden (n = 11, p-Wert = 0,2055). In Woche 32 war der Gesamtskalenwert im Durchschnitt sogar um 10,6 Punkte gestiegen und lag somit über der festgelegten MID von 10 Punkten.

Parallelgruppenanalysen für den Fatigue-Gesamtskalenwert, die im Rahmen des Tag-120 EMA MAA-Prozesses durchgeführt wurden, ergaben zu keinem Beobachtungszeitpunkt bis Woche 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 (15). 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 der 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 der vorliegenden UX003-CL301 Studie an der Körpergröße (stehend oder, wenn nicht möglich, sitzend) und dem Körpergewicht gemessen. Die Analyse beschränkte sich auf männliche Patienten im Alter von  $\leq 18$  Jahren und weibliche Patienten im Alter von  $\leq 15$  Jahren. Die entsprechenden Werte der Körpergröße und des Körpergewichts wurden unter Verwendung normativer Daten mittels z-Transformation normalisiert. Unter der Behandlung mit Vestronidase alfa war 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 ( $n = 8$ , 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 unter der Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen. Da MPS VII eine progrediente Erkrankung ist, bei der sich ohne Behandlung Minderwuchs im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung über die Zeit verschlimmert, bedeutet selbst eine Stabilisierung des Wachstums im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa. Dabei ist anzumerken, dass signifikante Veränderungen der körperlichen Entwicklung in der Regel erst nach längerer Zeit erkennbar sind. In der Extensionsstudie UX003-CL202 werden die anthropometrischen Parameter bei den in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten über einen längeren Zeitraum weiterhin untersucht.

### *Selbstversorgung und Mobilität*

Um Veränderungen der Fähigkeit zur täglichen Selbstversorgung und der Mobilität zu erfassen, wurde der *Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire* (MPS HAQ) eingesetzt. Zusammengefasst konnten in allen drei im MPS HAQ berücksichtigten Bereichen (Selbstversorgung, Mobilität, Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern) während der Behandlung mit Vestronidase alfa Verbesserungen erzielt werden. 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, kann eine Aussage zur statistischen Signifikanz nur unter Vorbehalt getroffen werden. Dennoch wurden für den Gesamtwert des Bereichs Selbstversorgung zu allen Beobachtungszeitpunkten bis Woche 48 der Behandlung mit Vestronidase alfa im Mittel im Vergleich zur Baseline Verbesserungen zwischen -0,1 und -0,7 Punkten gemessen. Für die zum Bereich Selbstversorgung zugeordnete Domäne Essen und Trinken war die Verbesserung nach 24 Wochen Behandlung trotz der geringen Stichprobengröße statistisch signifikant ( $n = 12$ , 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 ( $n = 12$ ,  $p$ -Wert = 0,0484). Im Bereich Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern konnten ab Woche 16 der Behandlung bis zum Beobachtungszeitpunkt Woche 48 im Mittel ebenfalls kleine Verbesserungen von -0,6 bis -2,7 Punkten beobachtet werden, sodass während der Behandlung mit Vestronidase alfa insgesamt positive Entwicklungen im Hinblick auf Selbstversorgung und Mobilität zu verzeichnen waren.

#### *Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen*

Patienten-berichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen bei MPS VII wurden 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. In der Gesamtbewertung des PROMIS HAQ waren im Mittel zu fast allen Erhebungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa bis Woche 48 im Vergleich zur Baseline Verbesserungen von durchschnittlich -0,4 bis -25,0 zu verzeichnen. Einzig in Woche 16 war eine leichte Verschlechterung von 1,5 Punkten zu beobachten. Verbesserungen ergaben sich vor allem aufgrund der deutlichen Verbesserungen, die für die Domäne Gesundheit zu verzeichnen waren. Bis Woche 24 der Behandlung zeigten sich in dieser Domäne trotz der geringen Stichprobengröße im Mittel signifikante Verbesserungen des Gesundheitszustandes der Patienten von -24,2 bis -41,7 Punkten ( $n = 6$ , Wochen 8 und 24:  $p$ -Wert < 0,0001, Woche 16:  $p$ -Wert = 0,0510). In den Domänen Aktivität und Schmerz zeigte sich während der Behandlung ein eher heterogenes Bild. Im Mittel wurden hier im Vergleich zur Baseline keine bedeutsamen Veränderungen der Symptomatik berichtet. Aufgrund der geringen Stichprobengröße können Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse nur unter Vorbehalt getroffen werden. Insgesamt kam es unter der Behandlung mit Vestronidase alfa jedoch zu einer Verbesserung und Stabilisierung der von den erwachsenen Patienten berichteten Behinderungen und Schmerzen.

#### *Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern*

Patienten-berichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen bei MPS VII wurden bei Kindern mit dem von den Eltern/Pflegenden/Betreuern 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. So gab es nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa in der Domäne Schmerzen/Unbehagen bei 50 % der untersuchten Patienten Verbesserungen und nur bei 16,7 % war eine Verschlechterung der Symptome zu beobachten ( $n = 6$ ). In der Domäne Einschränkung kam es nach 24 Behandlungswochen bei 66,7 % der untersuchten Patienten zu Verbesserungen und nur bei 33,3 % kam es zu einer Verschlechterung der Symptomatik. Die Verbesserungen in dieser Domäne wurden vor allem in den Kategorien Allgemeine Aktivitäten, An-/Ausziehen und Körperpflege, Essen, Ausstrecken der Hände beobachtet. In der Kategorie Allgemeine Aktivitäten waren im Behandlungszeitraum bis Woche 24 trotz der geringen Stichprobengröße sogar signifikante Verbesserungen sowie Verbesserungen, die

sich statistisch in einem Trend zeigten, von -0,6 bis -0,2 Punkten zu verzeichnen (n = 5, Woche 8: p-Wert = 0,0209, Woche 16: p-Wert < 0,0001, Woche 24: p-Wert = 0,0858). Für die Domäne Globale Evaluation zeigte sich im Behandlungszeitraum bis Woche 48 ein eher heterogenes Bild mit nur kleinen mittleren Veränderungen relativ zur Baseline und einer Tendenz zur Verschlechterung der Symptomatik. 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 der Studie UX003-CL301 anhand der Anzahl der erklommenen Stufen im Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) erhoben. Aufgrund von physischen und kognitiven Beeinträchtigungen gepaart mit dem äußerst variablen und individuellen Krankheitsverlauf der Erkrankung konnten nur neun der zwölf Patienten den 3MSCT zur Baseline durchführen. Vier von sieben Patienten zeigten 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. Die mittlere Veränderung der Anzahl der erklommenen Stufen schwankte von +8 bis -24 Stufen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch limitiert.

### *Gesamteindruck*

Der Gesamteindruck wurde sowohl vom Arzt als *Clinical Global Impression* (CGI) anhand einer Skala von -3 (starke Verschlechterung) bis +3 (signifikante Verbesserung) als auch von den Patienten bzw. von deren Eltern/Pflegenden/Betreuern als *Patient/Parent/Caregiver CGI* (P-CGI) anhand einer Skala von 1 (normal, nicht beeinträchtigt) bis 7 (extrem beeinträchtigt) 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 bzw. Eltern/Pflegenden/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 (Placebo: n = 9, Vestronidase alfa: n = 12, p-Wert = 0,0752). Somit waren unter der Behandlung mit Vestronidase alfa positive Effekte auf den Gesamteindruck zu beobachten.

## 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 berichteten UEs waren vom Schweregrad 1 oder 2 und keines der beobachteten UEs führte zum Behandlungs- oder Studienabbruch oder zum Tod. Im Behandlungszeitraum bis Woche 48 traten 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 fehlerhaften Infusionsrate begründet. Alle UEs traten weniger als einmal pro Patientenjahr auf und therapieassoziierte Urtikaria, Angioödem oder Veränderungen im Blutdruck oder der kardiologischen Funktion wurden nicht beobachtet. Im Rahmen der Verlängerungsstudie trat lediglich in einem Fall, mit Atopie und verschiedenen Nahrungsmittelallergien in der Vorgeschichte, therapieassoziierte Urtikaria auf, die im weiteren Behandlungsverlauf durch prophylaktische Medikation sehr gut minimiert werden konnte. Damit weist Vestronidase alfa bei MPS VII-Patienten ein gutes Sicherheitsprofil auf.

### *Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen*

Weitreichende Erfahrung mit Enzymersatztherapien 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. Die APRG unterscheiden die folgenden vier Muster: anaphylaktoid, Anaphylaxie, urticarial und Immunkomplex. 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.

Im Behandlungszeitraum bis Woche 48 kam es lediglich bei 0,9 % aller Infusionen zu Überempfindlichkeitsreaktionen. In einem Fall lag diese in einem Versehen bei der Einstellung der Infusionsrate begründet. Bei korrekter Gabe mit einer langsamen anfänglichen Infusionsrate erscheint das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen gering. 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 und es wurden keine wiederkehrenden Überempfindlichkeitsreaktionen oder IARs beobachtet. Das Vorhandensein von ADA hatte keinen Einfluss auf die Reduktion der uGAG-Ausscheidung nach Behandlung mit Vestronidase alfa. Auch während der Verlängerungsstudie 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 ADA. 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 waren nicht mit einer geringeren Wirksamkeit assoziiert. Zudem sanken die Titer über die Behandlungsdauer, was für das Abschwächen der Immunogenität mit kontinuierlicher Behandlung spricht. Somit ist das Sicherheitsprofil von Vestronidase alfa im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs sowie Immunogenität als positiv zu bewerten.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Interventionsstudie UX003-CL301 trotz der indikationsbedingt geringen Anzahl der Studienpatienten eine Stabilisierung und Verbesserung mehrerer patientenrelevanter Endpunkte.

## 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 Vestronidase alfa) 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*
- *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 herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **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 4-127: 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 3 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 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-128: 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 4-129: 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 4-130: 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 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
	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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*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 4.3.1.3.17.*

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 Vestronidase alfa) 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
- 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 4-132: 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.						



*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 4.3.1.3.17.*

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 Vestronidase alfa) 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

**4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Tabelle 4-135: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Vestronidase alfa

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
UX003-CL301 <sup>a</sup>	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	<p><u>Gruppe A:</u> Behandlung mit Vestronidase alfa bis einschließlich Studienwoche 46 (i.v. alle zwei Wochen 4mg/kg)</p> <p><u>Gruppe B:</u> Zunächst 8-wöchige Behandlung mit Placebo (jede zweite Woche) und dann Wechsel zur Behandlung mit Vestronidase alfa bis einschließlich Studienwoche 46 (i.v. alle zwei Wochen, 4mg/kg)</p> <p><u>Gruppe C:</u> Zunächst 16-wöchige Behandlung mit Placebo (i.v. jede zweite Woche) und dann Wechsel zur Behandlung mit Vestronidase alfa bis einschließlich Studienwoche 46 (i.v. alle zwei Wochen, 4mg/kg)</p> <p><u>Gruppe D:</u> Zunächst 24-wöchige Behandlung mit Placebo (i.v. alle zwei Wochen) und dann Wechsel zur Behandlung mit Vestronidase alfa bis einschließlich Studienwoche 46 (i.v. alle zwei Wochen, 4mg/kg)</p>
UX003-CL202	nein	ja	laufend, nicht rekrutierend	144 Wochen	Einarmige Studie: Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen
UX003-CL203	ja	ja	laufend, nicht rekrutierend	bis zu 240 Wochen	Einarmige Studie: Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
UX003-CL201	ja	ja	abgeschlossen	bis zu 240 Wochen	<p>Einarmige Studie: Behandlung mit 1, 2 und 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Initiale Phase:</b> 14-wöchige Behandlungsperiode, in der Patienten alle zwei Wochen i.v. 2 mg/kg Vestronidase alfa für 12 Wochen bekamen.</li> <li>• <b>Dosisfindungsphase:</b> Anschließend wurden Patienten über jeweils 8 Wochen nacheinander 1 mg/kg, 4 mg/kg und 2 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen verabreicht.</li> <li>• <b>Fortsetzungsphase:</b> Daran anschließend erhielten alle Patienten für weitere 36 Wochen alle zwei Wochen i.v. eine Dosis von 2 mg/kg Vestronidase alfa.</li> <li>• <b>Extensionsphase:</b> In der anschließenden Fortsetzungsphase erhielten alle Patienten für bis zu 168 Wochen alle zwei Wochen i.v. eine Dosis von 4 mg/kg.</li> </ul>
Compassionate use-Programm (NCT02097251)	nein	nein (Ultrageny x Pharmaceutical Inc. war Kollaborator)	abgeschlossen	bis zu 144 Wochen	Einarmige Studie: Behandlung mit 2 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen
UX003-CL401	nein	ja	In der Vorbereitung	bis zu 10 Jahre	<i>Disease Monitoring Program</i> , keine Studienarme
UX003-CL002	nein	ja	Abgeschlossen	nicht zutreffend <sup>b</sup>	Beobachtungsstudie, keine Intervention

a: Die UX003-CL301 Studie ist eine RCT-Studie, die bereits im Abschnitt 4.3.1 beschrieben worden ist.

b: Es wird kein untersuchendes Medikament in dieser nichtinterventionellen Studie verabreicht.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-135 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 Angaben wurden am 15. August 2018 letztmalig aktualisiert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-135 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-136: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden mit Vestronidase alfa

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
UX003-CL202	Ausschlussgrund A8: Bisher lagen zum Zeitpunkt der Dossierabgabe noch keine Publikationen oder Studienberichte der Studie vor, deren Ergebnisse in diesem Dossier berichtet werden können. Bereits vorhandene Sicherheitsdaten werden zusammen mit der UX003-CL301 Studie dargestellt.
UX003-CL401	Ausschlussgrund A8: Bisher lagen zum Zeitpunkt der Dossierabgabe noch keine Publikationen oder Studienberichte der Studie vor, deren Ergebnisse in diesem Dossier berichtet werden können.
UX003-CL002	Ausschlussgrund A2: Die nicht-interventionelle Studie untersucht Symptome und den funktionellen Status von Patienten mit MPS VII. Die Studie untersucht nicht die Intervention mit Vestronidase alfa.
Compassionate use-Programm (NCT02097251)	Ausschlussgrund A2, A5: Es handelt sich bei der Studie um eine Fallstudie, die lediglich einen Patienten betrachtet. Zudem wird in dieser Studie die Behandlung mit 2 mg/kg Vestronidase alfa (i.v. alle zwei Wochen) untersucht und bezieht sich nicht auf die zugelassene Dossierung von 4 mg/kg.

## 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

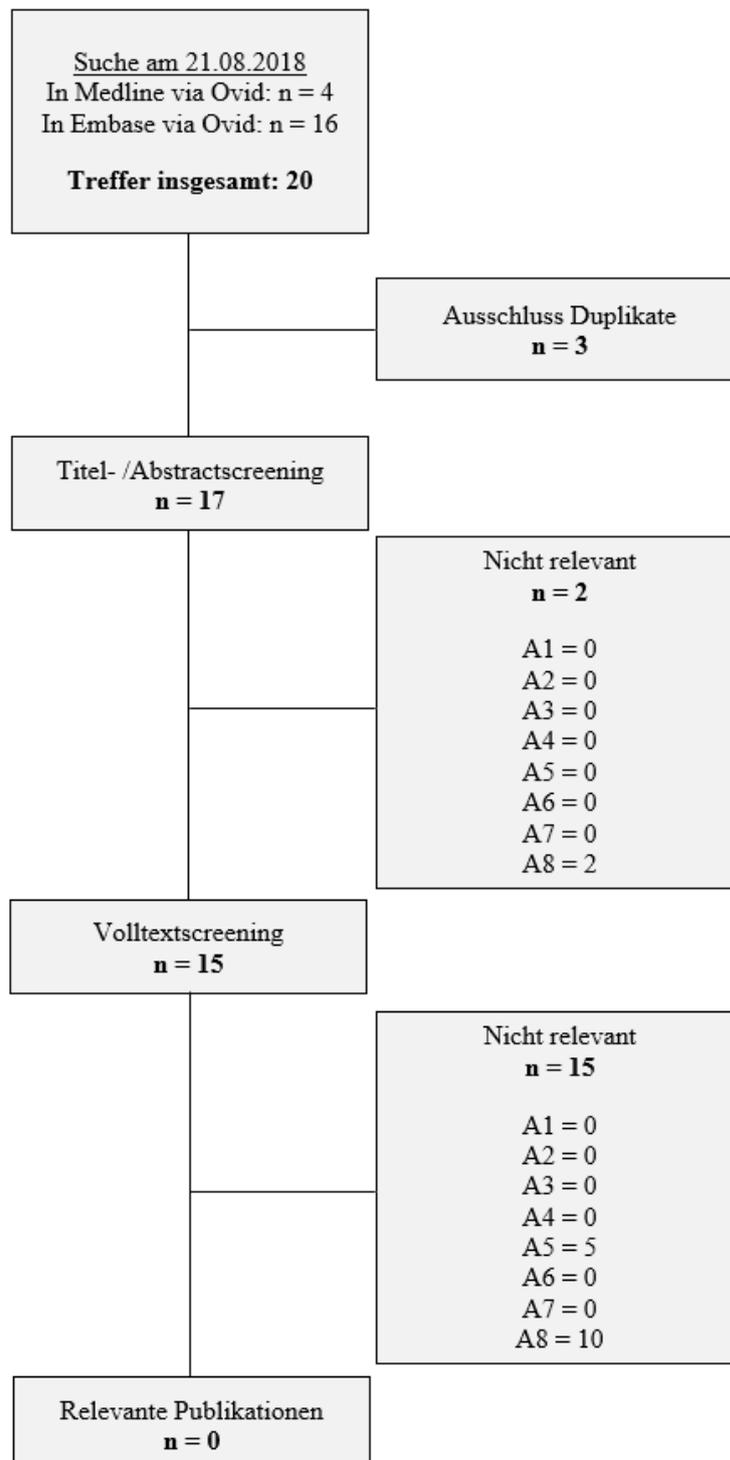


Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit Vestronidase alfa

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 20. August 2018 in Übereinstimmung mit den im Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Embase und Medline ergab 20 Treffer, von denen 3 als Duplikate identifiziert werden konnten.

Nach Ausschluss von nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (s. 4.2.2) wurden keine relevanten Publikationen zu Vestronidase alfa im Anwendungsgebiet MPS VII identifiziert.

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-137: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern mit Vestronidase alfa

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
UX003- CL301 <sup>a</sup>	clinicaltrials.gov (107) EU-CTR (108) WHO ICTRP (109)	ja	nein	abgeschlossen
UX003- CL201	clinicaltrials.gov (114) EU-CTR (115) WHO ICTRP (116)	ja	nein	abgeschlossen
UX003- CL203	clinicaltrials.gov (117) EU-CTR (118) WHO ICTRP (119)	ja	nein	laufend

a: Die UX003-CL301 Studie ist eine RCT-Studie, die bereits im Abschnitt 4.3.1 beschrieben worden ist.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-137 Tabelle 4-137: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern mit Vestronidase alfahat, 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 Angaben wurden am 15. August 2018 letztmalig aktualisiert. Es wurden bei der Suche drei Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vestronidase alfa identifiziert, die UX003-CL301 Studie (NCT02230566), die Studie UX003-CL201 (NCT01856218) und die Studie UX003-CL203 (NCT02418455). Alle gefundenen Studien sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers Ultragenyx Pharmaceuticals Inc. sowie Zulassungsstudien. Die Studie UX003-CL301 ist eine RCT Studie, die MPS VII-Patienten von über fünf Jahren einschließt. Diese wurde bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1 behandelt. Da Vestronidase alfa unabhängig vom

Alter indiziert ist, wurde eine weitere Recherche in Studienregistern durchgeführt, die Studien nicht auf das RCT-Design einschränkt, sondern auch Studien mit geringerer Evidenz einschließt. Zusätzlich zur UX003-CL301 Studie wurden die offenen, einarmigen Studien UX003-CL203 und UX003-CL201 in den Studienregistern gefunden. Die pädiatrische Studie UX003-CL203 ist eine offene, einarmige Studie, die MPS VII Patienten unter fünf Jahren einschließt. Die in den beiden Studien UX003-CL301 und UX003-CL203 verwendete Dosierung von 4 mg/kg Vestronidase alfa basiert auf den Ergebnissen der Dosis-Eskalationsstudie UX003-CL201.

#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit Vestronidase alfa

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-138: Studienpool – RCT mit Vestronidase alfa

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Einarmige Studien (Zulassungsstudie)</b>						
UX003-CL201	ja	ja	nein	ja (7)	ja (114-116)	nein
UX003-CL203	ja	ja	nein	ja (8, 11, 12)	ja (117-119)	nein
<b>Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<p>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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p>						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Bei der Suche nach weiteren Untersuchungen, die keiner RCT-Studie entsprechen, wurden zwei Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vestronidase alfa identifiziert. Es handelt sich dabei um die offenen, einarmigen (nicht vergleichenden) Zulassungsstudien UX003-CL201 (NCT01856218) und UX003-CL203 (NCT02418455), die beide vom Unternehmen Ultragenyx Pharmaceutical Inc. gesponsert worden sind.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

***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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-139: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Unterlagen mit Vestronidase alfa

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
UX003-CL201	Offene, einarmige Dosisfindungsstudie	MPS VII-Patienten von $\geq 5$ bis $\leq 30$ Jahre	<p>3 Patienten durchliefen die einarmige Studie, die aus zwei Studienteilen besteht:</p> <p><b>1. Studienteil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Initiale Behandlungsphase:</u> 2 mg/kg Vestronidase alfa, intravenös (i.v.) alle 2 Wochen für 12 Wochen (diese entspricht einer Behandlungsdauer von 14 Wochen, da der Effekt von Vestronidase alfa zwei Wochen lang anhält)</li> <li>• <u>Dosisfindungsphase</u> (insgesamt 24 Wochen, Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen, 3 Dosierungen): 1 mg/kg Vestronidase alfa, anschließend 4 mg/kg Vestronidase alfa und anschließend 2 mg/kg Vestronidase alfa für jeweils 8 Wochen</li> </ul>	<p><u>Screening:</u> 30 Tage vor Baseline</p> <p><u>Behandlung</u> 1. Studienteil: 72 Wochen 2. Studienteil: Bis zu 168 Wochen</p>	<p><u>Multinational:</u> 3 Studienzentren weltweit in 3 Ländern: • Türkei • Spanien • UK</p> <p><u>Studienzeitraum:</u> 11/2013 – 07/2016</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uGAG-Reduktion</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von Vestronidase alfa</li> </ul> <p><u>Sekundäre patientenrelevante Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gehstrecke (6MWT)</li> <li>• Treppensteigen (3MSCT)</li> <li>• Respiratorische Funktion (MVV, FVC, FEV1)</li> <li>• Wachstum - Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Körpergewicht)</li> <li>• Schultergelenksbeweglichkeit</li> <li>• Fatigue (PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale)</li> </ul> <p><u>Explorative patientenrelevante Endpunkte</u></p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Fortsetzungsphase:</u> 2 mg/kg Vestronidase alfa, i.v. alle 2 Wochen für bis zu 36 Wochen</li> </ul> <p><b>2. Studienteil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Langzeit-Extensionsphase:</u> 4 mg/kg Vestronidase alfa alle 2 Wochen i.v. für bis zu 168 Wochen</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motorischen Fähigkeiten (BOT-2)</li> <li>• Gesamteindruck (bewertet durch den behandelten Arzt)</li> <li>• Veränderung der Patienten-beurteilten Beeinträchtigungen und Schmerzen (MPS HAQ, CHAQ, PROMIS HAQ)</li> <li>• Sehschärfe (Snellen-Sehtafeltest)</li> </ul>
UX003-CL203	Offene, einarmige pädiatrische Studie	MPS VII-Patienten von <5 Jahre	<p>Insgesamt wurden 8 Patienten in die noch laufende einarmige Studie aufgenommen, die aus zwei Studienphasen besteht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Behandlungsphase:</u> 4 mg/kg Vestronidase alfa, intravenös (i.v.) alle 2 Wochen für 48 Wochen</li> <li>• <u>Fortsetzungsphase:</u> 4 mg/kg Vestronidase alfa, intravenös (i.v.) bis zu 190 Wochen</li> </ul>	<p><u>Screening:</u> 30 Tage vor Baseline</p> <p><u>Behandlung</u> Insgesamt bis zu 240 Wochen</p>	<p><u>Multinational:</u> 5 Studienzentren weltweit in 3 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• USA (3)</li> <li>• Spanien (1)</li> <li>• Portugal (1)</li> </ul> <p><u>Studienzeitraum:</u> 12/2014 – noch laufend</p> <p>Im Dossier dargestellte Datenschnitte:</p> <p>1. Wirksamkeit- und Sicherheit: 06/2016</p> <p>2. Wirksamkeit: 07/17, Sicherheit: 02/17</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uGAG-Reduktion</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von Vestronidase alfa</li> </ul> <p><u>Sekundäre patientenrelevante Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wachstum - Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Körpergewicht)</li> </ul> <p><u>Explorative patientenrelevante Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamteindruck der Veränderung (bewertet durch den behandelten Arzt)</li> <li>• Funktionelle Entwicklung (Bayley-III-Test)</li> <li>• Motorische Fähigkeiten (Gross Motor Milestone)</li> </ul>

Abkürzungen: BOT: Bruininks-Oseretsky Test, CHAQ: Childhood HAQ, FEV1: Forced expiratory volume in 1 second, FVC: Forced Vital Capacity, HAQ: Health Assessment Questionnaires, GAG: Glykosaminoglykan , i.v.: intravenös, MDRI: Multidomain Responder Index, mg: Milligramm, MPS: Mukopolysaccharidose, MVV: Maximum Voluntary Ventilation, n: Anzahl, kg: Kilogramm, PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, RCT: Randomized Controlled Trial, 3MSCT: 3 Minute Step Climbing Test, 6MWT: 6 Minute Walk Test

Tabelle 4-140: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Unterlagen mit Vestronidase alfa

Studie	Vestronidase alfa	Prämedikation
UX003-CL201	1,2 oder 4 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen, verdünnt in 0,9 % NaCl, appliziert i.v. (Infusion) über etwa 4 Stunden <sup>a</sup>	<p>Patienten erhielten zur Reduktion von IARs eine prophylaktische Vorbehandlung mit Antihistamin 30-60 Minuten vor jeder Infusion (nicht-sedierende bevorzugt, z.B. Cetirizine, Loratadine).</p> <p>Eine Vorbehandlung mit nicht-sedierenden Antipyretika (z.B. Ibuprofen, Acetaminophen) konnte ebenfalls nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen.</p> <p>Abhängig von Risikofaktoren (z.B. bekannte IARs oder Allergien) konnten sedierende Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin) zusätzliche Medikamente wie H1-Rezeptorantagonisten oder Steroide vor den Infusionen gegeben werden.</p>
UX003-CL203	4 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen, verdünnt in 0,9 % NaCl, appliziert i.v. (Infusion) über etwa 4 Stunden <sup>a</sup>	<p>Patienten erhielten zur Reduktion von IARs eine prophylaktische Vorbehandlung mit Antihistamin 30-60 Minuten vor jeder Infusion (z.B. Cetirizine, Loratadine).</p> <p>Eine Vorbehandlung mit nicht-sedierenden Antipyretika (z.B. Ibuprofen, Acetaminophen) konnte ebenfalls nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen.</p> <p>Abhängig von Risikofaktoren (z.B. bekannte IARs oder Allergien) konnten zusätzliche Medikamente wie H1-Rezeptorantagonisten oder Steroide vor den Infusionen gegeben werden.</p>
<p>a: Um das Risiko von IARs möglichst gering zu halten, wurde die Infusion mit niedriger Geschwindigkeit über einen Zeitraum von ca. 4 Stunden appliziert. Das zu bewertende Arzneimittel wurde gemäß einem Infusionsschema verabreicht. Zu Beginn der Infusion wurde eine niedrige Infusionsrate gewählt. Wenn das Studienmedikament vom Patienten toleriert wurde, wurde die Infusionsrate anschließend gesteigert. Um auf IARs angemessen reagieren zu können, konnte die Infusionsrate verringert werden.</p> <p>Abkürzung: IAR: Infusionsassoziierte Reaktionen, i.v.: intravenös, mg: Milligramm, kg: Kilogramm</p>		

Tabelle 4-141: Charakterisierung der Studienpopulationen UX003-CL201– Weitere Unterlagen mit Vestronidase alfa

	Patienten - ID		
	111-201	111-202	111-203
Geschlecht	Männlich	Weiblich	Männlich
Alter [Jahre]	5,5	9,4	25,1
Alter zur Diagnose [Jahre]	0	0	5
Ethnische Herkunft	kaukasisch	kaukasisch	Asiatisch
Ethnizität	Hispanisch oder lateinamerikanisch	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch
Historie eines Hydrops fetalis	Ja	Ja	Nein
Körpergröße [cm]	102,5	123,9	157,3

Körpergewicht [kg]	20,6	34,6	79,1
Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat [g/mol]	214,2	164,7	136,0
x-fache Erhöhung des urinären GAGs Dermatansulfat über dem Normwert	27,0	20,6	23,5
Abkürzungen: kg: Kilogramm, cm: Zentimeter, n: Anzahl			

Tabelle 4-142: Charakterisierung der Studienpopulationen UX003-CL203– Weitere Unterlagen mit Vestronidase alfa

	<b>Total (n=8)</b>
<u>Geschlecht [n (%)]</u>	
Männlich	5 (62,5)
Weiblich	3 (37,5)
<u>Alter (Jahre)</u>	
Mittelwert (SD)	3,25 (1,197)
Median	3,14
Min - Max	1,6 – 5,0
<u>Ethnische Herkunft [n (%)]</u>	
Indianisch	0 (0,0)
Asiatisch	2 (25,0)
Schwarz/Afroamerikanisch	1 (12,5)
Hawaiianisch/ Andere mit pazifischen Hintergrund	0 (0,0)
Kaukasisch	3 (37,5)
Andere	2 (25,0)
<u>Ethnizität [n (%)]</u>	
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3 (37,5)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	4 (50,0)
Nicht bekannt	1 (12,5)
<u>Körpergewicht zur Woche 0 [kg]</u>	
Mittelwert (SD)	13,45 (2,594)
Median	13,75
Min - Max	9,7 – 17,4
<u>Körpergröße zur Woche 0 [cm]</u>	
Mittelwert (SD)	86,20 (11,110)

Median	88,50
Min - Max	64,2 – 100,0
<u>Alter zur MPS VII Diagnose [Jahre]</u>	
Mittelwert (SD)	1,41 (1,198)
Median	1,55
Min - Max	0,0 – 3,5
<u>Historie eines Hydrops fetalis [n (%)]</u>	
Ja	2 (25,0)
Nein	6 (75,0)
<u>Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat [g GAG/g Kreatinin]</u>	
Mittelwert (SD)	2,1 (1,3)
Median	1,5
Min - Max	0,9 – 4,9
<u>x-fache Erhöhung der Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat über dem Normwert</u>	
Mittelwert (SD)	26,4 (12,6)
Median	20,2
Min - Max	10,8 – 46,6
Abkürzungen: kg: Kilogramm, cm: Zentimeter, Max: Maximum, Min: Minimum, n: Anzahl, SD: Standardabweichung (Standard Deviation)	

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.*

### **Studiendesign UX003-CL201**

Die Studie UX003-CL201 ist eine offene Phase 1/2 Studie, die die Sicherheit, Wirksamkeit und Dosierung von Vestronidase alfa in MPS VII-Patienten im Alter von 5 bis 30 Jahren untersucht hat. Die gesamte Studie lief zwischen dem 18.11.2013 (erste Aufnahme eines Patienten) und dem 13.07.2016 (letzte Visite des letzten Patienten).

Die primären Ziele der Studie waren, die Sicherheit und Tolerierbarkeit von Vestronidase alfa sowie die Wirksamkeit anhand der Reduktion der GAG-Ausscheidung über den Urin (uGAG) zu untersuchen. Das sekundäre Ziel war, neben weiteren Erhebungen, die Bestimmung der optimalen Dosis (gemessen an der Reduktion der uGAG-Ausscheidung). Insgesamt haben an der Studie drei Patienten teilgenommen. Drei Patienten im Alter von fünf, neun und 25 Jahren (zu Beginn der Studie) wurden an einem Studienzentrum in Großbritannien jede zweite Woche

mit einer Infusion (i.v.) von Vestronidase alfa behandelt. Um die optimale Dosis zu bestimmen wurde die Wirkung von 1, 2 oder 4 mg/kg Vestronidase alfa untersucht.

Die Studie bestand aus vier Phasen, die aufeinander aufgebaut waren (siehe Abbildung 4-18):

1. **Initiale Behandlungsphase (14 Wochen):** Gabe von 2 mg/kg Vestronidase alfa, intravenös (i.v.) alle 2 Wochen für 12 Wochen (diese entspricht einer Behandlungsdauer von 14 Wochen, da der Effekt von Vestronidase alfa zwei Wochen lang anhält)
2. **Dosisfindungsphase (24 Wochen):** Gabe von Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen mit drei unterschiedlichen Dosierungen): 1 mg/kg Vestronidase alfa, anschließend 4 mg/kg Vestronidase alfa und anschließend 2 mg/kg Vestronidase alfa für jeweils 8 Wochen.
3. **Fortsetzungsphase (36 Wochen):** Gabe von 2 mg/kg Vestronidase alfa, i.v. alle 2 Wochen für bis zu 36 Wochen.
4. **Langzeit-Extensionsphase (bis zu 168 Wochen):** Gabe von 4 mg/kg Vestronidase alfa, i.v. alle 2 Wochen für bis zu 168 Wochen.

Vestronidase alfa wurde mit Kochsalzlösung verdünnt (entsprechend des Körpergewichts) und über 4 Stunden dem Patienten i.v. verabreicht. Um das Risiko von Infusionsreaktionen möglichst gering zu halten, wurde 30-60 Minuten vor jeder Infusion prophylaktisch Antihistaminika verabreicht. Die Gabe von Antipyretika vor den Infusionen lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Außerdem wurde die Infusion gemäß einem Infusionsschema verabreicht, das zunächst zu Beginn der Infusion für eine Stunde eine geringe Infusionsgeschwindigkeit vorschreibt, gefolgt von einer Zunahme der Geschwindigkeit für die restlichen drei Stunden der Infusion. Um Infusionsreaktionen bei einzelnen Patienten zu minimieren, konnte zudem die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden. Zudem war es für Patienten mit bekannten Infusionsreaktionen möglich eine Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H1-Blockern oder Steroiden zu bekommen.



Abbildung 4-18: Aufbau der Studie UX003-CL201

Zur vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte der Studie UX003-CL201 herangezogen:

### *Morbidität*

Die Morbidität wird mittels folgender Endpunkte erhoben:

- uGAG-Reduktion gemessen anhand der Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat
- Gehstrecke gemessen mit Hilfe des 6MWT, 3MSCT
- Treppensteigen gemessen mittels 3MSCT
- Schultergelenksbeweglichkeit gemessen mittels Goniometrie
- Respiratorische Funktion gemessen mittels MMV, FVC
- Wachstum gemessen mittels anthropometrischer Messungen (Sitzhöhe, Körpergewicht)
- Sehschärfe gemessen mit Hilfe des Snellen-Sehtafeltests
- Motorische Fähigkeiten gemessen mittels BOT-2
- Selbstversorgung und Mobilität mittels Fragebogen MPS-HAQ
- Gesamteindruck gemessen vom Arzt mittels PGI-C (physician global impression of change)

### *Verträglichkeit*

Nicht- schwerwiegende und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden nach Häufigkeit und Schwere sowie nach solchen von besonderem Interesse dargestellt. Zudem werden Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierte Reaktionen (IAR) dargestellt.

### **Analysepopulationen**

Die Gesamtpopulation (FAS) umfasste alle Patienten, die mindestens eine Gabe von Vestronidase alfa erhalten hatten. Sowohl die Analysen zur Wirksamkeit als auch die Analysen zur Sicherheit wurden auf der Basis der Daten der Gesamtpopulation durchgeführt.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurden alle Daten der Patienten in Listen oder mittels Graphen dargestellt. Für die kategorialen Sicherheitsendpunkte wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit jedem möglichen Ereignis in den einzelnen Kategorien dargestellt.

### **Patientencharakteristika der Studienpopulation**

In die Phase I/II Studie UX003-CL201 wurden Patienten ab fünf bis einschließlich 30 Jahren eingeschlossen. Insgesamt wurden drei Patienten gescreent, die auch an der Studie teilnahmen. Alle drei Patienten befanden sich in der Langzeit-Extensionsphase, als sie die Studie beendeten und erhielten die letzte Infusion zum letzten Studienbesuch der Woche jeweils in der

Studienwoche 118, 124 oder 132. Alle Studienteilnehmer nahmen anschließend an dem *Compassionate Use* Programm teil. Es gab keine Todesfälle oder UEs die zu einem Behandlungs- oder Studienabbruch führten. Ein Studienpatient (111-201) musste die Behandlung, aufgrund einer schwerwiegenden Komplikation durch eine Operation (nicht mit dem zu bewerteten Arzneimittel zusammenhängend), aussetzen. Anschließend nahm der Patient die Behandlung wieder auf.

#### *Demographische Baseline-Charakteristika*

Die Einschlusskriterien umfassten eine bestätigte Diagnose der MPS VII-Erkrankung, die durch einen biochemischen Glucuronidase-Assay-Test (mittels Leukozyten oder Fibroblasten) oder durch einen Gentest bestätigt sein musste. Zudem sollte zum Zeitpunkt des Screenings eine erhöhte uGAG-Exkretion vorliegen, die mindestens zweifach über dem mittleren Normalwert für das entsprechende Alter liegt.

Folgende Patienten wurden in die Studie eingeschlossen: Eine 25,1-jähriger männlicher Patient mit einem asiatischen Hintergrund, eine 9,4-jährige kaukasische Patientin und ein 5,5-jähriger kaukasischer, männlicher Patient. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose lag zwischen null und fünf Jahren. Bei zwei der Patienten (5,5-jähriger Patient und 9,4-jährige Patientin) lag ein Hydrops fetalis in der Vorgeschichte vor. Die MPS VII-Erkrankung wurde bei allen drei Patienten mittels eines Enzymaktivitäts-Assays in Leukozyten nachgewiesen.

#### *Anamnese*

Da die MPS VII eine chronisch progressive sowie systemische Erkrankung ist, zeigten alle eingeschlossenen Patienten Abnormalitäten in ihrer Krankheitsgeschichte. Im Folgenden wird die Anamnese jedes Patienten zusammenfassend beschrieben:

##### Patient 111-201:

Der 5,5-jährige männliche Patient zeigte eine schwerwiegende Manifestation der MPS VII-Erkrankung, einschließlich eines Hydrops fetalis, Skelettanomalien, eine vergrößerte Milz und Leber, eine eingeschränkte Lungenfunktion und eine Verzögerung der geistigen und körperlichen Entwicklung. Insbesondere sein junges Alter und seine kognitive Beeinträchtigung beeinflussten seine Leistung in den Studentests.

##### Patientin 111-202:

Die 9,4-jährige Patientin wurde bereits zum Zeitpunkt ihrer Geburt mit der MPS VII-Erkrankung diagnostiziert. Die Patientin ist kleinwüchsig und weist eine verminderte Sehschärfe sowie eine Hepatosplenomegalie und eingeschränkte Lungenfunktion auf. Zudem zeigte die Patientin eine erhöhte Fatigue, kognitive Beeinträchtigung und eingeschränkte Mobilität auf. Sie war auf Gehhilfen angewiesen.

##### Patient 111-203:

Die 25,1-jährige Patient mit asiatischem Hintergrund wurde mit 5 Jahren mit MPS VII diagnostiziert und zeigte eine eingeschränkte Lungenfunktion. Aufgrund von Skelettanomalien

litt der Patient an Gelenkschmerzen und hatte Einfluss auf die Gehstrecke. Zudem wies er eine Hepatosplenomegalie und limitierte Sehschärfe auf.

Vorherige eingenommene Medikamente, die berichtet wurden, waren auf Budesonid (nasale Gabe aufgrund einer Infektion der oberen Atemwege) und oral eingenommenes Enalapril (aufgrund einer Herzhypertrophie) beschränkt.

Die MPS VII-Erkrankung ist eine äußerst seltene Erkrankung und ist durch ein weites Spektrum von verschiedenen klinischen Manifestationen charakterisiert. Die meisten MPS VII-Patienten zeigen einen sehr individuellen Krankheitsverlauf mit unterschiedlichsten Erkrankungen. Aufgrund dessen konnten keine Auswahlkriterien für MPS VII-Patienten festgelegt werden, die in der Lage sind, alle klinischen Tests zu absolvieren. Dies führte dazu, dass einige Patienten eine Reihe von klinischen Tests nicht durchführen konnten.

### Studiendesign UX003-CL203

Die Studie UX003-CL203 ist eine noch laufende, offene, einarmige, multizentrische, pädiatrische Phase-2-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerierbarkeit von 4 mg/kg Vestronidase alfa in MPS VII-Patienten von bis zu 5 Jahren untersucht.

Die Studie UX003-CL203 ist eine offene, einarmige Studie, die in zwei Phasen eingeteilt ist. Der Behandlungs- und einer anschließenden Fortsetzungsphase.

1. Behandlungsphase: 48-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen.
2. Fortsetzungsphase: Im Anschluss an die Behandlungsphase sind die Patienten in die Fortsetzungsphase übergegangen, die eine Dauer von bis zu 190 Wochen hatte. In dieser Phase erhielten die Patienten weiterhin 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen.

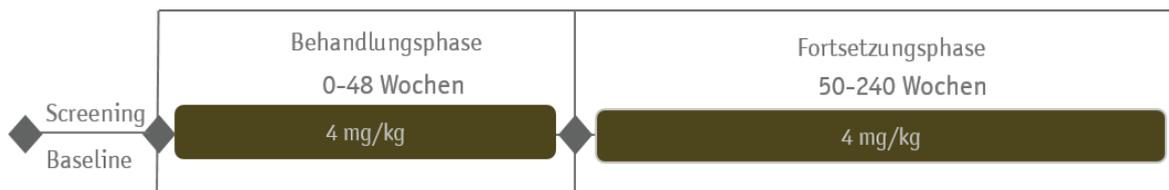


Abbildung 4-19: Aufbau der Studie UX003-CL203

Vestronidase alfa wurde mit Kochsalzlösung verdünnt (entsprechend des Körpergewichts) und über 4 Stunden dem Patienten i.v. verabreicht. Um das Risiko von Infusionsreaktionen möglichst gering zu halten, wurden 30-60 Minuten vor jeder Infusion prophylaktisch Antihistamika verabreicht. Die Gabe von Antipyretika vor den Infusionen lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Außerdem wurde die Infusion gemäß einem Infusionsschema verabreicht, das zunächst zu Beginn der Infusion für eine Stunde eine geringe

Infusionsgeschwindigkeit vorschreibt, gefolgt von einer Zunahme der Geschwindigkeit für die restlichen drei Stunden der Infusion. Um Infusionsreaktionen bei einzelnen Patienten zu minimieren, konnte zudem die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden. Zudem war es für Patienten mit bekannten Infusionsreaktionen möglich eine Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H1-Blockern oder Steroiden zu erhalten

Im Juni 2016 wurde eine Interimsanalyse der Studie angefertigt, die alle Patienten einschließt, die mindestens 12 Wochen mit Vestronidase alfa behandelt worden waren. Zu diesem Zeitpunkt waren sechs Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 4 in die Interimsanalyse eingeschlossen wurden. Eine weitere Interimsanalyse, die ein Update der Wirksamkeit und Sicherheit von Vestronidase enthält, betrachtete weitere 4 Patienten, sodass für das Update der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse insgesamt 8 Patienten analysiert wurden (11, 12). Fünf der acht Patienten beendeten bereits die Studienwoche 48 und waren bereits in die Fortsetzungsphase übergegangen. Die verbleibenden drei Patienten hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens die Studienwoche 24 beendet. Kein Patient brach die Studie aus Therapiebedingten unerwünschten Ereignissen ab. Ein Patient (104-213) hatte bereits Vestronidase alfa unter einem eIND (*emergency investigational new drug; NCT 02097251*) vor dem eigentlichen Studienbeginn bekommen, was gemäß der Einschlusskriterien erlaubt war. Die anderen sieben eingeschlossenen Patienten waren naiv zu Vestronidase alfa bei Studieneintritt. Der Patient mit der eIND beendete seinen letzten Studienbesuch innerhalb der UX003-CL203-Studie in der Studienwoche 48 (06.09.2106). Dieser Patient wurde zur IND 132431 transferiert, die durch einen neuen klinischen Prüfer gesponsert wurde. Der Stichtag für das Update der Wirksamkeitsanalyse, die insgesamt 8 Patienten einschloss, war der 13.07.17, der für die Sicherheitsanalyse am 28.02.2017. Um für das Sicherheitsupdate neuere Daten zur Verfügung zu stellen, wurden therapiebedingte UEs bis zum 23.05.2017 dokumentiert. Beide Updates waren Teil der Antwort für den Tag-120 EMA MAA-Prozess und wurden am 17.12.2017 finalisiert. Ein finaler Bericht liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor und ist für das erste Quartal 2019 geplant.

Zur vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte der Studie UX003-CL203 herangezogen:

#### *Morbidität*

Die Morbidität wurde mittels der folgenden Endpunkte erhoben:

- uGAG-Reduktion gemessen anhand der Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat
- Wachstum gemessen mittels anthropometrischer Messungen (Körpergröße, Körpergewicht)
- Funktionelle Entwicklung gemessen mittels Bayley-III
- Motorische Fähigkeiten gemessen mittels *Gross Motor Milestone*
- Gesamteindruck gemessen mittels PGI-C (physician global impression of change)

### *Verträglichkeit*

Nicht-schwerwiegende und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden nach Häufigkeit und Schwere sowie nach solchen von besonderem Interesse dargestellt. Zudem werden Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierte Reaktionen (IAR) dargestellt.

Die statistischen Daten wurden zusammenfassend deskriptiv dargestellt. Für kontinuierliche Variablen wurde der Mittelwert, die Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum-Werte angegeben. Kategoriale Variablen wurden mit der Anzahl und dem prozentualen Anteil der Patienten der entsprechenden Gruppe beschrieben. Eine Subgruppenanalyse wurde hinsichtlich der eIND gemacht. Die Ergebnisse der Endpunkte wurden separat für Patienten, die unter einer eIND (1 Patient) eine Behandlung mit Vestronidase alfa bekommen haben oder Patienten, die die Behandlung als Teil der UX003-CL203-Studie erhalten haben, ausgewertet. Die Endpunkte uGAG-Reduktion und Wachstum wurden für beide Gruppen zusammenfassend dargestellt, da Daten bezüglich dieser Endpunkte vor der initialen Behandlung von Vestronidase alfa zur Verfügung standen.

### **Analysepopulationen**

Die Gesamtpopulation (FAS), auf der die Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit beruhen, umfasste jeweils alle in die Studie UX003-CL203 eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Gabe von Vestronidase alfa erhalten hatten.

### **Patientencharakteristika der Studienpopulation**

In die pädiatrische Erweiterungsstudie UX003-CL203 wurden Patienten unter 5 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung eingeschlossen. Insgesamt wurden 8 Patienten gescreent, die auch an der Studie teilnahmen. Zum letzten Datenschnitt beendeten fünf der acht Patienten die Studienwoche 48 und waren bereits in die Fortsetzungsphase der Studie übergegangen. Die verbleibenden drei Patienten hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens die Studienwoche 24 beendet. Ein Patient erhielt vor dem Studieneintritt bereits eine Behandlung mit Vestronidase alfa unter einer eIND. Die anderen sieben Patienten waren zum Studieneintritt naiv bzgl. der Behandlung mit Vestronidase alfa.

### *Demographische Baseline-Charakteristika*

Alle eingeschlossenen Patienten wiesen eine Defizienz der GUSB-Enzymaktivität auf. Fünf der acht Patienten waren männlich (62,5 %) und drei weiblich (37,5 %). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung war 3,25 Jahre ( $SD = \pm 1,197$ ). Eingeschlossene Patienten wurden frühestens zum Zeitpunkt der Geburt diagnostiziert und spätestens mit 3,5 Jahren, mit einem mittleren Alter der Diagnose von 1,41 Jahren ( $SD = \pm 1,198$ ).

### *Anamnese*

Da die MPS VII eine chronisch progressive sowie systemische Erkrankung ist, zeigten alle eingeschlossenen Patienten eine komplexe medizinische Vorgeschichte. Drei der Probanden wiesen einen Hydrops fetalis auf. Folgende Erkrankungen wurden in  $\geq 50$  % der Patienten

berichtet: Bindegewebs- und muskuloskeletale Störungen (100 %), z.B. Kyphose (50 %); Störungen des Nervensystems (87,5 %), z.B. Hypotonie (50,0 %); allgemeine Erkrankungen (75,0 %); Infektionen und parasitäre Erkrankungen (75,0 %); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums oder Mediastinums (75,0 %); hepatobiliäre Erkrankungen (62,5 %); Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes (50,0 %), Gastrointestinale Erkrankungen (50,0 %), Erkrankungen des Auges (50,0 %); kardiale Erkrankungen (50,0 %); Bluterkrankungen und Erkrankungen des lymphatischen Systems (50,0 %).

Die MPS VII-Erkrankung ist äußerst selten und ist durch ein weites Spektrum von verschiedenen klinischen Manifestationen charakterisiert. Die meisten MPS VII-Patienten zeigen einen sehr individuellen Krankheitsverlauf mit unterschiedlichsten Erkrankungen. Aufgrund dessen konnten keine Auswahlkriterien für MPS VII-Patienten festgelegt werden, die in der Lage sind, alle klinischen Tests zu absolvieren. Dies führte dazu, dass einige Patienten eine Reihe von klinischen Tests in der vorliegenden Studie nicht durchführen konnten.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Studien UX003-CL201 und UX003-CL203

Da die Mehrheit der Studienpatienten kaukasischer Herkunft war und die MPS VII eine genetische Erkrankung ist, welche weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es generell keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Zudem findet die Diagnose der Erkrankung meistens in für Stoffwechselerkrankungen spezialisierten Zentren statt, die oft auch die Therapien der Patienten steuern. Da es sich um eine äußerst seltene Erkrankung handelt, besteht eine enge Verknüpfung und ein reger Austausch der spezialisierten Zentren untereinander. Die Patienten wurden in Gesundheitssystemen in den USA und in Europa behandelt, die dem deutschen hinsichtlich der Organisation, medizintechnischem Stand und klinischer Expertise sehr ähnlich sind. Zusammenfassend wird die Studie auf den deutschen Versorgungskontext als übertragbar eingeschätzt.

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*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.*

Tabelle 4-143: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
UX003-CL201	nein	nein	nein	nein	nein	nein	hoch

UX003-CL203	nein	nein	nein	nein	nein	nein	hoch
-------------	------	------	------	------	------	------	------

Bei den Studien UX003-CL201 und UX003-CL203 handelt es sich um offene, einarmige Interventionsstudien, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen. Auf eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials wird verzichtet.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der Studien UX003-CL203 und UX003-CL201 präsentiert, welche zur Einschätzung des Zusatznutzens zusätzlich zur RCT UX003-CL301 herangezogen werden.

Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit Vestronidase alfa

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	UX003-CL201	UX003-CL203
Mortalität	-	-	-	-
Morbidität	<b>uGAG-Reduktion</b>	<b>Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat</b>	<b>X<sup>A</sup></b>	<b>X<sup>A</sup></b>
	<b>Gehstrecke</b>	<b>2MWT /6MWT</b>	<b>X</b>	<b>-</b>
	<b>Treppensteigen</b>	<b>3MSCT</b>	<b>X</b>	<b>-</b>
	<b>Schultergelenksbeweglichkeit</b>	<b>Veränderung der Schultergelenksflexion mittels Goniometrie</b>	<b>X</b>	<b>-</b>
	<b>Respiratorische Funktion</b>	<b>MVV, FVC</b>	<b>X</b>	<b>-</b>
	<b>Wachstum</b>	<b>Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Körpergewicht) im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
	<b>Funktionelle Entwicklung</b>	<b>Bayley III</b>	<b>-</b>	<b>X<sup>E</sup></b>
	<b>Sehschärfe</b>	<b>Snellen-Sehtafeltest</b>	<b>X<sup>E</sup></b>	<b>-</b>
	<b>Motorische Fähigkeiten</b>	<b>BOT-2 Feinmotorik, BOT-2 Grobmotorik</b>	<b>X<sup>E</sup></b>	<b>-</b>
		<b>Gross Motor Milestone Checklist</b>	<b>-</b>	<b>X<sup>E</sup></b>
	<b>Selbstversorgung und Mobilität</b>	<b>MPS HAQ</b>	<b>X<sup>E</sup></b>	<b>-</b>
<b>Gesamteindruck</b>	<b>PGI-C (physician global impression of change)</b>	<b>X<sup>E</sup></b>	<b>X<sup>E</sup></b>	
Lebensqualität	-	-	-	-
Nebenwirkungen	<b>Inzidenz von unerwünschten Ereignissen</b>	<b>TEAEs, severe TEAEs, treatment related TEAEs, treatment related severe TEAEs</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
	<b>Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen</b>	<b>IAR, ADA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
X: Endpunkt wurde erhoben. X <sup>A</sup> : Primärer Endpunkt X <sup>E</sup> : Explorativer Endpunkt				

#### 4.3.2.3.3.1 uGAG-Reduktion

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

Tabelle 4-145: Operationalisierung der uGAG-Reduktion mittels der Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>UX003-CL203</b>	<p>Der primäre Endpunkt der Studie UX003-CL203 war die uGAG-Reduktion. Die Ausscheidung des GAGs Dermatansulfat (DS) im Urin wurde mittels Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS, liquid chromatography tandem-mass spectrometry) gemessen. Bei dieser Methode werden zunächst die intakten GAGs mit Methanol behandelt, um so Uron/Iduronsäure-N-Acetylhexosamindimere oder Iduronsäure-N-Sulfoglucosamindimere herzustellen. Diese werden mittels der UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) aufgetrennt und anschließend mit der Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) unter Verwendung der Elektrospray-Ionisierung (ESI) analysiert. Die Messungen der uGAG-Konzentration wurden in dem Zentrallabor „Greenwood Genetic Center“ in den USA durchgeführt.</p> <p>Urinproben wurden vom ersten Morgenurin gesammelt, um eine vergleichbare uGAG-Konzentration im Urin sicherzustellen. Die Urinproben wurden zentrifugiert und etikettiert. Den Patienten und/oder ihren Eltern/Pflegenden/Betreuern wurden Urinbecher gegeben, um zu Hause oder im Hotel Proben vom ersten Morgenurin zu sammeln. Die Urinbecher wurden vorher mit der Patientenidentifikationsnummer versehen. Um das Sammeln der Urinproben zu erleichtern wurden entsprechende Aufsätze für die Toilette zur Verfügung gestellt. Das Verwenden der Toilettenaufsätze lag im Ermessen der Patienten oder der Eltern/Pflegenden/Betreuer der Patienten. Urinproben, die außerhalb des Untersuchungszentrums gesammelt wurden, wurden sofort im Kühlschrank gekühlt und in einem blauen Kühlbeutel mit einem kühlenden Gelkissen, das vom Labor zur Verfügung gestellt wurde, zum Untersuchungszentrum gebracht. Bei Ankunft im Untersuchungszentrum wurde sichergestellt, dass die Uhrzeit, zu der die Urinprobe gesammelt worden war, auf dem Deckel des Urinbechers notiert war.</p> <p>Urinproben wurden einmal während der Screening-Periode (30 Tage vor dem Beobachtungszeitpunkt Baseline) und an zwei unterschiedlichen Tagen während der Baseline (Woche 0) gesammelt. Die uGAG-Baseline wurde als das Mittel aller Messungen definiert, die vor oder am Tag der ersten Behandlung mit Vestronidase alfa gemacht wurden. Für Patient 104-213, der bereits vorher mittels einer eIND (emergency investigational new drug) mit Vestronidase alfa behandelt worden war, waren dies alle Messungen vor oder am Tag der ersten Behandlung mit Vestronidase alfa vor Beginn der Studie UX003-CL203. Die uGAG-Konzentration wurde außerdem im Behandlungszeitraum zu den Beobachtungszeitpunkten Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 30, Woche 36, Woche 42 und Woche 48 bestimmt. Im Fall eines frühzeitigen Ausscheidens aus der Studie wurde die letzte uGAG-Konzentration innerhalb von zwei Wochen nach der letzten Dosis von Vestronidase alfa gemessen. Zusätzliche wurde die uGAG-Konzentration im Verlängerungszeitraum (Woche 60, Woche 72, Woche 84, Woche 96) gemessen.</p> <p>Die uGAG-Konzentration wurde jeweils zur Kreatininkonzentration im Urin normalisiert, indem die gemessene Menge uGAG durch die gemessene Menge Kreatinin dividiert wurde (g uGAG/g Kreatinin). Zur Berechnung in der Einheit Gramm wurde die Umrechnung 1 mol Kreatinin = 113,12 g Kreatinin verwendet. Anschließend wurde die mittlere prozentuale Veränderung der uGAG-Ausscheidung von Baseline (Woche 0) bis zum Ende des Behandlungszeitraums (Woche 48) bzw. bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt im Verlängerungszeitraum (Woche 240) mittels GEE-Analyseverfahren (Generalized Estimating Equation) ermittelt. Das Modell beinhaltete Baseline und Beobachtungszeitpunkt (bis Woche 96) als kategoriale Variable. Die Kovarianzstruktur innerhalb der Patienten wurde als austauschbar angenommen. Es wurde die Nullhypothese, nach der es keine Veränderung in der mittleren prozentualen uGAG-Ausscheidung geben würde, getestet. Für den verblindeten Zeitraum bis Woche 24 wurde die statistische Signifikanz mittels eines einseitigen Tests mit einer <math>\alpha</math>-Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 % bestimmt. Außerdem wurden die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline, die Zunahme in der uGAG-Ausscheidung über der Normgrenze (x-fache Zunahme über ULN) und die Anzahl der Responder für jeden Beobachtungszeitpunkt ermittelt. Responder waren alle Patienten mit einem Rückgang in der uGAG-Ausscheidung von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline. Die x-fache Zunahme über ULN wurde als das Verhältnis des gemessenen uGAG-</p>

	Wertes zum uGAG-Normgrenzwert definiert. Wenn das Verhältnis kleiner als 1 war, wurde es auf 1 festgesetzt.
<b>UX003-CL201</b>	<p>Der primäre Endpunkt der Studie UX003-CL203 war die uGAG-Reduktion operationalisiert über die Ausscheidung von Glykosaminoglykanen (GAG) über den Urin (uGAG, urinäres Glykosaminoglykan).</p> <p>Die Erhebung und Analyse des Endpunktes geschah identisch zur Studie UX003-CL203. Die Erhebung fand im Gegensatz zur Studie UX003-CL203 zu folgenden Zeiten statt:</p> <p>Urinproben wurden zunächst einmal während der Screening-Periode (30 Tage vor dem Beobachtungszeitpunkt Baseline) und an zwei unterschiedlichen Tagen während der Baseline (Woche 0) gesammelt. Die uGAG-Baseline wurde als das Mittel aller Messungen definiert, die vor oder am Tag der ersten Behandlung mit Vestronidase alfa gemacht wurden. Die uGAG-Konzentration wurde im ersten Behandlungszeitraum im Folgenden zu den Beobachtungszeitpunkten Woche 2, Woche 4, Woche 6, Woche 8, Woche 10, Woche 11 und Woche 12 bestimmt. Des Weiteren wurde die uGAG-Konzentration in der Dosisfindungsphase (Woche 14, Woche 16, Woche 18, Woche 20, Woche 22, Woche 24, Woche 26, Woche 28, Woche 30, Woche 32, Woche 34, Woche 36 und Woche 36) gemessen.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei den Studien UX003-CL203 und UX003-CL201 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist für den Endpunkt uGAG-Reduktion mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Abgesehen von der fehlenden Verblindung, wurden auf Endpunktebene hingegen keine Verzerrungsaspekte identifiziert: Der Endpunkt uGAG-Reduktion wurde in allen Studienpatienten untersucht und das ITT-Prinzip somit eingehalten. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Ergebnisse der Studie UX003-CL203

Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter uGAG - DS	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Media n	GEE		
					LS Mittelwert (SE)	95%-KI	p-Wert
<b>Baseline<sup>a</sup></b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	8	2,2 (1,3)	0,8; 4,9	1,7			

x-fache Zunahme über ULN	8	26,9 (12,4)	10,5; 46,6	24,4			
<b>Woche 4</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	8	2,2 (1,3)	0,8; 4,9	1,7			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	8	0,7 (0,2)	0,4; 1,1	0,6			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	8	-1,5 (1,2)	-4,1; -0,3	-1,1			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	8	-63,7 (18,8)	-85,0; -22,4	-68,0	-63,5 (4,9)	-73,1; -53,9	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	8	9,0 (3,3)	5,4; 15,6	8,7			
<b>Woche 8<sup>b</sup></b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	7	2,1 (1,4)	0,8; 4,9	1,7			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	7	0,7 (0,2)	0,3; 1,0	0,7			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	7	-1,4 (1,4)	-4,2; -0,4	-0,9			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	7	-58,9 (18,1)	-86,6; -29,9	-53,9	-60,1 (4,3)	-68,5; -51,7	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	7	9,7 (3,2)	4,3; 14,0	9,9			
<b>Woche 12<sup>c</sup></b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	8	2,2 (1,3)	0,8; 4,9	1,7			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	8	0,6 (0,3)	0,2; 1,2	0,6			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	8	-1,5 (1,3)	-4,1; -0,3	-1,2			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	8	-63,5 (24,0)	-84,6; -33,0	-77,1	-63,3 (6,8)	-76,7; -49,9	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	8	9,0 (4,6)	2,5; 16,7	8,9			
<b>Woche 18<sup>d</sup></b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	8	2,2 (1,3)	0,8; 4,9	1,7			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	8	0,8 (0,4)	0,3; 1,6	0,8			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	8	-1,3 (1,1)	-3,8; -0,5	-0,9			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	8	-57,9 (16,8)	-80,8; -36,5	-58,1	-57,7 (4,9)	-67,3; -48,1	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	8	11,3 (5,7)	4,1; 23,0	10,8			
<b>Woche 24<sup>e</sup></b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	7	2,3 (1,3)	0,8; 4,9	1,8			

Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	7	0,8 (0,3)	0,3; 1,0	0,9			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	7	-1,5 (1,2)	-3,9; -0,4	-1,2			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	7	-61,6 (18,8)	-80,5; - 30,2	-65,2	-60,9 (5,2)	-71,2; - 50,6	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	7	10,5 (4,0)	4,4; 14,6	12,0			
<b>Woche 30</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	7	2,3 (1,4)	0,8; 4,9	1,8			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	7	0,5 (0,2)	0,3; 0,8	0,5			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	7	-1,7 (1,2)	-4,1; -0,6	-1,3			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	7	-73,9 (10,3)	-83,8; - 54,3	-76,3	-71,1 (3,7)	-78,4; - 63,8	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	7	7,2 (3,0)	3,9; 11,4	7,4			
<b>Woche 36</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	6	2,4 (1,5)	0,8; 4,9	2,2			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	6	0,7 (0,3)	0,4; 1,2	0,5			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	6	-1,7 (1,2)	-3,9; -0,4	-1,4			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	6	-69,2 (13,0)	-80,1; - 49,7	-75,1	-64,4 (4,9)	-74,0; - 54,8	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	6	8,9 (4,8)	4,5; 16,6	7,5			
<b>Woche 42</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	6	2,4 (1,5)	0,8; 4,9	2,2			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	6	0,6 (0,2)	0,3; 0,8	0,6			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	6	-1,8 (1,3)	-4,1; -0,5	-1,6			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	6	-69,2 (15,1)	-83,0; - 41,7	-73,4	-64,4 (4,6)	-73,4; - 55,5	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	6	8,1 (2,2)	4,2; 10,5	8,3			
<b>Woche 48</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	5	1,9 (0,8)	0,8; 1,8	1,7			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	5	0,8 (0,4)	0,5; 1,5	0,8			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	5	-1,0 (0,6)	-2,0; -0,4	-1,1			

Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	5	-52,4 (16,3)	-70,4; -33,9	-45,7	-50,6 (6,0)	-62,4; -38,9	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	5	11,6 (5,9)	6,5; 21,5	10,9			
<b>Woche 60</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	3	2,1 (1,1)	0,8; 2,8	2,6			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	3	0,7 (0,5)	0,4; 1,2	0,5			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	3	-1,4 (0,9)	-2,2; -0,5	-1,6			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	3	-64,8 (15,4)	-82,7; -55,8	-56,0	-62,2 (7,8)	-77,5; -47,0	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	3	9,8 (6,7)	5,3; 17,5	6,6			
<b>Woche 72<sup>c</sup></b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	2	1,7 (1,3)	0,8; 2,6	1,7			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	2	1,7 (1,3)	0,4; 3,1	1,7			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	2	-0,0 (0,7)	-0,5; 0,5	-0,0			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	2	-19,0 (51,4)	-55,3; 17,3	19,0	-20,1 (29,7)	-78,4; 38,1	0,4983
x-fache Zunahme über ULN	2	24,8 (27,6)	5,3; 44,3	24,8			
<b>Woche 84</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	2	1,7 (1,3)	0,8; 2,6	1,7			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	2	0,7 (0,1)	0,6; 0,8	0,7			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	2	-1,1 (1,2)	-1,9; -0,2	-1,1			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	2	-49,6 (30,8)	-71,4; -27,9	-49,6	-50,7 (11,6)	-73,5; -28,0	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	2	9,7 (1,6)	8,6; 10,8	9,7			
<b>Woche 96</b>							
Baseline (g GAG/g Kreatinin)	1	0,8 (- / -)	0,8; 0,8	0,8			
Postbaseline (g GAG/g Kreatinin)	1	0,6 (- / -)	0,6; 0,6	0,6			
Veränderung zur Baseline (g GAG/g Kreatinin)	1	-0,3 (- / -)	-0,3; -0,3	-0,3			
Prozentuale Veränderung zur Baseline (%)	1	-31,0 (- / -)	-31,0; -31,0	-31,0	-36,0 (2,1)	-40,1; -31,9	<0,0001
x-fache Zunahme über ULN	1	8,2 (- / -)	8,2; 8,2	8,2			

a: Patient 104-213 wurde vor Beginn der Studie UX003-CL203 bereits mittels einer eIND (*emergency investigational new drug*) mit Vestronidase alfa behandelt. Als Baseline wurde für ihn der Mittelwert aus allen uGAG-Messungen, die vor oder am ersten Tag der Behandlung mit Vestronidase alfa vor Beginn der Studie UX003-CL203 stattfanden, ermittelt.

b: Von Patient 119-214 wurde irrtümlicherweise keine Urinprobe für die uGAG-Messung gesammelt.

c: Patient 104-211 ließ die Behandlung mit Vestronidase alfa in Woche 12 aufgrund von Krankheit aus. Der uGAG-Wert für Woche 12 wurde durch den Wert der außerplanmäßigen Messung in Woche 14, in der der Patient keine Response zeigte, ersetzt.

d: Patient 104-212 hatte die Behandlung mit Vestronidase alfa in Woche 16 aufgrund einer chirurgischen Konsultation ausgelassen und zeigte zum darauffolgenden Beobachtungszeitpunkt Woche 18 keine Response.

Tabelle 4-147: Anzahl und Anteil der Responder (Patienten mit prozentualer Reduktion der uGAG-Ausscheidung DS relativ zur Baseline  $\geq 50$  %) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter uGAG-DS	n	Anzahl Responder	Anzahl Non-Responder	Anteil Responder (%)	Anteil Non-Responder (%)
Woche 4 <sup>a</sup>	8	7	1	87,5	12,5
Woche 8 <sup>a,b</sup>	7	6	1	85,7	14,3
Woche 12 <sup>a,c</sup>	8	5	3	62,5	37,5
Woche 18 <sup>a,d</sup>	8	5	3	62,5	37,5
Woche 24 <sup>a</sup>	7	5	2	71,4	28,6
Woche 30 <sup>a</sup>	7	7	0	100,0	0,0
Woche 36 <sup>a</sup>	6	5	1	83,3	16,7
Woche 42 <sup>a</sup>	6	5	1	83,3	16,7
Woche 48 <sup>e</sup>	5	2	3	40,0	60,0

a: Patient 104-213 wurde vor Beginn der Studie UX003-CL203 bereits mittels einer eIND (*emergency investigational new drug*) mit Vestronidase alfa behandelt. Als Baseline wurde für diesen Patienten der Mittelwert aus allen uGAG-Messungen, die vor oder am ersten Tag der Behandlung mit Vestronidase alfa vor Beginn der Studie UX003-CL203 stattfanden, ermittelt.

b: Von Patient 119-214 wurde irrtümlicherweise keine Urinprobe für die uGAG-Messung gesammelt.

c: Patient 104-211 ließ die Behandlung mit Vestronidase alfa in Woche 12 aufgrund von Krankheit aus. Der uGAG-Wert für Woche 12 wurde durch den Wert der außerplanmäßigen Messung in Woche 14, in der der Patient keine Antwort zeigte, ersetzt.

d: Patient 104-212 hatte die Behandlung mit Vestronidase alfa in Woche 16 aufgrund einer chirurgischen Konsultation ausgelassen und zeigte zum darauffolgenden Beobachtungszeitpunkt Woche 18 keine Response.

e: Bei zwei Patienten lag die prozentuale Reduktion der uGAG-Ausscheidung relativ zur Baseline nur wenig unterhalb des Responder-Kriteriums (Patient 104-211: -45,7 %, Patient 104-212: -43,2 %).

### Ergebnisbeschreibung

Die uGAG-Ausscheidung DS gemessen via LC-MS/MS war zum Beobachtungszeitpunkt Baseline im Vergleich zum Normgrenzwert um das 11- bis 47-fache erhöht ( $M = 26,9$ ,  $SD = \pm 12,4$ ,  $\min = 10,5$ ,  $\max = 46,6$ ). Wie in Tabelle 4-146 dargestellt, nahm die uGAG-Ausscheidung DS im Mittel nach Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa rapide ab und war über den gesamten Behandlungszeitraum bis zum Beobachtungszeitpunkt Woche 48 im Vergleich zur Baseline um mehr als 50 % herabgesetzt. Bereits zum Beobachtungszeitpunkt Woche 4 war die uGAG-Ausscheidung DS im Mittel prozentual im Vergleich zur Baseline signifikant reduziert (LS Mittelwert = -63,52 %,  $SE = 4,90$  %,  $p < 0.0001$ ). Eine signifikante

prozentuale Reduktion der uGAG-Ausscheidung relativ zur Baseline war auch zu allen weiteren Beobachtungszeitpunkten im Behandlungszeitraum bis Woche 48 zu verzeichnen (alle p-Werte < 0.0001, siehe auch Tabelle 4-146). Auch im Verlängerungszeitraum konnte in den Wochen 60, 84 und 96 eine signifikante prozentuale Reduktion der uGAG-Ausscheidung DS im Vergleich zur Baseline beobachtet werden (alle  $ps < 0.0001$ , siehe auch Tabelle 4-146). Somit ist der Effekt im Hinblick auf die Reduktion der GAGs DS im Urin über den gemessenen Zeitraum unter Vestronidase alfa Behandlung robust, da diese konstant während der Zeit reduziert sind. Für die Interpretation der Analysen zur prozentualen Reduktion der uGAG-Ausscheidung DS im Verlängerungszeitraum müssen jedoch die sehr kleinen Stichprobengrößen ( $1 \leq n \leq 3$ ) berücksichtigt werden, sodass Aussagen zur langfristigen Veränderung der uGAG-Ausscheidung DS im Vergleich zur Baseline zum aktuellen Zeitpunkt nur unter Vorbehalt möglich sind. Jedoch ist die Studie noch andauernd, sodass mit Daten zu späteren Messzeitpunkten und somit einer größeren Stichprobengröße gerechnet werden kann.

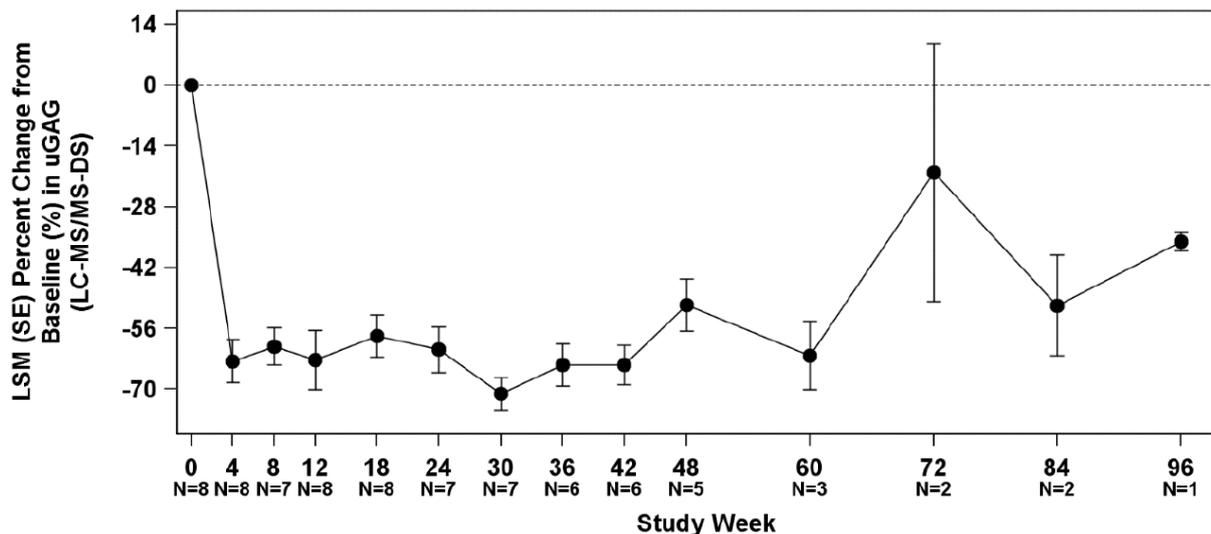


Abbildung 4-20: LS Mittelwerte und Standardfehler der prozentualen Reduktion der uGAG-Ausscheidung DS relativ zur Baseline (Woche 0) aus Studie UX003-CL203 im Behandlungszeitraum (Woche 4 bis Woche 48) und im Verlängerungszeitraum (Woche 60 bis Woche 96) gemessen via LC-MS/MS.

Im Behandlungszeitraum (bis Woche 48) waren die Mehrheit der Patienten bis zum Beobachtungszeitpunkt Woche 42 Responder (min = 62,5 %, max = 100,0 %) (siehe Tabelle 4-147). Bereits in Woche 4 des Behandlungszeitraums zeigten 87,5 % der Patienten relativ zur Baseline eine Reduktion der uGAG-Ausscheidung von 50 % oder mehr. Die vergleichsweise niedrigen Responder-Raten zu den Beobachtungszeitpunkten Woche 12 und Woche 18 von jeweils 62,5 % lassen sich evtl. auch darauf zurückführen, dass zu beiden Zeitpunkten jeweils ein Patient die letzte Behandlung mit Vestronidase alfa vor der jeweiligen Messung ausgelassen

hatte. So hatte Patient 104-211 die Behandlung in Woche 12 aufgrund von Krankheit ausgelassen. Daher wurde der uGAG-Wert DS für Woche 12 durch den Wert der außerplanmäßigen Messung in Woche 14 ersetzt, in der der Patient – vermutlich aufgrund der nicht erhaltenen vorangegangenen Dosis – keine Response zeigte. Patient 104-212 hatte die Behandlung mit Vestronidase alfa in Woche 16 aufgrund einer chirurgischen Konsultation ausgelassen, was evtl. zu der fehlenden Response zum darauffolgenden Beobachtungszeitpunkt in Woche 18 führte. Zum Ende des Behandlungszeitraums in Woche 48 war die Responder-Rate mit 40,0 % eher gering. Dabei ist anzumerken, dass bei zwei Patienten die prozentuale Reduktion der uGAG-Ausscheidung DS relativ zur Baseline in Woche 48 jeweils nur wenig unterhalb des Responder-Kriteriums lag (Patient 104-211: -45,7 %, Patient 104-212: -43,2 %). Aufgrund der kleinen Stichprobengröße für den Verlängerungszeitraum ( $1 \leq n \leq 3$ ) werden die Anzahl und die prozentualen Anteile von Respondern für die Wochen 60 bis 96 als wenig aufschlussreich eingeschätzt und hier nicht diskutiert.

Insgesamt wird die biologische Wirksamkeit von Vestronidase alfa aufgrund der stabilen signifikanten Reduktion der uGAG-Ausscheidung DS im Behandlungszeitraum und teilweise darüber hinaus sowie aufgrund der hohen Responder-Raten im Behandlungszeitraum als nachgewiesen angesehen.

### Ergebnisse der Studie UX003-CL201

Tabelle 4-148: Ergebnisse der prozentualen Veränderung bezogen zur Baseline an uGAG-DS-LC-MS/MS (%) der einzelnen Patienten aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter uGAG-DS	Anzahl der Messungen	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
<b>Initiale Behandlungsphase (2mg/kg)</b>				
Patient 111-201	9	-55,90 (12,617)	-58,40	-68,2; -32,8
Patient 111-202	9	-47,22 (15,251)	-51,34	-62,8; -9,4
Patient 111-203	9	-48,79 (12,847)	-50,53	-66,0; -45,6
<b>Dosisfindungsphase (1mg/kg)</b>				
Patient 111-201	4	-43,16 (10,733)	-40,29	-58,1; -34,0
Patient 111-202	4	-40,87 (5,590)	-42,26	-46,0; -33,0
Patient 111-203	4	-42,53(5,763)	-44,15	-47,0; -34,8
<b>Dosisfindungsphase (4mg/kg)</b>				
Patient 111-201	4	-69,69 (3,380)	-70,61	-72,6; -64,9
Patient 111-202	4	-52,56 (5,039)	-52,02	-58,3; -47,9
Patient 111-203	4	-63,03 (8,734)	-65,29	-69,9; -51,6
<b>Dosisfindungsphase (2mg/kg)</b>				
Patient 111-201	4	-55,85 (5,490)	-55,64	-62,5; -49,6
Patient 111-202	3	-38,55 (3,040)	-37,42	-42,0; -36,2
Patient 111-203	4	-59,36 (7,496)	-58,79	-69,0; -50,8
<b>Fortsetzungsphase (2mg/kg)</b>				
Patient 111-201	3	-29,49 (41,441)	-42,25	-60,7; 27,3
Patient 111-202	3	-47,56 (33,083)	-57,95	-77,0; 21,6
Patient 111-203	3	-66,81 (6,440)	-64,73	-74,6; -58,1
<b>Extensionsphase (4mg/kg)</b>				
Patient 111-201	4	-29,49 (41,441)	-42,25	-60,7; 27,3
Patient 111-202	7	-47,56 (33,083)	-57,95	-77,0; 21,6
Patient 111-203	6	-66,81 (6,440)	-64,73	-74,6; -58,1
<b>Kombinierte Dosis (2mg/kg)</b>				
Patient 111-201	16	-57,54 (10,289)	-59,51	-69,2; -32,8

Patient 111-202	15	-45,44 (12,963)	-47,38	-62,8; -9,4
Patient 111-203	16	-52,18 (11,184)	-55,57	-69,0; -24,0
<b>Kombinierte Dosis(4mg/kg)</b>				
Patient 111-201	8	-49,59 (34,679)	-62,82	-72,6; 27,3
Patient 111-202	11	-49,38 (25,897)	-56,87	-77,0; 21,6
Patient 111-203	10	-65,30 (7,230)	-64,73	-74,6; -51,6

Tabelle 4-149: Zusammenfassende prozentuale Veränderung bezogen zur Baseline an uGAG-DS-LC-MS/MS (%) aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

	Anzahl der Messungen	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
<b>Initiale Behandlungsphase (2mg/kg)</b>	27	-50,64 (13,644)	-54,23	-68,2; -9,4
<b>Dosisfindungsphase (1mg/kg)</b>	12	-42,18 (7,072)	-42,28	-58,1; -33,0
<b>Dosisfindungsphase (4mg/kg)</b>	12	-61,76 (9,224)	-62,86	-72,6; -47,9
<b>Dosisfindungsphase (2mg/kg)</b>	11	-52,40 (10,458)	-53,72	-69,0; -36,2
<b>Fortsetzungsphase (2mg/kg)</b>	9	-54,84 (10,585)	-56,53	-69,2; -36,0
<b>Extensionsphase (4mg/kg)</b>	17	-50,1 (30,969)	-60,73	-77,0; 27,3
<b>Kombinierte Dosis (2mg/kg)</b>	47	-51,85 (12,295)	-54,98	-69,2; -9,4
<b>Kombinierte Dosis (4mg/kg)</b>	29	-54,93 (24,811)	-60,82	-77,0; 27,3

### Ergebnisbeschreibung

Baseline-Erhebungen einzelner uGAGs, die mit der LC-MS/MS beurteilt wurden, waren für den DS-Wert 20- bis 27-mal höher als normal.

Nach der Behandlung mit Vestronidase alfa reduzierte sich der uGAG, dosisabhängig und anhaltend. Nach Behandlungsbeginn mit 2 mg/kg QOW (every other week, alle zwei Wochen) reduzierte sich uGAG DS bei allen Patienten. Während der Dosisfindungsphase wurden dosisabhängige Veränderungen des DS beobachtet. Bei einer Dosis von 1 mg/kg QOW reduzierte sich der DS im Mittelwert um 42,18 %, bei einer Dosis von 2 mg/kg QOW reduzierte sich der DS im Mittelwert um 52,4 % und bei einer Dosis von 4 mg/kg QOW reduzierte sich der DS im Mittelwert um 61,76 %.

Im Mittel reduzierte sich der uGAG DS um 54,84 % während des Fortsetzungszeitraums bei einer Dosis von 2 mg/kg QOW. Während der Langzeitverlängerung kam es zu einer anhaltenden Abnahme des uGAG. Lediglich bei Auslassen der Dosen kam es zu kurzzeitigen Erhöhungen für die Patienten 111-201 (in den Wochen 88, 90 und 92), 111-202 (in den Wochen 74, 96, 118, und 122) und 111-203 (in den Wochen 112 und 116). Im Wesentlichen konnte die DS-Ausscheidung im Urin durch die Gabe von Vestronidase alfa dauerhaft reduziert werden. Patient 111-201 zeigte eine Reduktion der DS-Ausscheidung um bis zu 72,6 %, Patient 111-202 um 77 % und Patient 111-203 um 74,6 % bei einer Dosis von 4 mg/kg QOW zu individuellen Zeitpunkten.

#### 4.3.2.3.3.2 Gehstrecke – 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 4-150: Operationalisierung der Gehstrecke

Studie	Operationalisierung
UX003-CL201	<p>Der 6MWT wurde bei jedem Patienten durchgeführt, solange dieser den Test gemäß dem Prüfarzt sicher ausführen konnte und kognitiv dazu in der Lage war, den Anweisungen zu folgen, um einen validen Test auszuführen. Ausschlusskriterien umfassen jene Patienten, die eine Herzfrequenz von über 120bpm, einen systolischen Blutdruck von über 180 mmHg bzw. einen diastolischen Blutdruck von über 100 mmHg aufwiesen.</p> <p>Für diejenigen Patienten, die für die Durchführung des Tests zu jung oder physisch nicht imstande waren, wurde bei der Screeninguntersuchung getestet, ob die Machbarkeit der Durchführung des 6MWT-Tests gegeben war. Sofern die Patienten den 6MWT-Test während des Screenings nicht zuverlässig oder sicher durchführen konnten, wurde der 6MWT bei nachfolgenden Visiten nicht durchgeführt. Somit wurde der Test während der Randomisierungsvisiten in Woche 0 (Baseline) durchgeführt sowie in den Wochen 6, 12, 22, 30 und 36 (oder bei vorzeitiger Beendigung der Studienteilnahme).</p> <p>Der Test wurde entsprechend der Richtlinie der „American Thoracic Society“ (ATS) vollzogen (38). Die Richtlinie gibt vor, dass der Test drinnen auf einem langen, schmalen, geraden und geschlossenen Korridor mit einer harten Oberfläche durchgeführt werden soll. Da einige Untersuchungszentren nicht über einen ausreichend langen Korridor verfügten, der eine Laufbahn von 30 Metern und zusätzlich genügend Platz zum Umkehren bot, umfasste die Laufbahn in der Studie UX003-CL201 20 Meter. Diese Laufbahn wurde auch in Studien verwendet, auf denen die Bestimmung des prozentualen Anteils der prognostizierten normalen Gehstrecke beruhte (31, 32). Standardanweisungen und motivierende Worte wurden dem Alter und der kognitiven Fähigkeit entsprechend angepasst. Modifikationen sollten aber minimal sein und nicht die Validität des Tests beeinflussen.</p> <p>Der Patient wurde aufgefordert, für eine Dauer von sechs Minuten eine vorgegebene Strecke von 20 Metern auf und ab zu gehen. Die Gesamtdistanz, die der Patient dabei innerhalb von sechs Minuten (6MWT) gegangen ist, wurde dokumentiert. Der Test wurde nur einmal pro Bewertung durchgeführt. Der Prozentsatz der vorhergesagten Normalstrecke, die auf der Grundlage veröffentlichter, normativer Daten beruht, wurde ebenfalls bestimmt (31) (32). Aus Sicherheitsgründen wurde die Sauerstoffsättigung mit einem Pulsoximeter vor und nach dem Test gemessen. Sofern die SpO<sub>2</sub> 90 % oder weniger entsprach, wurde der Test nicht durchgeführt. Zudem wurde ein Energieverbauchsindex nach dem Test berechnet, um die Herz-Kreislauf-Ausdauer zu bewerten (120).</p> <p>Patienten sollten während des Tests ihre üblichen Laufschuhe, Orthesen und/oder Gehhilfen benutzen, um so weit und sicher wie möglich laufen zu können. Einen Rollstuhl zu schieben oder das Gelände während des Tests zu nutzen, war nicht erlaubt.</p> <p>Änderungen beim Benutzen von Orthesen oder sonstiger Gehhilfen wurden nach dem Screeningbesuch nicht empfohlen. Übungsrunden waren bei Bedarf erlaubt.</p> <p>Vor und nach dem Test wurde eine subjektive Einschätzung der Belastung nach der Borg-RPE (<i>rating of perceived exertion</i>) Skala bei allen Patienten mit Kurzatmigkeit und Fatigue abgefragt, die diese Konzepte und Berichtsanweisungen verstanden haben. Symptome, die von den Patienten während des Tests berichtet wurden, wurden nach dem Test dokumentiert.</p> <p>Ausschnitte des Tests wurden auf Video aufgezeichnet, um die Testadministration zu überwachen und die Funktionsänderungen zu bewerten. Dabei wurde das Gesicht der Patienten im Video unscharf gemacht, um die Anonymität zu gewährleisten.</p>

Neben der Messung der totalen Distanz, die innerhalb von sechs Minuten zurückgelegt wurde, wurde der prozentuale Anteil der prognostizierten normalen Gehstrecke, die auf veröffentlichten normativen Daten basiert, berechnet (31, 32).

Um dies zu berechnen, wurden folgende Formeln verwendet:

Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung <20 Jahre alt sind.

$$\text{Für Männer: } X_i = \frac{X_{oi}}{196,72 + (39,81 * \text{Alter}) - (1,36 * \text{Alter}^2) + (132,28 * \text{Größe})} * 100$$

$$\text{Für Frauen: } X_i = \frac{X_{oi}}{188,61 + (51,50 * \text{Alter}) - (1,86 * \text{Alter}^2) + (86,10 * \text{Größe})} * 100$$

Wobei:

$X_i$  = Prozentualer Anteil zum Zeitpunkt i für Patient X

$X_{oi}$  = Das Ergebnis zum Zeitpunkt i von Patient X

Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung  $\geq 20$  Jahre alt sind:

$$X_i = \frac{X_{oi}}{868,8 - (2,99 * \text{Alter}) + (74,7 * \text{Geschlecht})} * 100$$

Wobei:

$X_i$  = prozentualer Anteil zum Zeitpunkt i für Patient X,

$X_{oi}$  = das Ergebnis zu Zeitpunkt i von Patient X,

für weibliche Patienten Geschlecht = 1, für männliche Patienten Geschlecht = 0.

Die Gleichung zur Berechnung des prozentualen Anteils, die zum Zeitpunkt der Randomisierung angewendet wurde, wurde für den jeweiligen Patienten während der gesamten Studie genutzt.

Neben dem 6MWT zur Quantifizierung der Ausdauer und der Fähigkeit zur Koordination wurde der 3MSCT durchgeführt. Falls möglich, wurden beide Tests an unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Falls diese jedoch am selben Tag durchgeführt wurden, wurde der 6MWT vor dem 3MSCT durchgeführt, wobei der Puls zwischen den Tests wieder dem Ausgangswert entsprechen musste.

Die Ergebnisse des 6MWTs wurden für jeden Patienten einzeln deskriptiv dargestellt

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei der Studie UX003-CL201 um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt, die ein hohes Risiko für Verzerrung birgt, ist für den Endpunkt Gehstrecke mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für Verzerrung zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, denn die Studienprotokolle erlaubten den Ausschluss von Patienten vom Endpunkt, wenn diese körperlich oder kognitiv nicht in der Lage waren, den Test durchzuführen. Diese Entscheidung wurde vom behandelnden Arzt getroffen. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den 6MWT aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter 6MWT	Dosis	Gegangene Zeit (MM:SS)	Gehhilfen	Distanz (m) in 6 min	Anteil (%) / Veränderung zur Baseline (m)	Anteil (%) zu normativen Daten	Veränderung zu normativen Daten (in %)
<b>Patienten 111-201</b>							
Screening		04:10	Nein	120		23,6	
Baseline		03:10	Nein	120	0,0/0	23,5	0,0
Woche 6	2mg/kg	03:00	Nein	120	0,0/0		
Woche 12	2mg/kg	06:00	Nein	237	97,5/117	45,7	22,2
Woche 22	1mg/kg	06:00	Nein	164	36,7/44	31,3	7,8
Woche 30	4mg/kg	06:00	Nein	132	10,0/12	24,9	1,4
Woche 36	2mg/kg	06:00	Nein	120	0,0/0	22,6	-0,9
Woche 72	2mg/kg	01:06	Nein	48	-60,0/-72	8,7	-14,8
<b>Patient 111-202</b>							
Screening		06:00	Nein	367		59,8	
Baseline		06:00	Nein	391	0,0/0	63,6	0,0
Woche 6	2mg/kg	06:00	Nein	392	0,3/1		
Woche 12	2mg/kg	06:00	Nein	360	-7,9/-31	58,1	-5,4
Woche 22	1mg/kg	06:00	Nein	342	-12,5/-49	54,9	-8,6
Woche 30	4mg/kg	06:00	Nein	360	-7,9/-31	57,5	-6,1
Woche 36	2mg/kg	06:00	Nein	346	-11,5/-45	55,0	-8,6
Woche 48	2mg/kg	06:00	Nein	296	-24,3/-95	46,7	-16,9
Woche 60	2mg/kg	06:00	Nein	342	-12,5/-49	53,6	-9,9
Woche 72	2mg/kg	06:00	Nein	377	-3,6/-14	58,9	-4,7
Woche 84	4mg/kg	03:40	Nein	120	-69,3/-271	18,6	-44,9
Woche 96	4mg/kg	06:00	Nein	300	-23,3/-91	46,4	-17,2
Woche 120	4mg/kg	06:00	Nein	410	4,9/19	62,8	-0,8
<b>Patient 111-203</b>							
Screening		06:00	Nein	285	0,0/0	35,9	0,0
Baseline							
Woche 6	2mg/kg	06:00	Nein	332	16,5/47	41,8	5,9
Woche 12	2mg/kg	06:00	Nein	224	-21,4/-61	28,2	-7,7
Woche 22	1mg/kg	06:00	Nein	150	-47,4/-135	18,9	-17,0
Woche 30	4mg/kg	06:00	Nein	241	-15,4/-44	30,4	-5,5
Woche 36	2mg/kg	06:00	Nein	158	-44,6/-127	20,0	-15,9
Woche 84	4mg/kg	06:00	Nein	278	-2,5/-7	35,2	-0,7
Woche 96	4mg/kg	06:00	Nein	336	17,9/51	42,6	6,7
Woche 120	4mg/kg	06:00	Nein	390	36,8/105	49,6	13,7

### Ergebnisbeschreibung

Bei der Baseline-Untersuchung schafften es die Patienten 111-202 und 111-203 die Gehstrecke über sechs Minuten zu gehen. Patient 111-201 ging während des Screening-Besuchs 4 Minuten und 10 Sekunden und bei der Baseline-Untersuchung 3 Minuten und 10 Sekunden. Nach der Baseline-Untersuchung erzielten alle drei Patienten variable Ergebnisse, was die Gesamtinterpretation des Behandlungseffekts erschwert.

Bei der Baseline-Untersuchung legte der Patient 111-201 120 m zurück, konnte aber keine vollen 6 Minuten laufen. Er zeigte eine Verbesserung von 117 m ab der 12. Woche, als er die vollen 6 Minuten laufen konnte (237 m; entspricht einem Anteil von 45,7 % der prognostizierten Normalstrecke). Nach der 12. Woche variierten die Ergebnisse, unter anderem bedingt durch mehrere versäumte Visiten. Dieser Patient konnte aufgrund einer Rückenmarksverletzung, die auf eine vermeintliche traumatische Intubation während einer Hernienoperation zurückzuführen ist, nicht mehr gehen.

Patient 111-202 ging bei der Baseline-Untersuchung 391 m (entspricht einem Anteil von 63,6 % der prognostizierten Normalstrecke, basierend auf Alter, Geschlecht und Körpergröße) und zeigte keine nennenswerten Veränderungen der 6MWT-Distanz während der gesamten Studie.

Patient 111-203 erreichte bei der Baseline-Untersuchung 285 m (35,9 % der prognostizierten Normalstrecke, basierend auf Alter und Geschlecht). Zwischen Woche 6 und 96 wurden variable Ergebnisse verzeichnet, die durch Hüftoperationen beeinflusst worden seien könnten. In Woche 120 wurde eine Verbesserung von 105 m gegenüber der Baseline berichtet (390 m; 49,6 % der prognostizierten Normalstrecke), die wahrscheinlich auf eine erfolgreiche Hüftoperation zurückzuführen war.

#### 4.3.2.3.3.3 Treppensteigen – 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 4-152: Operationalisierung des Treppensteigens

Studie	Operationalisierung
UX003-CL201	<p>Der Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) (113) bewertet die Ausdauer und Fähigkeit der Koordination, der MPS VII-Patienten beim Treppensteigen (93). In dem Verlauf der Behandlung wurden die Ergebnisse des 3MSCT mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen. Zwar handelt es sich bei dem 3MSCT um einen nicht standardisierten Test, doch wurde dieser Test bereits in klinischen Studien anderer MPS Formen verwendet, um die Wirksamkeit der Enzyersatztherapien zu untersuchen (94).</p> <p>Patienten, die nicht in der Lage waren Treppen zu steigen, ließen den Test aus. Zunächst wurde während des Screenings getestet, welche Patienten zu jung oder physisch nicht in der Lage waren Treppen zu steigen. Sofern die Patienten den Test während des Screenings nicht zuverlässig oder sicher durchführen konnten, wurde der Test bei nachfolgenden Studienbesuchen nicht durchgeführt. Der 3MSCT wurde bei passenden Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline) und in den Wochen 6, 12, 22, 30 und 36 (bei vorzeitiger Beendigung) durchgeführt.</p> <p>Der Test wurde einmal pro indiziertem Besuch von einem lizenzierten Physiotherapeuten einer Treppe mit mehreren Stufen und einem stabilen Geländer. Orthesen und sonstige Gehhilfen waren während des Tests erlaubt, ebenso durfte das Geländer jederzeit genutzt werden. Des Weiteren durften die Patienten jederzeit stehen bleiben, um sich auszuruhen. Abgebrochen wurde der Test, sobald sich ein Patient hinsetzen musste, um sich auszuruhen. Die Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurde sowohl vor als auch nach dem Test mit Hilfe eines Pulsoximeters gemessen. Sofern die SpO<sub>2</sub> bei ≤ 90 % lag, wurde der Test nicht durchgeführt.</p> <p>Der Patient wurde instruiert so viele Stufen wie möglich innerhalb des dreiminütigen Zeitraums zu laufen. Der Patient wurde darum gebeten, am Fuß und in der Mitte der Treppe zu stehen und auf Befehl die Treppe hinaufzugehen. Die Anzahl der Stufen, die während der drei Minuten</p>

erklommen wurden, wurden dokumentiert. Ausschnitte des Tests wurden per Video aufgenommen, um die Testadministration und qualitative Funktionsänderungen bewerten zu können. Die Anonymität des Patienten wurde sichergestellt.

Falls es nicht möglich war, den 6MWT und den 3MSCT an unterschiedlichen Tagen durchzuführen, sollte der 6MWT vor dem 3MSCT stattfinden, wobei der Ruhepuls des Patienten zwischen den Bewertungen wieder dem Ausgangswert entsprechen musste.

Die Ergebnisse des 3MSCTs wurden für jeden Patienten einzeln deskriptiv dargestellt.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei der Studie UX003-CL201 um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht, ist für den Endpunkt Treppensteigen mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, denn die Studienprotokolle erlaubten den Ausschluss von Patienten vom Endpunkt, wenn diese körperlich oder kognitiv nicht in der Lage waren, den Test durchzuführen. Diese Entscheidung wurde vom behandelnden Arzt getroffen. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter 3MSCT	Dosis	Zeit Treppensteigen (MM:SS)	Gehhilfen	Anzahl gegangener Stufen	Veränderung zur Baseline (m)
<b>Patient 111-201</b>					
Screening		03:00	Nein	105	
Baseline		03:00	Nein	127	0
Woche 6	2mg/kg	03:00	Nein	122	-5
Woche 12	2mg/kg	03:00	Nein	111	-16
Woche 22	1mg/kg	03:00	Nein	105	-22
Woche 30	4mg/kg	03:00	Nein	133	6
Woche 36	2mg/kg	03:00	Nein	106	-21
<b>Patient 111-202</b>					
Screening		03:00	Nein	159	
Baseline		03:00	Nein	160	0
Woche 6	2mg/kg	02:30	Nein	130	-30
Woche 12	2mg/kg	03:00	Nein	155	-5
Woche 22	1mg/kg	03:00	Nein	130	-30

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

Woche 30	4mg/kg	03:00	Nein	108	-52
Woche 36	2mg/kg	03:00	Nein	173	13
Woche 48	2mg/kg	03:00	Nein	146	-14
Woche 60	2mg/kg	02:30	Nein	75	-85
Woche 72	2mg/kg	03:00	Nein	77	-83
Woche 84	4mg/kg	03:00	Nein	117	-43
<b>Patient 111-203</b>					
Screening		03:00	Nein	151	0
Baseline		03:00	Nein		
Woche 6	2mg/kg	02:30	Nein	148	-3
Woche 12	2mg/kg	03:00	Nein	149	-2
Woche 22	1mg/kg	03:00	Nein	138	-13
Woche 30	4mg/kg	03:00	Nein	131	-20
Woche 84	4mg/kg	03:00	Nein	119	-32
Woche 96	4mg/kg	03:00	Nein	135	-16
Woche 120	4mg/kg	03:00	Nein	176	25

### Ergebnisbeschreibung

Die Anzahl der Treppen, die in drei Minuten erklommen wurden, wurde für alle drei Probanden im Vergleich zur Baseline erhoben. Für die Patienten 111-201 und 111-202 waren die Ergebnisse variabel. Außerdem wurden mehrere Untersuchungen verpasst. Der Patient 111-203 erklomm zur Baseline 151 Stufen und verbesserte sich in Woche 120 auf 176 Stufen (eine Zunahme von 25 Stufen). Diese Verbesserung könnte auf verminderte Hüftschmerzen nach einer erfolgreichen Hüftoperation und eine größere Ausdauer-/Bewegungstoleranz zurückzuführen sein. Dies kann zu einer verbesserten Sauerstoffsättigung und niedrigeren Herzfrequenz in Woche 120 geführt haben und kann die Verbesserung im Vergleich zur Baseline erklären.

#### **4.3.2.3.3.4 Schultergelenksbeweglichkeit – 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 4-154: Operationalisierung der Schultergelenksbeweglichkeit über die Veränderung der Schultergelenksflexion mittels Goniometrie

Studie	Operationalisierung
UX003-CL201	<p>Die passive Schultergelenksbeweglichkeit wurde in der vorliegenden Studie mittels Goniometrie gemessen, die eine standardisierte und weit verbreitete Methode ist, um die Beweglichkeit der Gelenke zu untersuchen und bereits in klinischen Studien anderer MPS Formen verwendet wurden (19-21).</p> <p>Bevor eine Messung stattfindet, wurde der passive Bewegungsraum (PROM, <i>passive range of motion</i>) der Schultergelenksflexion und -extension jeder Seite bestimmt, um so eventuelle Beschwerden oder Schmerzen zu identifizieren. Die anatomische Normalstellung des Schultergelenks stellt die Null-Grad-Stellung und Startposition der Schultergelenksflexion – und extension dar. Die maximale passive Flexion und Extension des Schultergelenk wurde bilateral mittels Goniometer gemessen und der Mittelwert von drei Messungen wurde verwendet. Folgende Reihenfolge wurde bei der Messung beachtet: rechte Schultergelenksflexion, linke</p>

Schultergelenksflexion, rechte Schultergelenksexension, linke Schultergelenksexension. Der Patient lag für die Messung mit der Wirbelsäule flach auf dem Rücken, die Beine waren angewinkelt. Das Schultergelenk wurde passiv gebeugt bis ein initialer Widerstand gefühlt werden konnte. Die passive Schultergelenksflexion und -extension wurde jeweils für die linke und rechte Seite in Grad gemessen und diese Werte wurden anschließend gegen einen bekannten normalen Standardwert, der dem Alter angepasst war, verglichen. Im Verlauf der Behandlung wurde die maximale passive Flexion und Extension des Schultergelenks mit dem Ausgangswert vor Beginn der Behandlung verglichen.

Die Messung der Schultergelenksbeweglichkeit wurde an folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt: An dem Randomisierungsbesuch in Woche 0 (Baseline) sowie, soweit verfügbar, in den Wochen 6, 12, 22, 30 und 36 (oder bei einer vorzeitigen Beendigung) sowie an Beobachtungszeiträumen der Fortsetzungsphase durchgeführt. Im Verlauf der Behandlung wurden die Ergebnisse der Messung mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen und deskriptiv für jeden Patienten einzeln dargestellt.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei der Studie UX003-CL201 um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht, ist für den Endpunkt Schultergelenksbeweglichkeit mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, denn die Studienprotokolle erlaubten den Ausschluss von Patienten vom Endpunkt, wenn diese körperlich oder kognitiv nicht in der Lage waren, den Test durchzuführen. Diese Entscheidung wurde vom behandelnden Arzt getroffen. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-155: Ergebnisse für die Veränderung der Schulterflexion mittels Goniometrie aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter Schultergelenk sbeweglichkeit	Dosis	Beobachtete Veränderung zur Baseline			
		Rechte Schultergelenks		Linke Schultergelenks	
		Flexion	Extension	Flexion	Extension
<b>Patient 111-201</b>					
Screening		126	72	125	73
Baseline		118	85	134	60
Woche 6	2mg/kg	180/62	73/-12	180/46	78/18
Ungeplante Visite	1mg/kg	170/52	77/-8	170/36	75/15
Woche 22	1mg/kg	180/62	81/-4	180/46	75/15
Woche 30	1mg/kg	165/47	78/-7	180/46	82/22

Woche 36	4mg/kg	178/60	85/0	180/46	83/23
Woche 48	2mg/kg	180/62	80/-5	176/42	80/20
Woche 60	2mg/kg	170/52	95/10	175/41	95/35
Woche 72	2mg/kg	173/55	80/-5	180/46	85/25
<b>Patient 111-202</b>					
Screening		180	74	180	88
Baseline		180	88	180	89
Woche 6	2mg/kg	180/0	85/-3	180/0	84/-5
Woche 12	2mg/kg	180/0	81/-7	180/0	81/-8
Woche 22	1mg/kg	179/-1	85/-3	175/-5	85/-4
Woche 30	4mg/kg	175/-5	75/-13	175/-5	75/-14
Woche 36	2mg/kg	180/0	78/-10	180/0	81/-8
Woche 48	2mg/kg	180/0	95/7	182/2	97/8
Woche 72	2mg/kg	176/-4	87/-1	178/-2	87/-2
Woche 84	4mg/kg	179/-1	82/-6	179/-1	82/-7
Woche 96	4mg/kg	180/0	89/1	180/0	88/-1
Woche 120	4mg/kg	178/-2	76/-12	180/0	82/-7

### Ergebnisbeschreibung

Der maximale Bewegungsumfang des Schultergelenks (ROM) wurde in der Einheit Grad mit einem Goniometer für das rechte und linke Schultergelenk beurteilt. Der Patient 111-202 hatte zur Baseline auf Basis normativer Werte für Kinder eine unbeeinträchtigte Schultergelenks-ROM (121). Die Schultergelenksbeweglichkeit konnte während der Gesamtdauer der Studie erhalten werden. Patient 111-201 hatte eine gestörte Flexion in dem rechten und linken Schultergelenk zur Baseline (118 bzw. 134 Grad). Der Schultergelenks-Flexions-ROM verbesserte sich bei der ersten Untersuchung nach der Behandlung auf 180 Grad (+62 Grad in dem rechten Schultergelenk und +46 Grad in dem linken Schultergelenk). Eine Verbesserung konnte während der gesamten Studie mit maximal von 15 Grad Abweichung von 180 Grad erhalten werden. Dieser Wert entspricht dem Normalbereich für Kinder, was auf das Wiederherstellen der normalen Schultergelenksflexion hinweist (121). Patient 111-203 hatte eine sehr geringe Einschränkung im Schultergelenksbewegungsbereich (Flexionswerte von etwa 160 Grad bilateral), zeigte jedoch ebenfalls eine Verbesserung auf etwa 175 Grad (+15 Grad) in Woche 120. Ebenso war die Schultergelenksstreckung im Wesentlichen normal für das Alter zur Baseline (ungefähr 60 Grad), jedoch konnten auch hier positive Ergebnisse in der Nachbehandlungserweiterung erreicht werden. So entsprach die Schultergelenksstreckung nach der Behandlung mit Vestronidase alfa ungefähr 86 Grad, was einer Zunahme von 26 Grad im Vergleich zur Baseline entspricht.

#### **4.3.2.3.3.5 Respiratorische Funktion– 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 4-156: Operationalisierung der respiratorischen Funktion – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
--------	---------------------

UX003-CL201	<p>Die Vitalkapazität der Lunge wurde mittels Spirometrie gemessen und bereits in klinischen Studien anderer MPS Formen untersucht (19, 57) (21).</p> <p>Die maximale willkürliche Ventilation („Maximum ventilatory ventilation“ – MVV) sowie die forcierte expiratorische Vitalkapazität („Forced vital capacity“ – FVC) wurden als Parameter für die Lungenfunktionskapazität gewählt und unter Berücksichtigung der ATS und „European Respiratory Society“ (ERS) Richtlinie gemessen (56).</p> <p>Ein Lungenfunktionstest mittels Spirometrie wurde bei Patienten, die auf eine invasive Beatmung angewiesen waren oder die sich einer Tachymetrie unterzogen hatten, nicht angewendet.</p> <p><b>MVV</b> ist das maximale Volumen, das ein Patient in einem vorgegebenen Zeitraum unter maximaler, wiederholter respiratorischer Anstrengung ausatmen kann und wird als Korrelat maximaler Atmung unter Belastung angesehen. Das in einer Sekunde ausgeatmete Volumen stellt das absolute forcierte expirierte Volumen der ersten Sekunde dar (FEV<sub>1</sub>). Als <b>FVC</b> wird das maximal expirierte Volumen bezeichnet.</p> <p>Im Verlauf der Behandlung wurden die Messwerte des respiratorischen Funktionstests mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen. Der Lungenfunktionstest wurde zur Randomisierungsvisite (Woche 0) sowie in den Wochen 6, 12, 22, 30 und 36 (oder vorzeitige Beendigung) und während der Beobachtungszeiträume der Fortsetzungsphase durchgeführt.</p> <p>Im Anschluss an den Test wurde der erreichte prozentuale Anteil anhand von normativen Daten berechnet (27-29).</p> <p>Die Ergebnisse des Endpunktes wurden für jeden Patienten einzeln deskriptiv dargestellt.</p>
-------------	--

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei der Studie UX003-CL201 um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt, die mit einem hohen Verzerrungsrisiko einhergeht, ist für den Endpunkt respiratorische Funktion mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, denn die Studienprotokolle erlaubten den Ausschluss von Patienten vom Endpunkt, wenn diese körperlich oder kognitiv nicht in der Lage waren, den Test durchzuführen. Diese Entscheidung wurde vom behandelnden Arzt getroffen. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-157: Ergebnisse für die respiratorische Funktion mittels MVV und FVC aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter Lungen- funktion	Dosis	FVC(L) /FVC % vorher- gesagt	Veränderung zur Baseline FVC(L)/FVC vorher- gesagt	FEV1(L) / FEV1 % vorher- gesagt	Verände- -rung zur Baseline FEV1(L) /FEV1% vorher- gesagt	FEV1/ FVC	MVV (L/min)	Verän- derung zur Baseline MVV (L/m)
<b>Patient 111-203</b>								
Screening		1,9/68		2,3/63		0,8	77,1	
Baseline		Siehe Screening, keine separate Messung						
Woche 6	2mg/ kg	3,0/72	0,1/4	2,1/58	-0,2/-5	0,7	87,1	10,0
Woche 12	2mg/ kg	3,0/70	0,1/2	2,0/57	-0,2/-6	0,7	85,7	8,6
Woche 22	1mg/ kg	2,8/65	-0,1/-3	2,1/58	0,2/-5	0,7	86,9	9,8
Woche 30	4mg/ kg	3,3/77	0,4/9	2,3/64	0,1/1	0,7	88,6	11,5
Woche 36	2mg/ kg	3,2/76	0,3/8	2,2/62	-0,0/-1	0,7	84,1	7,0
Woche 48	2mg/ kg	3,2/76	0,3/8	2,5/65	0,1/2	0,7	96,4	19,3
Woche 60	2mg/ kg	3,9/91	0,9/23	2,9/80	0,6/17	0,7	102,8	25,7
Woche 72	2mg/ kg					0,8	101,5	24,4
Woche 84	4mg/ kg	3,3/77	0,4/9	2,2/61	-0,1/-2	0,7	94,2	17,0
Woche 96	4mg/ kg	3,5/83	0,6/15	2,5/70	0,3/7	0,7	102,9	25,8
Woche 120	4mg/ kg	3,5/82	0,6/14	2,5/71	0,3/8	0,7	104,5	27,3

### Ergebnisbeschreibung

Zu den Lungenfunktionstestvariablen gehörten FVC, FEV1 und MVV. Der Prozentsatz der normalen Spirometriewerte wurde nach der Untersuchung unter Verwendung veröffentlichter normativer Daten berechnet (27-29). Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und während der gesamten Studie konnte nur ein Patient (111-203) die Lungenfunktionstests durchführen. Die anderen beiden Patienten waren aufgrund ihres jungen Alters und ihrer kognitiven Beeinträchtigung nicht in der Lage, den Testanweisungen zu folgen. Patient 111-203 zeigte eine verbesserte Lungenfunktion nach der Behandlung mit Vestronidase alfa mit einer Zunahme von 20,7 % des FVC-Wertes und einer Zunahme von 36 % des MVV-Wertes von der Baseline bis zur Woche 120. Es gab keine nennenswerte Änderung des FEV-Wertes. Durch die Verbesserung der respiratorischen Funktion ergeben sich klinisch bedeutsame Veränderungen in der Atmung und Ausdauer, die sich beispielsweise durch verbesserte Ergebnisse des 3MSCT (25 weitere Stufen) mit höherer Sauerstoffsättigung und niedrigerer Herzfrequenz in Woche 120 im Vergleich zur Baseline zeigen.

#### 4.3.2.3.3.6 Wachstum – 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 4-158: Operationalisierung des Wachstums – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX003-CL203	<p>Eines der häufigsten phänotypischen Charakteristika von MPS VII Patienten ist Minderwuchs und ein Makrocephalus (2).</p> <p>Das Wachstum der Patienten in der Studie UX003-CL203 wurde bestimmt, um die Wachstumsgeschwindigkeiten vor und nach der Behandlung mit Vestronidase alfa zu vergleichen und um Vergleiche mit normativen Daten von Stichproben gleichen Alters und Geschlechts vorzunehmen. Dafür wurden Körpergröße, Kopfumfang und Gewicht als anthropometrische Maße erhoben.</p> <p>Bei Kindern bis zu einem Alter von 24 Monaten wurden die Körpergröße im Liegen mithilfe einer Messmatte gemessen. Zur Messung der Körpergröße im Liegen wurde zunächst ein sauberes Tuch auf die Messmatte gelegt und Schuhe, Orthesen und einengende und/oder schwere Kleidung wurden entfernt. Anschließend wurde der Patient mit der Hilfe eines Assistenten oder eines Elternteils/Pflegenden/Betreuers des Patienten flach auf den Rücken auf die Messmatte gelegt, sodass Gesäß und Schultern Kontakt mit der Matte hatten. Der Assistent sollte direkt hinter der Kopfplatte stehen, um den Kopf des Patienten vorsichtig zu positionieren und gegen die Kopfplatte zu halten. Dabei sollten die Augen des Patienten nach oben ausgerichtet sein, mit Blickrichtung und Frankfurter Horizontale senkrecht zur Messmatte. Der Kopf des Patienten sollte Kontakt mit der Kopfplatte haben. Der Assistent hielt den Kopf des Patienten in der richtigen Position während der Untersuchende Rumpf und Beine des Patienten ausrichtete und vorsichtig beide Beine so weit wie möglich streckte, mit einer Hand auf den Knien des Patienten, um die Streckung beizubehalten. Nun wurde die Fußplatte verschoben, bis sie Kontakt mit den Fersen des Patienten hatte. Dabei zeigten die Zehen des Patienten nach oben und sollten gestreckt sein. Anschließend wurde die Körperlänge in Zentimetern bis auf eine Dezimalstelle dokumentiert.</p> <p>Bei Kindern ab einem Alter von 24 Monaten wurde die Körpergröße im Stehen mithilfe eines an der Wand befestigten Stadiometers gemessen. Dazu wurden zunächst Schuhe, Orthesen und einengende und/oder schwere Kleidung abgelegt. Anschließend wurde der Patient so positioniert, dass die Füße je nach Hüftstand oder Deformität der Beine so weit wie möglich zusammen waren. Die Fersen sollten, wenn möglich, den Boden berühren und auf Höhe der Hüften stehen. Die Position des Patienten wurde so adjustiert, dass flexible Veränderungen der Position minimiert wurden. Der Kopf wurde in eine neutrale Position gebracht, sodass die Frankfurter Horizontale parallel zum Boden ausgerichtet war. Nun wurde der Patient aufgefordert, so „groß wie möglich“ zu stehen und der Arm des Stadiometers wurde so weit nach unten bewegt, bis er den Kopf des Patienten berührte. Es wurde sichergestellt, dass die Augen des Untersuchenden auf der Höhe waren, auf der die Körpergröße abgelesen wurde. Die gemessene Körpergröße wurde dann in Zentimetern bis auf eine Dezimalstelle dokumentiert. Für alle Patienten sollte dasselbe Stadiometer verwendet werden.</p> <p>Konnte ein Kind in diesem Alter noch nicht sicher stehen, wurde bis zu einem maximalen Alter von 36 Monaten die Körpergröße im Liegen bestimmt, bis das Kind in der Lage war, sicher zu stehen. Konnte ein Kind im Alter von 36 Monaten noch nicht sicher stehen, wurde die Körpergröße im Sitzen bestimmt, bis das Kind sicher stehen konnte. Für diese Messung wurde eine kleine, stabile Bank mittig vor ein Stadiometer gestellt und die Höhe der Bank wurde dokumentiert. Für alle Patienten sollte dieselbe Bank verwendet werden. Der Patient wurde so auf der Bank positioniert, dass Schultern und Gesäß Kontakt mit dem Stadiometer hatten. Die Oberschenkel waren parallel zum Boden mit Unterstützung der Füße. Bei Bedarf wurde eine kleine Fußbank zu Hilfe genommen. Die Position des Patienten wurde so adjustiert, dass flexible Veränderungen der Position minimiert wurden. Der Kopf wurde so positioniert, sodass die Frankfurter Horizontale parallel zum Boden ausgerichtet war. Nun wurde die Höhe im Sitzen in</p>

Zentimetern bis auf eine Dezimalstelle notiert und die Höhe der Sitzbank von der Höhe im Sitzen subtrahiert, um die eigentliche Sitzgröße zu ermitteln. Diese wurde in Zentimetern bis auf eine Dezimalstelle dokumentiert.

Der Kopfumfang wurde bei allen Kindern bis zu einem Alter von 36 Monaten mithilfe eines flexiblen, nicht dehnbaren Maßbandes gemessen. Dafür wurde der Kopf des Patienten in eine angenehme Position im Sitzen oder auf dem Schoß eines Elternteils/Pflegenden/Betreuers gebracht. Der Kopfumfang wurde dann über die ausgeprägteste Stelle am Hinterkopf und genau über den Augenbrauen gemessen. Der Untersuchende positionierte und hielt das Maßband vorsichtig eng am Kopf des Patienten. Dabei sollte das Maßband über den Ohren und senkrecht zur langen Achse des Gesichts positioniert sein. Der Kopfumfang wurde in Zentimetern bis auf eine Dezimalstelle dokumentiert.

Das Körpergewicht wurde je nach Alter und motorischen Fähigkeiten des Kindes in Rückenlage, sitzend oder stehend mithilfe einer medizinischen Digital- oder Balkenwaage bestimmt. Die Waage wurde auf einem harten, flachen Untergrund platziert und auf „0“ tariert. Die Kleidung des Patienten wurde bis auf eine Schicht Unterbekleidung und einen trockenen Windel ausgezogen. Sehr junge Kinder wurden in die Mitte der Waage gelegt. Ältere Kleinkinder konnten in der Mitte der Waage sitzen. Das Körpergewicht wurde in Kilogramm bis auf eine Dezimalstelle dokumentiert.

Die anthropometrischen Maße wurden vom Beobachtungszeitpunkt Baseline beginnend in Intervallen von zwölf Wochen gemessen. Als Baseline wurde die letzte verfügbare Messung vor der ersten Behandlung mit Vestronidase alfa definiert. Für Patient 104-213, der bereits vor Beginn der Studie UX003-CL203 mittels einer eIND (*emergency investigational new drug*) mit Vestronidase alfa behandelt worden war, wurde die letzte verfügbare Messung vor dem Beginn der initialen Behandlung mit Vestronidase alfa als Baseline definiert.

Die Körpergröße und der Kopfumfang wurden unter Verwendung normativer Daten für Kinder gleichen Alters und Geschlechts (CDC, 2000) normalisiert (z-Werte) und die Perzentile wurden bestimmt (81). Normwerte für den Kopfumfang lagen jedoch nur für Patienten bis zu einem Alter von 36 Monaten vor.

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Körpergröße (in cm oder z-Wert, stehend gemessen) wurde für jeden Patienten mithilfe eines linearen Regressionsmodells für ausgewählte Messungen vor Beginn der Behandlung (z.B. innerhalb der letzten zwei Jahren vor dem Beobachtungszeitpunkt Baseline) und für die Daten während der Behandlung bestimmt:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 X_t + \varepsilon_i$$

Dabei ist  $Y_t$  die Körpergröße (in cm oder z-Wert) zum Zeitpunkt  $t$ ;  $X_t$  ist der Zeitpunkt, zu dem die Körpergröße gemessen wurden;  $\beta_0$  ist der Achsenabschnitt (*intercept*);  $\beta_1$  ist die Steigung des Regressionsmodells (entspricht der Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr);  $\varepsilon_i$  ist der Zufallsfehler.

Die im Liegen gemessene Körpergröße wurde nach Empfehlung des CDC durch Subtraktion von 0,8 cm in die stehende Körpergröße konvertiert. Wenn die Art der Messung nicht dokumentiert war, wurde die Messung bei Patienten, die jünger als 2 Jahre alt waren, als im Liegen angenommen.

UX003-CL201 Ein ausgeprägter Minderwuchs ist, neben weiteren MPS-Störungen, ein charakteristisches krankheitsbezogenes Symptom von MPS VII-Patienten. Das Wachstum der Patienten wurde in der Studie UX003-CL201 an der Körpergröße (stehend oder, wenn nicht möglich, sitzend) und dem Körpergewicht gemessen. Die Analyse beschränkte sich auf männliche Patienten im Alter von  $\leq 18$  Jahren und weibliche Patienten im Alter von  $\leq 15$  Jahren. Vor der Messung der Körpergröße und des Körpergewichts sollte der Patient die Schuhe, Orthesen, schwere Kleidung oder Mäntel ablegen.

Die Körpergröße sollte, soweit wie möglich, im Stehen gemessen werden. Die Messung der Stehgröße sollte mittels Stadiometer erfolgen. Dabei sollte der Kopf so positioniert werden, dass die Frankfurter Horizontale parallel zum Boden verläuft. Die Frankfurter Horizontale ist eine gedachte Ebene, die durch den tiefstgelegenen Punkt des Unterrandes der Augenhöhle und durch den höchsten Punkt des äußeren Gehörgangs verläuft. Die Stehhöhe wurde in Zentimetern, auf den nächsten Millimeter gerundet (z.B. 171,6 cm), dokumentiert. Wenn ein Patient nicht sicher

stehen konnte, wurde die Länge der linken Elle (Ulna) in Zentimetern, auf den nächsten halben Zentimeter gerundet (z.B. 19,5 cm), als Schätzer der Körpergröße dokumentiert.

Um das Körpergewicht zu messen, konnten die zu untersuchenden Patienten stehend oder sitzend gewogen werden (abhängig von der zur Verfügung stehenden Waage). Das Gewicht wurde in Kilogramm dokumentiert.

Die entsprechenden Werte der Körpergröße und des Körpergewichts wurden unter Verwendung der normativen Daten des CDC (2000) normalisiert (z-Werte) (81). Ein z-Wert von 0 bedeutet, dass der gemessene Wert dem Mittelwert entspricht. Bei +1 bzw. -1 liegt der Wert eine Standardabweichung über bzw. unter dem Mittelwert. Die Berechnung des z-Wertes beseitigt somit die durch das Alter bedingte Variabilität und die Ergebnisse innerhalb des Patientenkollektivs können verglichen werden. Eine kürzlich durchgeführte Querschnittsuntersuchung von 56 Probanden mit MPS VII ergab, dass männliche Patienten verglichen mit gesunden Gleichaltrigen eine durchschnittliche mittels z-Transformation standardisierte Körpergröße von -3,3 aufwiesen und Frauen einen mittleren z-Wert von -7,8 (2).

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Körpergröße (in cm oder z-Wert, stehend gemessen) wurde für jeden Patienten mithilfe eines linearen Regressionsmodells für ausgewählte Messungen vor Beginn der Behandlung (z.B. innerhalb der letzten zwei Jahren vor dem Beobachtungszeitpunkt Baseline) und für die Daten während der Behandlung bestimmt:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 X_t + \varepsilon_i$$

Dabei ist  $Y_t$  die Körpergröße (in cm oder z-Wert) zum Zeitpunkt  $t$ ;  $X_t$  ist der Zeitpunkt, zu dem die Körpergröße gemessen wurden;  $\beta_0$  ist der Achsenabschnitt (*intercept*);  $\beta_1$  ist die Steigung des Regressionsmodells (entspricht der Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr);  $\varepsilon_i$  ist der Zufallsfehler.

Die anthropometrischen Messungen wurden zu Beginn der Studie, Screening und Baseline, sowie an folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt (soweit möglich): Wochen 12, 22, 30 und 36 (oder bei einer vorzeitigen Beendigung) sowie zu den Beobachtungszeitpunkten der Fortsetzungsphase. Im Verlauf der Behandlung wurden die Ergebnisse der Messung mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei den Studien UX003-CL201 und UX003-CL203 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Verzerrungsrisiko einhergehen, ist für den Endpunkt Wachstum mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, denn die Studienprotokolle erlaubten den Ausschluss von Patienten vom Endpunkt, wenn diese körperlich oder kognitiv nicht in der Lage waren, den Test durchzuführen. Diese Entscheidung wurde vom behandelnden Arzt getroffen. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Ergebnisse der Studie UX003-CL203**

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – Körpergröße (in cm) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter Körpergröße (cm)	Nicht-eIND				eIND <sup>a</sup> (n = 1)
	n	Mittelwert (SD; SE)	Min; Max	Median	
<b>Baseline</b>	7	89,46 (6,995; 2,644)	79,0; 100,0	89,00	53,00
<b>Woche 12</b>					
Baseline	7	89,46 (6,995; 2,644)	79,0; 100,0	89,00	-
Postbaseline	7	91,29 (6,690; 2,529)	81,2; 100,0	89,00	-
Veränderung zur Baseline	7	1,83 (1,877; 0,709)	0,0; 5,2	2,00	-
<b>Woche 24</b>					
Baseline	7	89,46 (6,995; 2,644)	79,0; 100,0	89,00	53,00
Postbaseline	7	93,37 (7,246; 2,739)	81,7; 103,0	92,00	67,20
Veränderung zur Baseline	7	3,91 (1,690; 0,639)	2,5; 7,2	3,00	14,20
<b>Woche 36</b>					
Baseline	5	86,04 (4,506; 2,015)	79,0; 90,0	88,00	53,00
Postbaseline	5	91,68 (4,119; 1,842)	86,2; 97,5	91,50	72,20
Veränderung zur Baseline	5	5,64 (1,823; 0,815)	3,5; 7,5	6,00	19,20
<b>Woche 48</b>					
Baseline	5	86,04 (4,506; 2,015)	79,0; 90,0	88,00	-
Postbaseline	5	92,48 (4,517; 2,020)	85,2; 97,5	93,50	-
Veränderung zur Baseline	5	6,44 (1,282; 0,573)	5,0; 8,0	6,20	-
<b>Woche 60</b>					
Baseline	3	87,07 (2,532; 1,462)	84,2; 89,0	88,00	-
Postbaseline	3	95,50 (3,404; 1,966)	92,2; 99,0	95,30	-
Veränderung zur Baseline	3	8,43 (1,401; 0,809)	7,3; 10,0	8,00	-
<b>Woche 72</b>					
Baseline	2	86,10 (2,687; 1,900)	84,2; 88,0	86,10	-
Postbaseline	2	94,35 (3,041; 2,150)	92,2; 96,5	94,35	-
Veränderung zur Baseline	2	8,25 (0,354; 0,250)	8,0; 8,5	8,25	-
<b>Woche 84</b>					
Baseline	2	86,10 (2,687; 1,900)	84,2; 88,0	86,10	-
Postbaseline	2	94,85 (3,748; 2,650)	92,2; 97,5	94,85	-
Veränderung zur Baseline	2	8,75 (1,061; 1,061)	8,0; 9,5	8,75	-
<b>Woche 96</b>					
Baseline	1	88,00 (- ; -)	88,0; 88,0	88,00	-
Postbaseline	1	98,80 (- ; -)	98,8; 98,8	98,80	-
Veränderung zur Baseline	1	10,80 (- ; -)	10,8; 10,8	10,80	-

a: Die Daten von Patient 104-213 werden separat dargestellt, da er bereits vor Beginn der Studie UX003-CL203 mittels einer eIND (emergency investigational new drug) mit Vestronidase alfa behandelt worden war.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – z-Wert der Körpergröße aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

	Nicht-eIND	eIND <sup>b</sup>
--	------------	-------------------

Parameter z-Wert der Körpergröße <sup>a</sup>	n	Mittelwert (SD; SE)	Min; Max	Median	(n = 1)
Baseline	7	-2,21 (0,450; 0,170)	-3,0; -1,7	-2,36	-4,87
<b>Woche 12</b>					
Baseline	7	-2,21 (0,450; 0,170)	-3,0; -1,7	-2,36	-
Postbaseline	7	-2,14 (0,433; 0,164)	-2,7; -1,5	-2,16	-
Veränderung zur Baseline	7	0,07 (0,480; 0,181)	-0,4; 0,9	0,15	-
<b>Woche 24</b>					
Baseline	7	-2,21 (0,450; 0,170)	-3,0; -1,7	-2,36	-4,87
Postbaseline	7	-1,98 (0,357; 0,135)	-2,3; -1,3	-2,10	-5,83
Veränderung zur Baseline	7	0,23 (0,462; 0,175)	-0,2; 1,0	0,09	-0,97
<b>Woche 36</b>					
Baseline	5	-2,27 (0,479; 0,214)	-3,0; -1,7	-2,36	-4,87
Postbaseline	5	-1,97 (0,453; 0,203)	-2,4; -1,4	-2,04	-5,04
Veränderung zur Baseline	5	0,30 (0,438; 0,196)	-0,3; 0,8	0,49	-0,17
<b>Woche 48</b>					
Baseline	5	-2,27 (0,479; 0,214)	-3,0; -1,7	-2,36	-
Postbaseline	5	-2,12 (0,225; 0,101)	-2,4; -1,9	-2,11	-
Veränderung zur Baseline	5	0,15 (0,403; 0,180)	-0,2; 0,7	-0,04	-
<b>Woche 60</b>					
Baseline	3	-2,36 (0,613; 0,354)	-3,0; -1,7	-2,39	-
Postbaseline	3	-1,98 (0,511; 0,295)	-2,6; -1,6	-1,78	-
Veränderung zur Baseline	3	0,38 (0,422; 0,243)	-0,0; 0,8	0,40	-
<b>Woche 72</b>					
Baseline	2	-2,34 (0,867; 0,613)	-3,0; -1,7	-2,34	-
Postbaseline	2	-2,33 (0,720; 0,509)	-2,8; -1,8	-2,33	-
Veränderung zur Baseline	2	0,02 (0,147; 0,104)	-0,1; 0,1	0,02	-
<b>Woche 84</b>					
Baseline	2	-2,34 (0,867; 0,613)	-3,0; -1,7	-2,34	-
Postbaseline	2	-2,50 (0,838; 0,593)	-3,1; -1,9	-2,50	-
Veränderung zur Baseline	2	-0,16 (0,028; 0,020)	-0,2; -0,1	-0,16	-
<b>Woche 96</b>					
Baseline	1	-1,73 (- ; -)	-1,7; -1,7	-1,73	-
Postbaseline	1	-1,91 (- ; -)	-1,9; -1,9	-1,91	-
Veränderung zur Baseline	1	-0,18 (- ; -)	-0,2; -0,2	-0,18	-

a: Die z-Werte wurden anhand der normativen Daten des CDC (2000) ermittelt.

b: Die Daten von Patient 104-213 werden separat dargestellt, da er bereits vor Beginn der Studie UX003-CL203 mittels einer eIND (emergency investigational new drug) mit Vestronidase alfa behandelt worden war.

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – Wachstumsgeschwindigkeit aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter Wachstumsgeschwindigkeit basierend auf der Körpergröße (cm/Jahr)	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Median
--	---	-----------------	----------	--------

<b>Wachstumsgeschwindigkeit in den letzten 2 Jahren vor der Behandlung</b>	5	5,06 (1,885)	2,2; 6,7	5,91	Tabelle 4-162:
<b>Wachstumsgeschwindigkeit im letzten Jahr vor der Behandlung</b>	4	4,09 (1,383)	2,5; 5,5	4,19	
<b>Wachstumsgeschwindigkeit während der Behandlung</b>	8	7,33 (1,385)	4,8; 8,6	7,93	

Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – Körpergewicht (in kg) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter Körpergewicht (kg)	Nicht-eIND				eIND <sup>a</sup> (n = 1)
	n	Mittelwert (SD; SE)	Min; Max	Median	
Baseline	7	14,16 (2,094; 0,791)	11,0; 17,4	14,40	4,26
<b>Woche 12</b>					
Baseline	7	14,16 (2,094; 0,791)	11,0; 17,4	14,40	4,26
Postbaseline	7	14,67 (2,213; 0,837)	11,3; 18,4	15,00	9,80
Veränderung zur Baseline	7	0,51 (0,334; 0,126)	0,0; 1,0	0,60	5,54
<b>Woche 24</b>					
Baseline	7	14,16 (2,094; 0,791)	11,0; 17,4	14,40	4,26
Postbaseline	7	15,20 (2,379; 0,899)	11,9; 19,5	14,80	10,20
Veränderung zur Baseline	7	1,04 (0,685; 0,259)	-0,2; 2,1	1,00	5,94
<b>Woche 36</b>					
Baseline	5	13,24 (1,563; 0,699)	11,0; 15,0	13,10	4,26
Postbaseline	5	14,00 (2,161; 0,967)	10,7; 16,2	14,20	10,20
Veränderung zur Baseline	5	0,76 (0,873; 0,391)	-0,3; 1,8	0,60	5,94
<b>Woche 48</b>					
Baseline	5	13,24 (1,563; 0,699)	11,0; 15,0	13,10	-
Postbaseline	5	14,62 (1,722; 0,770)	12,6; 16,5	14,20	-
Veränderung zur Baseline	5	1,38 (0,622; 0,278)	0,4; 2,1	1,50	-
<b>Woche 60</b>					
Baseline	3	13,60 (1,229; 0,709)	12,7; 15,0	13,10	-
Postbaseline	3	15,83 (2,974; 1,717)	13,1; 19,0	15,40	-
Veränderung zur Baseline	3	2,23 (2,040; 1,178)	0,0; 4,0	2,70	-
<b>Woche 72</b>					
Baseline	2	12,90 (0,283; 0,200)	12,7; 13,1	12,90	-
Postbaseline	2	14,65 (1,768; 1,250)	13,4; 15,9	14,65	-
Veränderung zur Baseline	2	1,75 (2,051; 1,450)	0,3; 3,2	1,75	-
<b>Woche 84</b>					
Baseline	2	12,90 (0,283; 0,200)	12,7; 13,1	12,90	-
Postbaseline	2	14,70 (1,697; 1,200)	13,5; 15,9	14,70	-
Veränderung zur Baseline	2	1,80 (1,980; 1,400)	0,4; 3,2	1,80	-
<b>Woche 96</b>					
Baseline	1	12,70 (- ; -)	12,7; 12,7	12,70	-
Postbaseline	1	15,90 (- ; -)	15,9; 15,9	15,90	-
Veränderung zur Baseline	1	3,20 (- ; -)	3,2; 3,2	3,20	-

a: Die Daten von Patient 104-213 werden separat dargestellt, da er bereits vor Beginn der Studie UX003-CL203 mittels einer eIND (emergency investigational new drug) mit Vestronidase alfa behandelt worden war.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – Kopfumfang (in cm) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter Kopfumfang (cm)	Non-eIND				eIND <sup>a</sup> (n = 1)
	n	Mittelwert (SD; SE)	Min; Max	Median	
Baseline	7	51,57 (2,130; 0,805)	48,5; 54,0	52,00	37,00
<b>Woche 12</b>					
Baseline	7	51,57 (2,130; 0,805)	48,5; 54,0	52,00	-
Postbaseline	7	51,93 (2,030; 0,767)	48,5; 54,0	52,50	-
Veränderung zur Baseline	7	0,36 (0,378; 0,143)	0,0; 1,0	0,50	-
<b>Woche 24</b>					
Baseline	7	51,57 (2,130; 0,805)	48,5; 54,0	52,00	37,00
Postbaseline	7	52,11 (2,119; 0,801)	49,0; 55,0	52,50	49,50
Veränderung zur Baseline	7	0,54 (0,360; 0,136)	0,0; 1,0	0,50	12,50
<b>Woche 36</b>					
Baseline	5	50,90 (2,133; 0,954)	48,5; 54,0	50,00	37,00
Postbaseline	5	50,42 (1,511; 0,676)	49,0; 53,0	50,00	49,00
Veränderung zur Baseline	5	-0,48 (2,007; 0,897)	-4,0; 1,0	0,10	12,00
<b>Woche 48</b>					
Baseline	5	50,90 (2,133; 0,954)	48,5; 54,0	50,00	-
Postbaseline	5	51,70 (2,225; 0,995)	49,0; 55,0	51,00	-
Veränderung zur Baseline	5	0,80 (0,274; 0,122)	0,5; 1,0	1,00	-
<b>Woche 60</b>					
Baseline	3	50,83 (2,843; 1,641)	48,5; 54,0	50,00	-
Postbaseline	3	51,50 (3,122; 1,803)	49,0; 55,0	50,50	-
Veränderung zur Baseline	3	0,67 (0,289; 0,167)	0,5; 1,0	0,50	-
<b>Woche 72</b>					
Baseline	1	54,00 (- ; -)	54,0; 54,0	54,00	-
Postbaseline	1	55,00 (- ; -)	55,0; 55,0	55,00	-
Veränderung zur Baseline	1	1,00 (- ; -)	1,0; 1,0	1,00	-
<b>Woche 84</b>					
Baseline	1	54,00 (- ; -)	54,0; 54,0	54,00	-
Postbaseline	1	53,00 (- ; -)	53,0; 53,0	53,00	-
Veränderung zur Baseline	1	-1,00 (- ; -)	-1,0; -1,0	-1,00	-
<b>Woche 96</b>					
Baseline	1	48,50 (- ; -)	48,5; 48,5	48,50	-
Postbaseline	1	50,50 (- ; -)	50,5; 50,5	50,50	-
Veränderung zur Baseline	1	2,00 (- ; -)	2,0; 2,0	2,00	-

a: Die Daten von Patient 104-213 werden separat dargestellt, da er bereits vor Beginn der Studie UX003-CL203 mittels einer eIND (emergency investigational new drug) mit Vestronidase alfa behandelt worden war.

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – z-Wert des Kopfumfangs aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter z-Wert des Kopfumfangs <sup>a</sup>	Non-eIND			eIND <sup>b</sup> (n = 1)	
	n	Mittelwert (SD; SE)	Min; Max		Median
Baseline	3	1,36 (1,849; 1,067)	-0,7; 2,9	1,86	-3,33
<b>Woche 12</b>					
Baseline	1	1,86 (- ; -)	1,9; 1,9	1,86	-
Postbaseline	1	1,91 (- ; -)	1,9; 1,9	1,91	-
Veränderung zur Baseline	1	0,05 (- ; -)	0,1; 0,1	0,05	-
<b>Woche 24</b>					
Baseline	1	1,86 (- ; -)	1,9; 1,9	1,86	-3,33
Postbaseline	1	2,03 (- ; -)	2,0; 2,0	2,03	0,48
Veränderung zur Baseline	1	0,18 (- ; -)	0,2; 0,2	0,18	3,80
<b>Woche 36</b>					
Baseline	1	1,86 (- ; -)	1,9; 1,9	1,86	-3,33
Postbaseline	1	1,12 (- ; -)	1,1; 1,1	1,12	-0,07
Veränderung zur Baseline	1	-0,73 (- ; -)	-0,7; -0,7	-0,73	3,26
<b>Woche 48</b>					
Baseline	1	1,86 (- ; -)	1,9; 1,9	1,86	-
Postbaseline	1	1,64 (- ; -)	1,6; 1,6	1,64	-
Veränderung zur Baseline	1	-0,22 (- ; -)	-0,2; -0,2	-0,22	-

a: Die z-Werte wurden anhand der normativen Daten des CDC (2000) ermittelt (nur für Kinder bis 36 Monate verfügbar).

b: Die Daten von Patient 104-213 werden separat dargestellt, da er bereits vor Beginn der Studie UX003-CL203 mittels einer eIND (emergency investigational new drug) mit Vestronidase alfa behandelt worden war.

### Ergebnisbeschreibung

Wie in Tabelle 4-161 dargestellt, stieg die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit, die mittels eines linearen Regressionsmodells für jeden Patienten individuell geschätzt wurde, während der Behandlung mit Vestronidase alfa von durchschnittlich 5,06 cm/Jahr ( $SD = \pm 1,89$ ) in den letzten zwei Jahren vor der Behandlung bzw. 4,09 cm/Jahr ( $SD = \pm 1,38$ ) im letzten Jahr vor der Behandlung auf durchschnittlich 7,33 cm/Jahr ( $SD = \pm 1,39$ ) an. Im Mittel nahm die Körpergröße von der Baseline ( $M = 86,04$  cm,  $SD = \pm 4,51$ ,  $SE = \pm 2,02$ ) bis zum Ende des Behandlungszeitraums in Woche 48 ( $M = 92,48$  cm,  $SD = \pm 4,52$ ,  $SE = \pm 2,02$ ) um 6,44 cm ( $SD = \pm 1,28$ ,  $SE = \pm 0,57$ ) zu. Im Verlängerungszeitraum (Woche 60 bis Woche 96) war im Vergleich zur Baseline ein Körperwachstum von bis zu 10,80 cm zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-159). Diese Verbesserung im Wachstum ist auch anhand der individuellen standardisierten Körpergröße (z-Werte) und damit im Vergleich zu gesunden, gleichaltrigen Kindern gleichen Geschlechts erkennbar (siehe Tabelle 4-160). So zeigte sich im Zeitraum vor der Behandlung mit Vestronidase alfa bei allen Patienten eine negative Entwicklung der standardisierten Körpergröße, während sich die Werte unter der Behandlung stabilisierten. Im Mittel verbesserten sich die z-Werte der Patienten, die die Messung in Woche 48 bereits absolviert hatten ( $n = 5$ ), von der Baseline ( $M = -2,27$ ,  $SD = \pm 0,48$ ,  $SE = \pm 0,21$ ) bis zum Ende des

Behandlungszeitraums in Woche 48 ( $M = -2,12$ ,  $SD = \pm 0,23$ ,  $SE = \pm 0,10$ ) um  $0,15$  ( $SD = \pm 0,40$ ,  $SE = \pm 0,18$ ) und blieben damit stabil. Auch im Verlängerungszeitraum veränderten sich die z-Werte im Vergleich zur Baseline um maximal  $0,8$  (siehe Tabelle 4-160), sodass auch hier das Körperwachstum als weitestgehend stabil eingeschätzt werden kann. Die Daten von Patient 104-213 werden separat dargestellt, da er bereits vor Beginn der Studie UX003-CL203 mittels einer eIND (*emergency investigational new drug*) mit Vestronidase alfa behandelt worden war. Auch bei diesem Patienten zeigte sich mit einer Veränderung der standardisierten Körpergröße um  $-0,17$  von Baseline ( $z = -4,87$ ) bis Woche 36 ( $z = -5,04$ ) bzw. um  $-0,19$  bis Woche 42 ( $z = -5,06$ ) unter der Behandlung eine Stabilisierung des Körperwachstums. Die Körpergröße des Patienten stieg von  $53,0$  cm zur Baseline auf  $72,2$  cm in Woche 36 bzw. auf  $73,2$  cm in Woche 42 an.

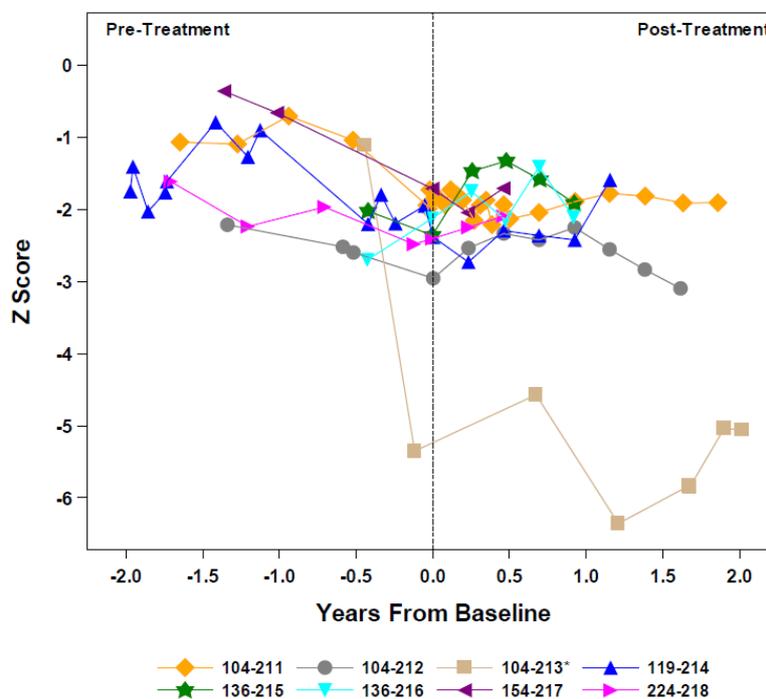


Abbildung 4-21: Individuelle Veränderung der standardisierten Körpergröße (z-Wert) pro Patient für die letzten 2 Jahre vor der Behandlung (*Pre-Treatment*) und während der Behandlung (*Post-Treatment*) mit Vestronidase alfa.

\* Für Patient 104-213, der bereits vor Beginn der Studie UX003-CL203 mittels einer eIND (*emergency investigational new drug*) mit Vestronidase alfa behandelt worden war, wurde die letzte verfügbare Messung vor dem Beginn der initialen Behandlung mit Vestronidase alfa als Baseline definiert.

Das Körpergewicht aller Patienten lag zur Baseline im Mittel bei  $14,16$  kg ( $SD = \pm 2,10$ ,  $SE = \pm 0,80$ ). Zum Ende des Behandlungszeitraums in Woche 48 gab es bei den Patienten, die die Messung in Woche 48 bereits absolviert hatten ( $n = 5$ ), einen mittleren Anstieg des Gewichts um  $1,38$  kg ( $SD = \pm 0,62$ ,  $SE = \pm 0,28$ ) auf  $14,62$  kg ( $SD = \pm 1,72$ ,  $SE = \pm 0,77$ ). Patient 104-213

hatte zur Baseline ein Körpergewicht von 4,26 kg und nahm bis Woche 36 5,94 kg bzw. bis Woche 42 6,34 kg zu (siehe Tabelle 4-162). Im Verlängerungszeitraum (Woche 60 bis Woche 96) war bei den Patienten im Vergleich zur Baseline eine Gewichtszunahme von bis zu 4,0 kg zu verzeichnen.

Die absoluten Werte zum Kopfumfang sind in Tabelle 4-163 dargestellt. Der Kopfumfang aller Patienten lag zur Baseline im Mittel bei 51,57 cm ( $SD = \pm 2,13$ ,  $SE = \pm 0,81$ ). Zum Ende des Behandlungszeitraums in Woche 48 gab es bei den Patienten, die die Messung in Woche 48 bereits absolviert hatten ( $n = 5$ ), einen mittleren Anstieg des Kopfumfangs um 0,80 cm ( $SD = \pm 0,27$ ,  $SE = \pm 0,12$ ). Patient 104-213 hatte zur Baseline einen Kopfumfang von 37,0 cm. Dieser vergrößerte sich bis Woche 36 sogar um 12,0 cm bzw. bis Woche 42 um 12,8 cm. Im Verlängerungszeitraum (Woche 60 bis Woche 96) nahm bei den Patienten im Vergleich zur Baseline der Kopfumfangs bis zu 2,0 cm zu. Da Normwerte für den Kopfumfang nur für Kinder bis 36 Monate verfügbar sind, gibt es zur Baseline nur von drei Patienten standardisierte Werte und zu den folgenden Beobachtungszeitpunkten im Behandlungszeitraum bis Woche 48 jeweils nur den z-Wert eines Patienten (siehe

Tabelle 4-164). Der z-Wert zum Ende des Behandlungszeitraums in Woche 48 deutet mit einer Veränderung des standardisierten Kopfumfanges von -0,22 jedoch ebenfalls auf eine Stabilisierung des Zuwachses des Kopfumfanges hin. Für den Verlängerungszeitraum liegen keine standardisierten Werte vor. Generell sind aufgrund der kleinen Stichprobengrößen im Verlängerungszeitraum ( $1 \leq n \leq 3$ ) Aussagen zur langfristigen Wirkung von Vestronidase alfa auf Körperwachstum, Körpergewicht und Kopfumfang zum aktuellen Zeitpunkt nur unter Vorbehalt möglich.

Zusammenfassend gab es Hinweise auf eine Stabilisierung des Körperwachstums unter der Behandlung mit Vestronidase alfa, welches vor der Behandlung eine negative Entwicklung aufgewiesen hatte. Zudem gab es eine Zunahme des Körpergewichts und erste Hinweise auf eine Stabilisierung des Zuwachses des Kopfumfanges. Somit waren insgesamt positive Effekte auf anthropometrische Maße unter der Behandlung mit Vestronidase alfa zu verzeichnen.

### Ergebnisse der Studie UX003-CL201

Tabelle 4-165: Ergebnisse für anthropometrische Parameter der einzelnen Patienten aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter Anthro- pometrik	Dosis	Gewicht (kg)	Veränderung zur Baseline (kg)	Stehhöhe (cm)	Veränderung zur Baseline (cm)	z-Wert	Perzentil (%)
<b>Patient 111-201</b>							
Baseline		20,6	-	102,5	-	-2,01	2,2
Woche 12	2 mg/kg	21,4	0,8	104,1	1,6	-1,95	2,5
Woche 22	1 mg/kg	21,4	0,8	105,2	2,7	-1,96	2,5
Woche 30	4 mg/kg	22,2	1,6	106,1	3,6	-1,96	2,5
Woche 36	2 mg/kg	23,6	3	105,5	3	-2,20	1,4
Woche 48	2 mg/kg	25	4,4	107,1	4,6	-2,15	1,6
Woche 60	2 mg/kg	27,4	6,8	108	5,5	-2,24	1,3
Woche 72	2 mg/kg	29,3	8,7	110,8	8,3	-1,96	2,5
<b>Patient 111-202</b>							
Baseline		34,6	-	123,9	-	-1,80	3,6
Woche 12	2mg/kg	38	3,4	124,5	0,6	-1,84	3,3
Woche 22	1mg/kg	38,8	4,2	125	1,1	-1,89	3,0
Woche 30	4mg/kg	41,8	7,2	127,2	3,3	-1,61	5,3
Woche 36	2mg/kg	43,8	8,8	128,7	4,8	-1,48	6,9
Woche 48	2mg/kg	44,6	10	129,9	6	-1,46	7,2
Woche 60	2mg/kg	46,6	12	131,1	7,2	-1,45	7,4
Woche 72	2mg/kg	48,2	13,6	130,6	6,7	-1,69	4,5
Woche 84	4mg/kg	47,8	13,2	132,3	8,4	-1,63	5,2
Woche 96	4mg/kg	47,9	13,3	132,2	8,3	-1,90	2,9
Woche 120	4mg/kg	49	14,4	135	11,1	-1,89	2,9
<b>Patient 111-203</b>							
Baseline		79,1	0	157,3	0		
Woche 12	2mg/kg	83	3,9	157	-0,3		
Woche 22	1mg/kg	83,9	4,8	157	-0,3		
Woche 30	4mg/kg	85,4	6,3	157,3	0		
Woche 36	2mg/kg	83,4	4,3	154	-3,3		
Woche 48	2mg/kg	81	1,9	157	-0,3		

Woche 60	2mg/kg	76,8	-2,3	157,2	-0,1
Woche 72	2mg/kg	75	-4,1	157	-0,3
Woche 84	4mg/kg	80,75	1,65	157	-0,3
Woche 96	4mg/kg	81,7	2,6	157,3	0
Woche 120	4mg/kg	77,2	-1,9	157,5	0,2

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstum – Wachstumsgeschwindigkeit aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter <b>Wachstumsgeschwindigkeit basierend auf der Körpergröße (cm/Jahr)</b>	Wachstumsgeschwindigkeit in den letzten 1,5 Jahren vor der Behandlung	Wachstumsgeschwindigkeit während der Behandlung
Patient 111-201 (männlich)	5,618	5,281
Patient 111-202 (weiblich)	6,425	4,762

### Ergebnisbeschreibung

Das Wachstum unter der Behandlung mit Vestronidase alfa wurde anhand von Körpergröße und Körpergewicht im Vergleich zu Daten aus der Krankheitsgeschichte bis zwei Jahre vor Beginn der Studie UX003-CL201 bewertet. Die Patienten 111-201 und 111-202 zeigten zu Beginn der Studie keinen signifikanten Minderwuchs. Ihre Werte lagen lediglich 1,8 und 2,0 Standardabweichungen unterhalb der durchschnittlichen Körpergröße gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts. Aus diesem Grund blieb nur begrenzt Raum für eine auswertbare Wachstumsverbesserung. So wurde im Hinblick auf die Wachstumsrate (in cm/Jahr) für die Patienten 111-201 (5,5 Jahre alt) und 111-202 (9,4 Jahre alt) während der Behandlung mit Vestronidase alfa im Wesentlichen keine Veränderung im Vergleich zu den Messungen vor der Behandlung festgestellt. Die z-Werte für die Körpergröße im Laufe der Zeit zeigten ebenfalls kein eindeutiges Veränderungsmuster während der Vestronidase alfa-Behandlung.

### **4.3.2.3.3.7 Funktionelle Entwicklung – 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 4-167: Operationalisierung der funktionellen Entwicklung mittels Bayley-III-Test – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX003-CL203	<p>Der Bayley-III-Test wurde eingesetzt, um Veränderungen in der Grobmotorik, Feinmotorik und der sprachlichen und kognitiven Entwicklung zu bestimmen, da Fähigkeiten in diesen Bereichen bei Patienten mit MPS-Erkrankungen, einschließlich der MPS VII aufgrund von auftretenden Komorbiditäten eingeschränkt sein können (2, 40).</p> <p>Der Bayley-III-Test ist ein standardisiertes Testverfahren zur Erfassung des Entwicklungsniveaus von Kindern im Alter von ein bis 42 Monaten. Das kognitive, sprachliche, motorische und sozial-emotionale Funktionsniveau wird anhand von fünf distinkten Skalen gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kognitive Skala (91 Items):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diese Skala bewertet die kognitive Entwicklung und misst z.B. die Sensomotorik, Explorationsverhalten, Interaktion mit bekannten und neuen Objekten. Rohwerte können in standardisierte Werte (<math>M = 10</math>, <math>SD = 3</math>) konvertiert werden. Standardisierte Werte können zu einem Gesamtskalenwert (<math>M = 100</math>, <math>SD = 15</math>) addiert werden.</li> </ul> </li> <li>• <b>Sprachliche Skala (97 Items):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diese Skala bewertet die sprachliche Entwicklung und setzt sich zusammen aus einem Test zu rezeptiver Kommunikation (Hörschärfe, Verständnis von und Reaktion auf verbale Stimuli) und einem Test zu expressiver Kommunikation (Vokalisation, Benennung von Bildern und Objekten, Kommunikation mit anderen). Die Rohwerte beider Tests können jeweils in standardisierte Werte konvertiert und dann zu einem Gesamtskalenwert (<math>M = 100</math>, <math>SD = 15</math>) addiert werden. Die Tests wurden nur mit Patienten, deren Muttersprache Englisch war durchgeführt.</li> </ul> </li> <li>• <b>Motorische Skala (138 Items):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diese Skala bewertet die motorischen Fähigkeiten und setzt sich zusammen aus einem Test zur Feinmotorik (Augenbewegungen, perzeptuell-motorische Integration, Bewegungsplanung, Bewegungsgeschwindigkeit) und einem Test zur Grobmotorik (Bewegungen der Gliedmaßen und des Oberkörpers). Die Rohwerte beider Tests können jeweils in standardisierte Werte konvertiert und dann zu einem Gesamtskalenwert (<math>M = 100</math>, <math>SD = 15</math>) addiert werden.</li> </ul> </li> <li>• <b>Sozio-emotionale Entwicklung (Greenspan Social-Emotional Growth Chart: A Screening Questionnaire for Infants and Young Children, 35 Items):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mithilfe dieses Fragebogens schätzte die Hauptbezugsperson des jeweiligen Patienten z.B. sensorische Verarbeitung, soziale Interaktion und emotionale Regulation ein. Rohwerte können in standardisierte Werte (<math>M = 10</math>, <math>SD = 3</math>) konvertiert werden. Standardisierte Werte können zu einem Gesamtskalenwert (<math>M = 100</math>, <math>SD = 15</math>) addiert werden.</li> </ul> </li> <li>• <b>Alltagsfertigkeiten (Adaptive Behavior, Adaptive Behavior Assessment System – Second Edition, 193-241 Items):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Hauptbezugsperson des jeweiligen Patienten schätzte Fähigkeiten des Patienten in zehn Bereichen ein, z.B. Kommunikation, Teilnahme an der Gemeinschaft, Gesundheit und Sicherheit, Freizeit, Selbstfürsorge, Selbststeuerung und alltägliche akademische Fähigkeiten. Die Rohwerte jedes Bereichs können in standardisierte Werte (<math>M = 10</math>, <math>SD = 3</math>) konvertiert werden. Aus diesen standardisierten Werten kann ein allgemeiner Gesamtskalenwert (<math>M = 100</math>, <math>SD = 15</math>) ermittelt werden.</li> </ul> </li> </ul>

Die Durchführung des Bayley-III-Tests beinhaltet verschiedene spielerische Aufgaben und dauert in der Regel 45 bis 60 Minuten. Die Reliabilität und Validität des Tests konnten nachgewiesen werden (95). Der Bayley-III-Test wurde nur mit in den USA ansässigen Patienten durchgeführt.

Die Tests der kognitiven, sprachlichen und motorischen Skala sind nach Anforderungen und der jeweiligen Altersgruppe geordnet. Bei Patienten, die zum gegebenen Messzeitpunkt älter als das vorgesehene maximale Alter von 42 Monaten und 15 Tagen waren, wurde der Bayley-III-Test nur durchgeführt, falls für die jeweilige Domäne der maximal mögliche Rohwert nicht erreicht wurde. Außerdem begannen Patienten, die die obere Altersgrenze zum gegebenen Messzeitpunkt überschritten hatten, den jeweiligen Test mit der Startaufgabe der höchsten Altersgruppe (39 Monate 0 Tage – 42 Monate 15 Tage). Für die kognitive, sprachliche und motorische Skala sind jeweils Prozentränge, Konfidenzintervalle (90 % und 95 %) und Altersäquivalenzwerte für den Vergleich mit der Normstichprobe (1.700 normal entwickelte Kinder im Alter von einem Monat bis 42 Monaten) verfügbar. Die Tests wurden von einem ausgebildeten und erfahrenen Kliniker durchgeführt. Der Gesamtrohwert einer Skala wurde in einen standardisierten Wert und einen Gesamtskalenwert mit Prozentrang konvertiert, um das jeweilige Testergebnis mit den Normwerten der Normstichprobe zu vergleichen. Je höher ein Roh- bzw. Skalenwert ist, umso besser ist die Leistung in der betreffenden Domäne. Wenn eine zuverlässige und valide Einschätzung der kognitiven, sprachlichen und/oder motorischen Skala durch den Untersuchenden nicht möglich war, z.B. aufgrund von Sprachschwierigkeiten oder des klinischen Zustands des Kindes, wurde die jeweilige Messung zum gegebenen Messzeitpunkt ausgelassen.

Die Fremdeinschätzung der sozio-emotionalen Entwicklung und der Alltagsfertigkeiten mithilfe der oben genannten Fragebögen wurde ebenfalls vorgenommen, wenn ein Patient die anderen Teile des Bayley-III-Tests nicht absolvieren konnte. Wenn eine Hauptbezugsperson die englische Sprache nicht lesen und verstehen konnte, wurde ein Übersetzer hinzugezogen.

Die Erhebung des Bayley-III-Tests war jeweils zu den Zeitpunkten Baseline (Woche 0), Woche 24 und Woche 48 bzw. zum Zeitpunkt des frühzeitigen Ausscheidens (falls die letzte Messung nicht innerhalb eines Monats vor Ausscheidens stattfand) vorgesehen und danach zusätzlich alle 48 Wochen im Fortsetzungszeitraum Woche 50 - 240. Solange ein Patient den maximal möglichen Skalenrohwert einer Domäne nicht erreicht hatte, wurde die Messung mittels Bayley-III-Test über den Verlauf der Studie fortgeführt, um Veränderungen zu beobachten. Fünf der in der Studie UX003-CL203 eingeschlossenen acht Patienten hatten zum Zeitpunkt der aktuellen Zwischenanalyse den Beobachtungszeitpunkt Woche 48 absolviert. Die verbliebenen drei Patienten hatten mindestens den Beobachtungszeitpunkt Woche 24 erreicht.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei der Studie UX003-CL203 um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht, ist für den Endpunkt Funktionelle Entwicklung mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für Verzerrung zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, denn die Studienprotokolle erlaubten den Ausschluss von Patienten vom Endpunkt, wenn diese körperlich oder kognitiv nicht in der Lage waren, den Test durchzuführen. Diese Entscheidung wurde vom behandelnden Arzt getroffen. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-168: Skalenrohwerte und standardisierte Skalenwerte des Bayley-III-Tests aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Patient	Domäne	Untertest	Zeitpunkt	Alter in Jahren	Skalenrohwert (Veränderung zur Baseline)	Standardisierter Skalenwert (Veränderung zur Baseline)	
136-215 <sup>a</sup>	Kognitive Skala	-	Baseline	3,9	81	-	
			Woche 24	4,3	88 (+7)	-	
			Woche 48	4,8	90 (+9)	-	
	Sprachliche Skala	Expressive Kommunikation	Baseline	3,9	40	-	
			Woche 24	4,3	42 (+2)	-	
			Woche 48	4,8	46 (+6)	-	
		Rezeptive Kommunikation	Baseline	3,9	37	-	
			Woche 24	4,3	42 (+5)	-	
			Woche 48	4,8	46 (+9)	-	
	Motorische Skala	Feinmotorik	Baseline	3,9	52	-	
			Woche 24	4,3	58 (+6)	-	
			Woche 48	4,8	64 (+12)	-	
Grobmotorik		Baseline	3,9	61	-		
		Woche 24	4,3	64 (+3)	-		
		Woche 48	4,8	69 (+8)	-		
136-216	Kognitive Skala	-	Baseline	2,0	46	3	
			Woche 24	2,5	53 (+7)	4 (+1)	
	Sprachliche Skala	Expressive Kommunikation	Baseline	2,0	11	2	
			Woche 24	2,5	15 (+4)	3 (+1)	
		Rezeptive Kommunikation	Baseline	2,0	12	3	
			Woche 24	2,5	17 (+5)	4 (+1)	
	Motorische Skala	Feinmotorik	Baseline	2,0	30	4	
			Woche 24	2,5	30 (0)	3 (-1)	
		Grobmotorik	Baseline	2,0	42	2	
			Woche 24	2,5	45 (+3)	3 (+1)	
	a: Keine Altersnormwerte vorhanden, da die Patientin zum Zeitpunkt der Messung die obere Altersgrenze der Normstichprobe überschritten hatte.						

Tabelle 4-169: Gesamtskalenwerte und Prozenträge des Bayley-III-Tests aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Patient	Domäne	Zeitpunkt	Alter in Jahren	Standardisierter Skalenwert (Veränderung zur Baseline)	Gesamtskalenwert (Veränderung zur Baseline)	Prozentrang
136-216	Kognitive Skala	Baseline	2,0	3	65	1
		Woche 24	2,5	4 (+1)	70 (+5)	2
	Sprachliche Skala	Baseline	2,0	5	56	0,2
		Woche 24	2,5	7 (+2)	62 (+6)	-
	Motorische Skala	Baseline	2,0	6	58	0,3
		Woche 24	2,5	6 (0)	58 (0)	-

### Ergebnisbeschreibung

Die MPS VII-Erkrankung ist eine sehr heterogene Erkrankung, die sich in sehr unterschiedlichen, patienten-individuellen klinischen Manifestationen zeigt. Aufgrund von unterschiedlichen physischen und kognitiven Einschränkungen, war eine valide und zuverlässige Einschätzung der einzelnen Skalen nicht immer möglich.

In der vorliegenden Studie war diese Einschätzung der kognitiven, sprachlichen und motorischen Skala durch den Untersuchenden nur bei zwei weiblichen, asiatischen Patientinnen (biologische Schwestern) möglich. Für beide Patientinnen verwendete der untersuchende Neuropsychologe zur Baseline ein anderes Format des Bayley-III-Tests, der zu diesem Beobachtungszeitpunkt nicht vollständig durchgeführt wurde. Aus diesem Grund fehlen Ergebnisse zur Fremdeinschätzung der sozio-emotionalen Entwicklung und Alltagsfertigkeiten.

Die Patientin 136-215 war zu Studieneintritt 3,9 Jahre alt und hatte somit die Altersobergrenze des Bayley-III-Tests und der Normstichprobe überschritten. Aus diesem Grund sind für diese Patientin nur Skalenrohwerte verfügbar. Zur Baseline lagen die Rohwerte der Patientin 136-215 in allen Untertests der kognitiven, sprachlichen und motorischen Skala in Bereichen, die einer Entwicklungsverzögerung von ca. 10 bis 16 Monaten entsprechen. Die größten Verzögerungen zeigten sich bei den grobmotorischen und sprachlichen Fähigkeiten. Innerhalb der ersten 48 Wochen der Studie verbesserten sich alle Rohwerte. So stieg beispielsweise der Rohwert für die Domäne Feinmotorik um 12 Punkte an und für die kognitive Skala wurde der maximal mögliche Rohwert annähernd erreicht (90 von 91 maximal möglichen Punkten). Das Gesamtentwicklungsniveau der Patientin war höher als 42 Monate. Trotz der Verbesserung in allen Domänen zum Beobachtungszeitpunkt Woche 48 waren die Rohwerte der Patientin, die zu diesem Zeitpunkt 4,8 Jahre (58 Monate) alt war, immer noch niedriger als die Rohwerte gesunder Gleichaltriger.

Patientin 136-216 war zum Studieneintritt 21 Monate alt. Deshalb wurden ihre Testergebnisse in standardisierte Werte und Gesamtskalenwerte konvertiert. Für die Patientin liegen jedoch nur für die Baseline und Woche 24 Ergebnisse des Bayley-III-Tests vor. Die Rohwerte der Patientin lagen zur Baseline im Bereich eines Entwicklungsalters von 9 bis 15 Monaten. Dies

entspricht einer Entwicklungsverzögerung von 12 bis 18 Monaten. Die größten Verzögerungen zeigten sich in der sprachlichen und feinmotorischen Entwicklung. Innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie erhöhten sich die Rohwerte in fast allen Domänen. Nur der Rohwert im Bereich Feinmotorik blieb unverändert. Die Verbesserung der Rohwerte in den kognitiven und sprachlichen (expressiv und rezeptiv) Bereichen schlägt sich zudem in einem Anstieg der Gesamtskalenwerte der kognitiven und der sprachlichen Skala nieder. Zudem gab es einen Anstieg des standardisierten Wertes im Bereich Grobmotorik. Trotz der Verbesserungen, die zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 zu beobachten waren, lagen die Rohwerte der Patientin, die zu diesem Zeitpunkt 2,5 Jahre (30 Monate) alt war, immer noch im Bereich eines Entwicklungsalters von 12 bis 17 Monaten.

Aufgrund der geringen beobachteten Patientenzahl kann keine valide, allgemeine Aussage zur Verbesserung der funktionellen Entwicklung unter 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.

#### 4.3.2.3.3.8 Sehschärfe – 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 4-170: Operationalisierung der Sehschärfe

Studie	Operationalisierung
UX003-CL201	<p>Die Sehschärfe ist ein wichtiger Mobilitätsfaktor, der sich auch auf die Lebensqualität des Patienten stark auswirkt. Über 60 % der MPS VII-Patienten leiden unter einer fortschreitenden Hornhauttrübung (2), die durch Akkumulation von GAGs in den Keratozyten der Cornea hervorgerufen wird (16). Bei pädiatrischen Patienten wurde die Sehschärfe mit Hilfe des <i>Kay Picture Test Crowded LOGMAR Book</i> ermittelt. Bei erwachsenen Patienten wurde die standardisierte Snellen-Sehprobentafel verwendet.</p> <p>Die Wahl der Sehprobentafel sollte im Verlauf der Studie nicht geändert werden. Jedes Studienzentrum musste zusätzlich zur Sehprobentafel mit Augenkkluder und einem Beleuchtungsraum ausgestattet sein.</p> <p>Die Ergebnisse der Tests wurden für jedes Auge unabhängig dokumentiert (in korrigiertem und nicht korrigiertem Zustand). Die Ergebnisse sollten wie folgt erzielt werden:</p> <p>Anteil, bei dem der Zähler 20 bzw. 6 ist (bezieht sich auf die Distanz von der gemessen wird (20 Fuß, 6 Meter)) und der Nenner die entsprechende Distanz darstellt, bei der eine Person mit normaler Sehschärfe die Zeile lesen kann, die der Patient noch lesen kann.</p> <p>Die dazu entsprechende Skala ist die Logarithmus Minimum separabile (logMAR, minimum angle of resolution).</p>

Die folgende *visual acuity scale* -Tabelle sollte für die Berechnung des logMARs genutzt werden:

Foot	Metre	Decimal	LogMAR
20/200	6/60	0.10	1.00
20/160	6/48	0.125	0.90
20/125	6/38	0.16	0.80
20/100	6/30	0.20	0.70
20/80	6/24	0.25	0.60
20/63	6/19	0.32	0.50
20/50	6/15	0.40	0.40
20/40	6/12	0.50	0.30
20/32	6/9.5	0.63	0.20
20/25	6/7.5	0.80	0.10
20/20	6/6	1.00	0.00
20/16	6/4.8	1.25	-0.10
20/12.5	6/3.8	1.60	-0.20
20/10	6/3	2.00	-0.30

Der Sehschärfe-Test wurde an folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt: Randomisierungsvisite in Woche 0 (Baseline) sowie, soweit verfügbar, in den Wochen 12, und 36 (oder bei einer vorzeitigen Beendigung) sowie an Beobachtungszeiträumen der Fortsetzungsphase durchgeführt. Im Verlauf der Behandlung wurden die Ergebnisse der Messung mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen und deskriptiv für jeden Patienten einzeln dargestellt.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei der Studie UX003-CL201 um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht, ist für den Endpunkt Sehschärfe mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, denn die Studienprotokolle erlaubten den Ausschluss von Patienten vom Endpunkt, wenn diese körperlich oder kognitiv nicht in der Lage waren, den Test durchzuführen. Diese Entscheidung wurde vom behandelnden Arzt getroffen. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Sehstärke (in Linien) aus UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter Sehstärke (Linie)	Dosis	Beobachtet/Veränderung zur Baseline			
		Rechtes Auge		Linkes Auge	
		Unkorrigiert	Korrigiert	Unkorrigiert	Korrigiert
<b>Patient 111-201</b>					
Baseline		-0,25		-0,25	
Woche 12	2mg/kg	0/0,25		0/0,25	
Woche 36	2mg/kg	0/0,25		0/0,25	
<b>Patient 111-202</b>					
Baseline		-5	-5	-5	-4
Woche 12	2mg/kg	-5,75/-0,75		-5,5/-0,5	
Woche 36	2mg/kg		-1,5/3,5		-1/3
Woche 84	4mg/kg	-4/1	-5/0	-5/0	-4/0
Woche 96	4mg/kg	-4/1	-5/0	-5/0	-5/-1
Woche 120	4mg/kg	-4/1	-5/0	-4/1	-5/-1
<b>Patient 111-203</b>					
Baseline		-3/2	-1	-1,4	-1,2
Woche 12	2mg/kg	-4/-0,8	-2/-1	-2/-0,6	0/1,2
Woche 36	2mg/kg	-3/0,2		-2/-0,6	
Woche 84	4mg/kg		-2/-1		-1/0,2
Woche 96	4mg/kg		-1/0		-1/0,2
Woche 120	4mg/kg		-1/0		0/1,2

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Sehstärke (logMAR) aus UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter Sehstärke (logMAR)	Dosis	Beobachtet/Veränderung zur Baseline			
		Rechtes Auge		Linkes Auge	
		Unkorrigiert	Korrigiert	Unkorrigiert	Korrigiert
<b>Patient 111-201</b>					
Baseline		0,025		0,025	
Woche 12	2mg/kg	0/-0,025		0/-0,025	
Woche 36	2mg/kg	0/-0,025		0/-0,025	
<b>Patient 111-202</b>					
Baseline		0,5	0,5	0,5	0,4
Woche 12	2mg/kg	0,575/0,075		0,55/0,05	
Woche 36	2mg/kg		0,15/-0,35		0,1/-0,3
Woche 84	4mg/kg	0,4/-0,1	0,5/0	0,5/0	0,4/0
Woche 96	4mg/kg	0,4/-0,1	0,5/0	0,5/0	0,5/0,1
Woche 120	4mg/kg	0,4/-0,1	0,5/0	0,4/-0,1	0,5/0,1
<b>Patient 11-203</b>					
Baseline		0,32	0,1	0,14	0,12
Woche 12	2mg/kg	0,4/0,08	0,2/0,1	0,2/0,06	0/-0,12
Woche 36	2mg/kg	0,3/-0,02		0,2/0,06	
Woche 84	4mg/kg		0,2/0,1		0,1/-0,02
Woche 96	4mg/kg		0,1/0		0,1/-0,02
Woche 120	4mg/kg		0,1/0		0,0/-0,12

Ergebnisbeschreibung

Zwei der untersuchten Patienten hatten zur Baseline-Untersuchung eine beeinträchtigte Sehschärfe und auch nach der Behandlung mit Vestronidase alfa wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Der Patient 111-202 hatte zur Baseline-Untersuchung korrigierte logMAR-Werte von 0,5 OD (Oculus Dexter [rechtes Auge]) und 0,4 OS (Oculus Sinister [linkes Auge]), die sich in Woche 120 mit Werten von 0,5 OD und 0,5 OS geringfügig verbessert hatten. Der Patient 111-203 hatte zur Baseline leicht abnormale korrigierte logMAR-Werte von 0,1 OD und 0,12 OS. Auch hier konnte eine Erhaltung bzw. eine geringfügige Verbesserung in Woche 120 von 0,1 OD und 0,0 OS erreicht werden. Bei Patient 111-201 konnte die zur Baseline nicht vorhandene Sehbeeinträchtigung (unkorrigiertes logMAR 0,0 in beiden Augen) zu jeder der nachfolgenden Untersuchungen erhalten werden.

**4.3.2.3.9 Motorische Fähigkeiten – 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 4-173: Operationalisierung der motorischen Fähigkeiten mittels der Checkliste grobmotorische Meilensteine und BOT-2 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
UX003-CL203	<p>Zur Messung der grobmotorischen Funktion wurde für die Studie UX003-CL203 im Zuge der ersten Prüfplanänderung zusätzlich eine <b>Checkliste grobmotorischer Meilensteine</b> (Gross Motor milestone checklist) entwickelt. Sie dient zur schnellen Erfassung des Zustands der Patienten im Hinblick auf grobmotorische Funktionen und ist somit auch für Patienten in medizinisch fragilem Zustand geeignet, die die Durchführung des Bayley-III-Tests nicht valide durchführen können. Zudem sind für die Durchführung nur sprachliche oder körperliche Interaktionen mit den Patienten notwendig.</p> <p>In der Checkliste werden beobachtete und induzierte grobmotorische Fähigkeiten bewertet. Die Items der Checkliste sind nach der Position sortiert, in die der jeweilige Test durchgeführt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückenlage (9 Items) <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Hält den Kopf in Mittellinienposition“, „Bewegungen der Extremitäten gegen die Schwerkraft“, „Hände zusammenführen über der Körpermittellinie“, „Hände zum Mund“, „Hände zu den Füßen“, „Rollt auf die Seite“, „Rollt auf den Bauch“, „Beim Hochziehen zum Sitzen hängt der Kopf nach hinten“, „Hilft beim Hochziehen zum Sitzen mit“</li> </ul> </li> <li>• Bauchlage (10 Items): <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Toleriert Bauchlage“, „Dreht den Kopf von Seite zu Seite“, „Stützt sich auf den Unterarmen ab“, „Stützt sich auf den Händen ab“, „Hebt den Kopf 45° an“, „Hebt den Kopf 90° an“, „Rollt auf den Rücken“, „Erreicht den Vierfüßlerstand“, „Bewegt sich aus dem Vierfüßlerstand in die sitzende Position“, „Kriecht“</li> </ul> </li> <li>• Sitzende Position (6 Items): <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Sitzt nur mit Unterstützung des Kopfes und des Rumpfes“, „Sitzt mit Unterstützung des oberen Rumpfes“, „Sitzt mit Unterstützung des unteren Rumpfes“, „Wird ohne Unterstützung des Kopfes herumgetragen“, „Selbstständige abgestützte Sitzposition“, „Sitzt mit freien Armen“</li> </ul> </li> </ul>

- Stehende Position (16 Items):
  - „Steht auf den unteren Extremitäten mit Unterstützung des Rumpfes“, „Steht auf den unteren Extremitäten mit Festhalten der Hände“, „Hüpft mit Unterstützung“, „Zieht sich zum Stehen hoch“, „Steht mit Festhalten an Tisch/Stuhl“, „Gehen mit Festhalten an Tisch/Stuhl (*Cruising*)“, „Geht mit Festhalten der Hände“, „Steht selbstständig ohne Unterstützung“, „Bewegt sich selbstständig vom Stand am Tisch auf den Boden“, „Bewegt sich ohne Unterstützung vom Boden in den Stand“, „Kann selbstständig Schritte machen“, „Läuft selbstständig“, „Läuft beim Tragen von Objekten“, „Geht in die Hocke und steht selbstständig wieder auf“, „Kriecht Treppen hinauf“, „Geht Treppen hinauf“

Die Items werden in aufsteigender Schwierigkeit präsentiert, um eine schnelle Messung mit wenigen Positionswechseln zu ermöglichen. Die Reihenfolge der Items kann basierend auf der klinischen Einschätzung des Untersuchenden, geändert werden. Jedes Item wird wie folgt evaluiert: „Ja“ wird angekreuzt, wenn das Kind die jeweilige Fähigkeit zeigt. „Nein“ wird angekreuzt, wenn das Kind die jeweilige Fähigkeit nicht zeigt. „NT“ wird angekreuzt, wenn die Fähigkeit nicht bewertet werden kann oder aus einem anderen Grund nicht untersucht wird. Für jedes Item steht ein Kommentarfeld zur Verfügung, in dem nützliche Informationen zum Test notiert werden können.

Für Kinder, die unter keinen Umständen eigenständig sitzen können, werden zusätzlich die Items „Toleriert unterstütztes, zurückgelehntes Sitzen in einem Kindersitz (Grad der Sitzlehne)“ und „Toleriert unterstütztes, zurückgelehntes Sitzen in einem Kindersitz (Anzahl der Minuten)“ mit folgenden Angaben zum unterstützten Sitzen dokumentiert:

- Der vom Kind tolerierte Grad der Sitzlehne (0° bedeutet aufrechtes Sitzen, 45° bedeutet Sitzen in einer Position in der Mitte zwischen aufrechtem Sitzen und Liegen).
- Die Anzahl der Minuten, die das Kind das Sitzen in dieser zurückgelehnten Position tolerierte.
- Ankreuzen von „NA“, wenn das Kind eigenständig sitzen kann.
- Ankreuzen von „NT“, wenn die Fähigkeit nicht bewertet wurde.

Außerdem trägt der Untersuchende am oberen Rand des Untersuchungsbogens die Patientenidentifikationsnummer und den Beobachtungszeitpunkt ein. Nach der Untersuchung unterschreibt der Untersuchende am unteren Rand des Untersuchungsbogens und trägt das Datum ein.

Die Checkliste wurde ausschließlich von medizinischem Personal abgearbeitet, das vertraut im Umgang mit Kleinkindern und mit der Erfassung kindlicher Entwicklung war. Die Checkliste wurde mit allen Patienten in Zentren innerhalb und außerhalb der USA unabhängig von deren Primärsprache durchgeführt. Die Erhebung der Checkliste grobmotorischer Meilensteine war jeweils zu den Zeitpunkten Baseline (Woche 0), Woche 24 und Woche 48 bzw. zum Zeitpunkt des frühzeitigen Ausscheidens (falls die letzte Erhebung nicht innerhalb eines Monats vor Ausscheidens stattfand) vorgesehen und danach zusätzlich alle 48 Wochen im Fortsetzungszeitraum Woche 50-240. Für jeden Patienten wurde die Anzahl der erreichten Meilensteine pro Position und Beobachtungszeitpunkt bestimmt. Anschließend wurden die absoluten Häufigkeiten der einzelnen Beobachtungszeitpunkte für jeden Patienten deskriptiv miteinander verglichen.

UX003-CL201	MPS VII-Patienten können in ihren motorischen Fähigkeiten stark eingeschränkt sein. Zur Evaluation der motorischen Fähigkeiten wurde in der Studie UX003-CL201 der <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition</i> (BOT-2) eingesetzt.
-------------	--

Das Testverfahren ist abwechslungsreich, kindgerecht und baut auf alltagsrelevanten motorischen Aufgaben (Malen, Schneiden, Balancieren, Ballfangen, Rennen usw.) auf. Der Test besitzt zudem starke psychometrische Eigenschaften.

Mithilfe des BOT-2 können grob- und feinmotorische Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren gemessen werden. Der BOT-2 besteht aus 4 Subskalen, die aus jeweils 2 Untertests aufgebaut sind:

- Feinmotorik: Feinmotorische Steuerung:
  - Feinmotorische Genauigkeit, 7 Einzeltests (eingeschlossen in der Studie)
  - Feinmotorische Integration, 8 Einzeltests
- Feinmotorik: Handkoordination
  - Handgeschicklichkeit, 5 Einzeltests (eingeschlossen in der Studie)
  - Koordination der oberen Extremitäten, 7 Einzeltests
- Grobmotorik: Körperkoordination
  - Beidseitige Körperkoordination, 7 Einzeltests
  - Gleichgewicht, 9 Einzeltests (eingeschlossen in der Studie)
- Grobmotorik: Kraft und Gewandtheit
  - Schnelligkeit und Geschicklichkeit, 5 Einzeltests (eingeschlossen in der Studie)
  - Kraft, 5 Einzeltests

In der Studie UX003-CL201 wurde von jeder Subskala jeweils ein Untertest erhoben: Feinmotorische Genauigkeit, Handgeschicklichkeit, Gleichgewicht, Schnelligkeit und Geschicklichkeit. Die Gesamtpunktzahl der Ergebnisse der einzelnen Untertests wurde jeweils angegeben. Folgende Aspekte sollten bei der Durchführung des jeweiligen Tests beachtet werden:

- Wenn die zu testende Person eine Pause brauchte, sollte der Person die Pause gewährt werden und ein erneuter Versuch der Testung unternommen werden.
- Wenn der Proband den Test versuchte, ihn aber nicht durchführen konnte, wurde dies mit einer Null bewertet.
- Wenn der Proband den Test verweigerte oder nach Einschätzung des Endpunkterhebers den Anweisungen nicht folgen konnte, wurde dieser Wert nicht gewertet, sondern als „N/A“ angegeben.
- Für Probanden in einem Alter über 21 Jahre wurden die Normwerte verwendet, die für 21-jährige verfügbar sind.

Die Messung des BOT-2 Tests wurde an folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt: Bei der Randomisierungsvisite in Woche 0 (Baseline) sowie, soweit verfügbar, in den Wochen 6, 12, 22, 30 und 36 (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie) sowie an Beobachtungszeiträumen der Fortsetzungsphase durchgeführt. Im Verlauf der Behandlung wurden die Ergebnisse der Messung mit dem Anfangsergebnis vor Beginn der Behandlung verglichen und deskriptiv für jeden Patienten einzeln dargestellt.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei der Studie UX003-CL203 um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht, ist für den Endpunkt motorische Fähigkeiten mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, denn die Studienprotokolle erlaubten den Ausschluss von Patienten vom Endpunkt, wenn diese körperlich oder kognitiv nicht in der Lage waren, den Test durchzuführen. Diese Entscheidung wurde vom behandelnden Arzt getroffen. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Ergebnisse aus der Studie UX003-CL203

Tabelle 4-174: Ergebnisse für die Checkliste grobmotorische Meilensteine – Position Rückenlage aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Patient	Zeitpunkt	Hält den Kopf in Mittellinienposition	Bewegungen der Extremitäten gegen die Schwerkraft	Hände zusammenführen über der Körpermittellinie	Hände zum Mund	Hände zu den Füßen	Rollt auf die Seite	Rollt auf den Bauch	Beim Hochziehen zum Sitzen hängt der Kopf nach hinten	Hilft beim Hochziehen zum Sitzen mit	Gesamtzahl erreichter Meilensteine (Anzahl getesteter Items)
104-211	Baseline <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	- (-)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NT	NT	7 (7)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NT	NT	7 (7)
	Woche 96	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	8 (9)
104-212	Baseline	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	NEIN	6 (9)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	7 (9)
	Woche 48 <sup>b</sup>	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NT	NT	7 (7)
104-213	Baseline	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	NEIN	NT	NT	5 (7)
	Woche 24 <sup>b</sup>	JA	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	1 (1)
	Woche 42 <sup>c</sup>	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	NEIN	6 (9)
119-214	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	9 (9)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	9 (9)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	8 (9)
136-215	Baseline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 8 <sup>d</sup>	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	NEIN	8 (9)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	NEIN	8 (9)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	9 (9)
136-216	Baseline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 8 <sup>d</sup>	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA	NEIN	NEIN	7 (9)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	9 (9)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	9 (9)
154-217	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	NEIN	8 (9)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	NEIN	8 (9)
224-218	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	9 (9)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	9 (9)

a: Patient wurde vor der ersten Prüfplanänderung und damit vor Beginn der Verwendung der Checkliste grobmotorischer Meilensteine in die Studie eingeschlossen.  
b: NT – Items konnten aufgrund medizinischer Komplikationen nicht getestet werden.  
c: Der Patient schied in Woche 42 frühzeitig aus der Studie UX003-CL203 aus.  
d: Die Checkliste grobmotorischer Meilensteine wurde bei der Patientin erstmals außerplanmäßig in Woche 8 durchgeführt.

Tabelle 4-175: Ergebnisse für die Checkliste grobmotorische Meilensteine – Position Bauchlage aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Patient	Zeitpunkt	Toleriert Bauchlage	Dreht den Kopf von Seite zu Seite	Stützt sich auf den Unterarmen ab	Stützt sich auf den Händen ab	Hebt den Kopf 45° an	Hebt den Kopf 90° an	Rollt auf den Rücken	Erreicht den Vierfüßlerstand	Bewegt sich aus dem Vierfüßlerstand in die sitzende Position	Kriecht	Gesamtzahl erreichter Meilensteine (Anzahl getesteter Items)
104-211	Baseline <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
104-212	Baseline	JA	JA	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	JA	NEIN	NEIN	NEIN	7 (10)
	Woche 24	JA	JA	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	JA	NEIN	NEIN	NEIN	7 (10)
	Woche 48 <sup>b</sup>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0 (0)
104-213	Baseline	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0 (0)
	Woche 24 <sup>b</sup>	NEIN	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0 (1)
	Woche 42 <sup>c</sup>	NEIN	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0 (1)
119-214	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
136-215	Baseline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 8 <sup>d</sup>	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NT	NT	NT	7 (7)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
136-216	Baseline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 8 <sup>d</sup>	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	NT	NT	NT	6 (7)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
154-217	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
224-218	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10 (10)

a: Patient wurde vor der ersten Prüfplanänderung und damit vor Beginn der Verwendung der Checkliste grobmotorischer Meilensteine in die Studie eingeschlossen.  
b: NT – Items konnten aufgrund medizinischer Komplikationen nicht getestet werden.  
c: Der Patient schied in Woche 42 frühzeitig aus der Studie UX003-CL203 aus.  
d: Die Checkliste grobmotorischer Meilensteine wurde bei der Patientin erstmals außerplanmäßig in Woche 8 durchgeführt.

Tabelle 4-176: Ergebnisse für die Checkliste grobmotorische Meilensteine –Sitzende Position aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Patient	Zeitpunkt	Sitzt nur mit Unterstützung des Kopfes und des Rumpfes	Sitzt mit Unterstützung des oberen Rumpfes	Sitzt mit Unterstützung des unteren Rumpfes	Wird ohne Unterstützung des Kopfes herumgetragen	Selbstständige abgestützte Sitzposition	Sitzt mit freien Armen	Gesamtzahl erreichter Meilensteine (Anzahl getesteter Items)
104-211	Baseline <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
	Woche 96	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
104-212	Baseline	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	0 (6)
	Woche 24	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	0 (6)
	Woche 48	JA	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	1 (6)
104-213	Baseline	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0 (0)
	Woche 24 <sup>b</sup>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0 (0)
	Woche 42 <sup>c</sup>	JA	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	1 (6)
119-214	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
136-215	Baseline	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 8 <sup>d</sup>	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
136-216	Baseline	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 8 <sup>d</sup>	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
154-217	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
224-218	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	6 (6)

a: Patient wurde vor der ersten Prüfplanänderung und damit vor Beginn der Verwendung der Checkliste grobmotorischer Meilensteine in die Studie eingeschlossen.  
b: NT – Items konnten aufgrund medizinischer Komplikationen nicht getestet werden.  
c: Der Patient schied in Woche 42 frühzeitig aus der Studie UX003-CL203 aus.  
d: Die Checkliste grobmotorischer Meilensteine wurde bei der Patientin erstmals außerplanmäßig in Woche 8 durchgeführt.

Tabelle 4-177 Ergebnisse für die Checkliste grobmotorische Meilensteine – Stehende Position aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Patient	Zeitpunkt	Steht auf den unteren Extremitäten mit Unterstützung des Rumpfes	Steht auf den unteren Extremitäten mit Festhalten der Hände	Hüpft mit Unterstützung	Zieht sich zum Stehen hoch	Steht mit Festhalten an Tisch/Stuhl	Gehen mit Festhalten an Tisch/Stuhl (Crusing)	Geht mit Festhalten der Hände	Steht selbstständig ohne Unterstützung	Bewegt sich selbstständig vom Stand am Tisch auf den Boden	Bewegt sich ohne Unterstützung vom Boden in den Stand	Kann selbstständig Schritte machen	Läuft selbstständig	Läuft beim Tragen von Objekten	Geht in die Hocke und steht selbstständig wieder auf	Kriecht Treppen hinauf	Geht Treppen hinauf	Gesamtzahl erreichter Meilensteine (Anzahl getesteter Items)
104-211	Baseline <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	16 (16)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	16 (16)
	Woche 96	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	16 (16)
104-212	Baseline	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	0 (16)
	Woche 24	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	0 (16)
	Woche 48 <sup>b</sup>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0 (0)
104-213	Baseline	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0 (0)
	Woche 24 <sup>b</sup>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0 (0)
	Woche 42 <sup>c</sup>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0 (0)
119-214	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	NEIN	14 (16)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	16 (16)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NT	15 (15)
136-215	Baseline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 8 <sup>d</sup>	JA	JA	NT	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NT	JA	14 (14)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	16 (16)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	16 (16)
136-216	Baseline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 8 <sup>d</sup>	JA	JA	NT	JA	JA	NT	JA	JA	NEIN	NEIN	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	11 (14)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NT	JA	NEIN	14 (15)
	Woche 48	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	15 (16)
154-217	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NT	JA	15 (15)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NT	JA	15 (15)
224-218	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA	14 (16)
	Woche 24	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA	14 (16)

---

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

- a: Der Patient wurde vor der ersten Prüfplanänderung und damit vor Beginn der Verwendung der Checkliste grobmotorischer Meilensteine in die Studie eingeschlossen.
- b: NT – Items konnten aufgrund medizinischer Komplikationen nicht getestet werden.
- c: Der Patient schied in Woche 42 frühzeitig aus der Studie UX003-CL203 aus.
- d: Die Checkliste grobmotorischer Meilensteine wurde bei der Patientin erstmals außerplanmäßig in Woche 8 durchgeführt.

### Ergebnisbeschreibung

Patient 104-211 wurde vor der ersten Prüfplanänderung in die Studie UX003-CL203 eingeschlossen. Da die Checkliste grobmotorischer Meilensteine erst ab der ersten Prüfplanänderung verwendet wurde, gibt es zum Beobachtungszeitpunkt Baseline keine Daten. Zu den Beobachtungszeitpunkten Woche 24 und 48 konnten zwei Items in Rückenlage nicht getestet werden („Beim Hochziehen zum Sitzen Kopf nach hinten hängend“, „Hilft beim Hochziehen zum Sitzen mit“). Zum Beobachtungszeitpunkt Woche 96 wurden alle Meilensteine getestet. Der Patient zeigte zu allen Beobachtungszeitpunkten Fertigkeiten in allen getesteten Meilensteinen mit Ausnahme des Items „Beim Hochziehen zum Sitzen Kopf nach hinten hängend“.

Patient 104-212 absolvierte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline erfolgreich 6 von 9 Items in Rückenlage („Hände zu den Füßen“, „Beim Hochziehen zum Sitzen Kopf nach hinten hängend“ und „Hilft beim Hochziehen zum Sitzen mit“ wurden nicht absolviert), 3 von 10 Items in Bauchlage („Toleriert Bauchlage“, „Dreht den Kopf von Seite zu Seite“ und „Rollt auf den Rücken“) und keines der Items in sitzender und stehender Position. Da der Patient unter keinen Umständen eigenständig sitzen konnte, wurden zusätzlich die Items „Toleriert unterstütztes, zurückgelehntes Sitzen in einem Kindersitz (Grad der Sitzlehne)“ und „Toleriert unterstütztes, zurückgelehntes Sitzen in einem Kindersitz (Anzahl der Minuten)“ getestet. Dabei tolerierte der Patient unterstütztes, zurückgelehntes Sitzen über einen längeren Zeitraum in einem Kindersitz, der um 45° nach hinten gelehnt war. Zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 absolvierte der Patient in Rückenlage auch das zum Beobachtungszeitpunkt Baseline nicht gezeigte Item „Hände zu den Füßen“ erfolgreich. Bei den Items in Bauchlage, sitzender und stehender Position gab es keine Veränderungen im Vergleich zur Baseline. Zum Beobachtungszeitpunkt Woche 48 konnten aufgrund medizinischer Komplikationen einschließlich Atemschwierigkeiten alle Items in Bauchlage und stehender Position sowie zwei Items in Rückenlage („Beim Hochziehen zum Sitzen Kopf nach hinten hängend“ und „Hilft beim Hochziehen zum Sitzen mit“) nicht getestet werden. In Rückenlage absolvierte der Patient alle sieben getesteten Items erfolgreich. In sitzender Position absolvierte der Patient in Woche 48 im Gegensatz zu Baseline und Woche 24 erfolgreich „Sitzt nur mit Unterstützung des Kopfes und des Rumpfes“. Außerdem tolerierte der Patient erneut unterstütztes, zurückgelehntes Sitzen in einem Kindersitz, der um 45° nach hinten gelehnt war.

Patient 104-213 absolvierte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline erfolgreich fünf von sieben getesteten Items in Rückenlage (die Meilensteine „Beim Hochziehen zum Sitzen Kopf nach hinten hängend“ und „Hilft beim Hochziehen zum Sitzen mit“ konnten nicht getestet werden). Die Items in Bauchlage, stehender und sitzender Position konnten nicht getestet werden. In Woche 24 konnten aufgrund von Atemwegsproblemen insgesamt nur zwei Items getestet werden, bei denen es keine Veränderung im Vergleich zur Baseline gab. Zum Beobachtungszeitpunkt des frühzeitigen Ausscheidens aus der Studie UX003-CL203 in Woche 42 konnten alle Items in Rückenlage und sitzender Position getestet werden. Dabei konnte der Patient das zur Baseline nicht absolvierte Item „Rollt auf den Bauch“ erfolgreich absolvieren. In sitzender Position absolvierte der Patient außerdem erfolgreich das zur Baseline nicht

testbare Item „Sitzt nur mit Unterstützung des Kopfes und des Rumpfes“. Die Bauchlage konnte der Patient jedoch nicht tolerieren.

Patient 119-214 absolvierte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline erfolgreich alle Items in Rückenlage, alle Items in Bauchlage und sitzender Position sowie alle Items in stehender Position mit Ausnahme von „Geht in die Hocke und steht selbstständig wieder auf“ und „Geht Treppen hinauf“. Diese Items absolvierte der Patient jedoch erfolgreich zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24, sodass zu diesem Zeitpunkt alle Meilensteine erfolgreich absolviert wurden. In Woche 48 wurde der Meilenstein „Beim Hochziehen zum Sitzen Kopf nach hinten hängend“ jedoch nicht erreicht und das Item „Geht Treppen hinauf“ konnte nicht getestet werden. Alle übrigen Items wurden vom Patienten erfolgreich absolviert.

Patientin 136-215 absolvierte zum ersten außerplanmäßigen Messzeitpunkt in Woche 8 erfolgreich acht Items in Rückenlage (alle außer „Hilft beim Hochziehen zum Sitzen mit“), alle sieben getesteten Items in Bauchlage („Erreicht den Vierfüßlerstand“, „Bewegt sich aus dem Vierfüßlerstand in die sitzende Position“ und „Kriecht“ wurden nicht getestet), alle Items in sitzender Position und alle 14 getesteten Items in stehender Position („Hüpft mit Unterstützung“ und „Kriecht Treppen hinauf“ wurden nicht getestet). Zu den Beobachtungszeitpunkten Woche 24 und 48 absolvierte die Patientin erfolgreich alle Items in Bauchlage, sitzender Position und stehender Position. In Woche 48 absolvierte die Patientin schließlich erstmals auch das Item „Hilft beim Hochziehen zum Sitzen mit“ in Rückenlage erfolgreich, sodass zu diesem Beobachtungszeitpunkt alle Meilensteine erreicht wurden.

Patientin 136-216 absolvierte zum ersten außerplanmäßigen Messzeitpunkt in Woche 8 erfolgreich sieben Items in Rückenlage, sechs von sieben getesteten Items in Bauchlage („Erreicht den Vierfüßlerstand“, „Bewegt sich aus dem Vierfüßlerstand in die sitzende Position“ und „Kriecht“ wurden nicht getestet), alle Items in sitzender Position und elf von 14 getesteten Items in stehender Position („Hüpft mit Unterstützung“ und „Gehen mit Festhalten an Stuhl und Tisch (*Cruising*)“ wurden nicht getestet). Zu den Beobachtungszeitpunkten Woche 24 und 48 absolvierte die Patientin alle Items in Rückenlage erfolgreich. In Bauchlage zeigte die Patientin nun auch den Meilenstein „Hebt den Kopf 90° an“ und absolvierte erfolgreich die drei zum ersten Messzeitpunkt nicht getesteten Items. In stehender Position zeigte die Patientin nun auch die Meilensteine „Bewegt sich selbstständig vom Stand am Tisch auf den Boden“ und „Bewegt sich ohne Unterstützung vom Boden in den Stand“ (in Woche 24 konnte das Item „Geht in die Hocke und steht selbstständig wieder auf“ nicht getestet werden). Wie bereits zum ersten Messzeitpunkt wurden auch alle Items in sitzender Position von der Patientin erfolgreich absolviert. Somit wurden zum Beobachtungszeitpunkt Woche 48 alle Meilensteine außer „Geht Treppen hinauf“ von der Patientin erreicht.

Patientin 154-217 absolvierte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline erfolgreich alle Meilensteine in Rückenlage mit Ausnahme von „Hilft beim Hochziehen zum Sitzen mit“, alle Items in Bauchlage und sitzender Position sowie alle getesteten Items in stehender Position („Kriecht Treppen hinauf“ konnte nicht getestet werden). Zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 konnten keine Veränderungen im Vergleich zur Baseline beobachtet werden.

Patient 224-218 absolvierte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline erfolgreich alle Meilensteine in Rückenlage, Bauchlage und sitzender Position sowie alle Items in stehender Position mit Ausnahme von „Bewegt sich ohne Unterstützung vom Boden in den Stand“ und „Geht in die Hocke und steht selbstständig wieder auf“. Zum Beobachtungszeitpunkt Woche 24 konnten keine Veränderungen im Vergleich zur Baseline beobachtet werden.

Insgesamt haben fünf der acht untersuchten Patienten Verbesserungen der grobmotorischen Funktion unter der Behandlung mit Vestronidase alfa gezeigt. Die verbliebenen drei Patienten zeigten bereits zum Beobachtungszeitpunkt Baseline keine oder kaum Einschränkungen der grobmotorischen Funktion, sodass eine zusätzliche Verbesserung durch die Behandlung mit Vestronidase alfa nicht möglich war. Lediglich bei einem Patienten war eine Verschlechterung der grobmotorischen Funktion beim Item „Beim Hochziehen zum Sitzen hängt der Kopf nach hinten“ jeweils von Baseline und Woche 24 zu Woche 48 zu beobachten.

### Ergebnisse aus der Studie UX003-CL201

Tabelle 4-178: Ergebnisse für die motorischen Fähigkeiten gemessen mit BOT-2 – Untertests zu Feinmotorik (Feinmotorische Genauigkeit, Handgeschicklichkeit) und Grobmotorik (Gleichgewicht, Schnelligkeit und Geschicklichkeit) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter BOT-2	Dosis	Gesamtpunktzahl / Skalenwert / Altersäquivalent			
		Feinmotorische Genauigkeit	Hand- geschicklichkeit	Gleichgewicht	Schnelligkeit und Geschicklichkeit
<b>Patient 111-201</b>					
<b>Screening</b>	-	ND: C/A	ND: C/A	ND: C/A	ND: C/A
<b>Baseline</b>	-	AT: C/A	AT: C/A	ND: C/A	AT: C/A
<b>Woche 6</b>	2mg/kg	0 / 1 / <4	AT: C/A	ND: C/A	AT: C/A
<b>Woche 12</b>	2mg/kg	0 / 1 / <4	AT: C/A	ND: PHY	AT: PHY
<b>Woche 22</b>	1mg/kg	0 / 1 / <4	ND: C/A	ND: PHY	AT: C/A
<b>Woche 30</b>	4mg/kg	1 / 1 / <4	0 / 1 / <4	ND: PHY	AT: PHY
<b>Woche 36</b>	2mg/kg	1 / 1 / <4	0 / 1 / <4	ND: C/A	ND: C/A
<b>Woche 48</b>	2mg/kg	0 / 1 / <4	0 / 1 / <4	ND: PHY	AT: PHY
<b>Woche 60</b>	2mg/kg	1 / 1 / <4	0 / 1 / <4	ND: INJ	ND: INJ
<b>Woche 72</b>	2mg/kg	0 / 1 / <4	0 / 1 / <4	ND: INJ	ND: INJ
<b>Patient 111-202</b>					
<b>Screening</b>	-	7 / 2 / <4	7 / 1 / <4	4 / 1 / <4	2 / 1 / <4
<b>Baseline</b>	-	10 / 3 / <4	8 / 1 / <4	1 / 1 / <4	2 / 1 / <4
<b>Woche 6</b>	2mg/kg	11 / 3 / 4:0-4:1	8 / 1 / <4	ND: PHY	ND: PHY
<b>Woche 12</b>	2mg/kg	11 / 3 / 4:0-4:1	9 / 2 / <4	AT: PHY	AT: PHY
<b>Woche 22</b>	1mg/kg	12 / 4 / 4:2-4:3	9 / 2 / <4	0 / 1 / <4	0 / 1 / <4
<b>Woche 30</b>	4mg/kg	8 / 2 / <4	8 / 1 / <4	0 / 1 / <4	2 / 1 / <4
<b>Woche 36</b>	2mg/kg	9 / 2 / <4	8 / 2 / <4	1 / 1 / <4	0 / 1 / <4
<b>Woche 48</b>	2mg/kg	13 / 4 / 4:4-4:5	11 / 2 / <4	2 / 1 / <4	AT: PHY
<b>Woche 60</b>	2mg/kg	13 / 4 / 4:0-4:1	10 / 2 / <4	AT: PHY	AT: PHY
<b>Woche 72</b>	2mg/kg	11 / 3 / 4:4-4:5	10 / 2 / <4	ND: C/A	AT: PHY
<b>Woche 84</b>	4mg/kg	12 / 3 / 4:2-4:3	7 / 1 / <4	ND: PHY	AT: PHY
<b>Woche 96</b>	4mg/kg	11 / 3 / 4:0-4:1	7 / 1 / <4	0 / 1 / <4	AT: PHY
<b>Woche 120</b>	4mg/kg	8 / 2 / <4	6 / 1 / <4	ND: PHY	AT: PHY
<b>Patient 111-203</b>					

<b>Screening</b>	-	16 / - / 5:6-5:7	30 / - / 7:0-7:2	-	-
<b>Baseline<sup>a</sup></b>	-	-	-	-	-
<b>Woche 6</b>	2mg/kg	17 / - / 5:10-5:11	34 / - / 8:0-8:2	AT: PHY	AT: PHY
<b>Woche 12</b>	2mg/kg	18 / - / 6:0-6:2	31 / - / 7:3-7:5	11 / - / <4	AT: PHY
<b>Woche 22</b>	1mg/kg	18 / - / 6:0-6:2	39 / - / 11:0-11:2	AT: PHY	AT: PHY
<b>Woche 30</b>	4mg/kg	21 / - / 6:9-6:11	32 / - / 7:6-7:8	7 / - / <4	1 / - / <4
<b>Woche 36</b>	2mg/kg	23 / - / 7:6-7:8	25 / - / 6:0-6:2	ND: INJ	ND: INJ
<b>Woche 48</b>	2mg/kg	22 / - / 7:0-7:2	38 / - / 10:3-10:5	ND: INJ	ND: INJ
<b>Woche 60</b>	2mg/kg	23 / - / 7:6-7:8	34 / - / 8:0-8:2	ND: INJ	ND: INJ
<b>Woche 72</b>	2mg/kg	18 / - / 6:0-6:2	35 / - / 8:6-8:8	ND: INJ	ND: INJ
<b>Woche 84</b>	4mg/kg	21 / - / 6:9-6:11	32 / - / 7:6-7:8	AT: INJ	AT: INJ
<b>Woche 96</b>	4mg/kg	20 / - / 6:6-6:8	29 / - / 6:9-6:11	5 / - / <4	5 / - / <4
<b>Woche 120</b>	4mg/kg	24 / - / 7:9-7:11	32 / - / 7:6-7:8	12 / - / <4	6 / - / <4

Legende:

ND: INJ – Nicht durchgeführt: kontraindiziert aufgrund von akuter Krankheit oder Verletzung

ND: C/A – Nicht durchgeführt: Der Patient war aufgrund von kognitiver Beeinträchtigung oder des Alters nicht in der Lage die Testinstruktionen zu verstehen und zu befolgen

ND: PHY – Nicht durchgeführt: Der Patient konnte den Test aufgrund von körperlicher Missbildung oder Beeinträchtigung nicht durchführen

AT: INJ – Durchführung versucht, aber nicht vollständig aufgrund von akuter Krankheit oder Verletzung

AT: C/A – Durchführung versucht, aber aufgrund von kognitiver Beeinträchtigung oder des Alters nicht vollständig

AT: PHY – Durchführung versucht, aber nicht vollständig aufgrund von körperlicher Missbildung oder Beeinträchtigung

a: Zur Baseline wurde der BOT-2 nicht durchgeführt, da die Messung zum Screening nur 6 Tage vorher erfolgt war.

### Ergebnisbeschreibung

Die Fein- und Grobmotorik wurde mit dem BOT-2 Entwicklungstest bewertet. Viele der BOT-2-Subtests konnten aufgrund von kognitiven oder körperlichen Beeinträchtigungen nicht für alle drei Patienten abgeschlossen werden. Verbesserungen wurden in der Gesamtpunktzahl für die feinmotorische Genauigkeit und für die Altersäquivalenzen bei zwei Patienten (111-202 und 111-203) erreicht. Außerdem wurden bei einem Patienten (111-203) Verbesserungen der Gesamtpunktzahl und Altersäquivalente im Subtest für manuelle Geschicklichkeit beobachtet.

Patient 111-203 verbesserte sich bei den meisten Aufgaben im Bereich Feinmotorik, insbesondere bei Aufgaben wie Ausmalen, Zeichnen von gekrümmten Linien, Verbinden von Punkten, Falten von Papier und Schneiden mit einer Schere. Der Patient war anfangs aufgrund von körperlichen Beeinträchtigungen nicht in der Lage, die grobmotorischen Aufgaben des BOT-2 (Gleichgewicht, Laufgeschwindigkeit und Agilität) durchzuführen. Nach einer Hüftoperation und während der Behandlung mit Vestronidase alfa konnte er jedoch alle Aufgaben der Subtests Gleichgewicht, Laufgeschwindigkeit und Agilität durchführen. Seine Werte weisen darauf hin, dass er in Woche 120 immer noch sehr stark in der grobmotorischen Funktion beeinträchtigt war.

Der jüngste Patient (111-201) war im gesamten Behandlungsverlauf aufgrund seiner kognitiven Fähigkeiten bzw. seines Alters oder aufgrund von körperlichen Beeinträchtigungen nicht in der Lage die grobmotorischen Aufgaben des BOT-2 (Gleichgewicht, Laufgeschwindigkeit und

Agilität) durchzuführen. Ab Woche 6 bzw. 30 und im weiteren Studienverlauf konnte der Patient die Tests für Feinmotorik bzw. manuelle Geschicklichkeit absolvieren. Die Ergebnisse blieben jedoch stabil.

#### 4.3.2.3.3.10 Selbstversorgung und Mobilität – 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 4-179: Operationalisierung der Selbstversorgung und Mobilität mittels MPS HAQ

Studie	Operationalisierung
UX003-CL201	<p>Patienten-berichtete Daten zu Beeinträchtigungen und der Selbstversorgung bei MPS VII wurden unter anderem mit dem „Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire“ (MPS HAQ) evaluiert. Dieses Instrument zielt darauf ab, die durch die Behandlung mit Vestronidase alfa hervorgerufenen Veränderungen in der Fähigkeit zur täglichen Selbstversorgung und in der Mobilität, welche durch die klinische Manifestation der MPS VII eingeschränkt sein können, zu erfassen. Der MPS HAQ ist kein klassisches Instrument, das die Lebensqualität einstuft, es erfasst jedoch die Krankheitslast des Patienten und wird unter der Kategorie Morbidität in dem vorliegenden Dossier bewertet.</p> <p>Der MPS HAQ umfasst insgesamt 52 Fragen zur Selbstversorgung und Mobilität. Es wurde jeweils gefragt, ob der Patient in der Lage war, die verschiedenen Tätigkeiten auszuüben. Im Bereich Selbstversorgung beinhaltet der Fragebogen Items zu den folgenden Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essen/Trinken (7 Fragen)</li> <li>• An-/Auskleiden (9 Fragen)</li> <li>• Körperhygiene (11 Fragen)</li> </ul> <p>Im Bereich Mobilität werden Fragen zu den folgenden Domänen gestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beweglichkeit (5 Fragen)</li> <li>• Gehen (3 Fragen)</li> <li>• Treppensteigen (2 Fragen)</li> </ul> <p>Jedes Item der Bereiche Selbstversorgung und Mobilität wurde mit einem Punktwert von 0 (keine Schwierigkeiten) bis 10 (extreme Schwierigkeiten oder nicht in der Lage, die Tätigkeit zu verrichten) bewertet. Die Punkte wurden für jede Domäne (Essen/Trinken, An-/Auskleiden, Körperhygiene, Beweglichkeit, Gehen und Treppensteigen) summiert und durch die Anzahl der Fragen der jeweiligen Domäne geteilt (fehlende Fragen innerhalb der Domänen wurden vorher subtrahiert). Die so errechneten Werte wurden jeweils auf ganze Zahlen gerundet. Die Gesamtpunktzahlen der Domänen Essen/Trinken, An-/Auskleiden, Körperhygiene wurden anschließend summiert und durch drei dividiert, um den Punktwert für den Bereich Selbstversorgung zu erhalten. Gleichmaßen wurde mit den Gesamtpunktzahlen der Domänen Beweglichkeit, Gehen und Treppensteigen verfahren, um den Punktwert für den Bereich Mobilität zu erhalten.</p> <p>Neben der Selbstversorgung und der Mobilität wurde auch die Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern erfasst, um zu beurteilen, inwieweit für die Bewältigung der Aufgaben aus den Bereichen Selbstversorgung und Mobilität die Unterstützung von Eltern/Pflegenden/Betreuern benötigt wurde. Der Bereich Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern bestand aus dreizehn Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten (0 - Patient ist unabhängig, benötigt 1 - minimale, 2 - moderate oder 3 - komplette Unterstützung). Die Aktivitäten schlossen Essen, Pflege, Baden, Ankleiden des oberen und unteren Körperbereichs, Toilettengang, Aufstehen (von Möbeln oder der Toilette), Fahren mit dem Auto (Ein-/Aussteigen, Sicherheitsgurt anlegen und Öffnen und Schließen der Autotür), ins Bett legen/vom Bett aufstehen oder in Bettposition wechseln, eine Badewanne betreten oder verlassen, Bewegung in</p>

Innenräumen (etwa 3-4 Zimmer, Öffnen und Schließen von Türen, Tragen von Gegenständen), Bewegung draußen (etwa 15 Autolängen auf ebener Fläche) und Treppensteigen (12-15 Stufen hinauf und hinunter gehen mit oder ohne Benutzung eines Handlaufs) ein. Aus den 13 Items wurde ein Gesamtwert gebildet, der den Grad der Unterstützung der Patienten durch die Eltern/Pflegenden/Betreuer widerspiegelte.

Zusätzlich wurde der Einsatz von Hilfsmitteln, wie etwa Rollstühlen oder Gehhilfen, abgefragt. Folgende Auswahlmöglichkeiten wurden dazu gegeben: nein, Rollstuhl, der geschoben werden muss, elektrischer Rollstuhl, beides. Falls ein Rollstuhl zum Einsatz kam, wurden die Patienten befragt, wie oft sie einen Rollstuhl benutzten (weniger als die Hälfte, die Hälfte oder mehr als die Hälfte der Zeit während sich der Patient bewegt oder immer). Zudem wurde der Patient gefragt, ob Gehhilfen verwendet wurden (ja, nein). Falls diese verwendet wurden, wurde nach der Art der Gehhilfe gefragt (Stützapparat, Lagerungsohese oder Schienen; Krücken; Gehstock; Rollator) und wie oft die Gehhilfen benutzt werden (weniger als die Hälfte, die Hälfte oder mehr als die Hälfte der Zeit während sich der Patient bewegt oder immer).

Abhängig vom Zustand des Patienten wurde der MPS HAQ entweder durch den Patienten selbst ausgefüllt oder der Fragebogen wurde über ein Interview ausgefüllt. Falls der Patient nicht dazu in der Lage war, selbst Auskunft zu geben, konnte dies von den Eltern/Pflegenden/Betreuern erledigt werden. Der MPS HAQ musste während der gesamten Studie durch dieselbe Person ausgefüllt werden.

Die Ergebnisse des MPS HAQ wurden für jeden Patienten einzeln deskriptiv dargestellt.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei der Studie UX003-CL201 um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht, ist für den Endpunkt Treppensteigen mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-180: Ergebnisse der einzelnen Domänen des MPS HAQ pro Patient aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter MPS HAQ	Befragter	Dosis	Beobachtet/ Veränderung zur Baseline					
			Essen/ Trinken	An-/ Auskleiden	Hygiene	Bewe- gung	Gehen	Treppen- steigen
<b>Patient 111-201</b>								
<b>Baseline</b>	Vater		7	10	8	8	6	8
<b>Woche 6</b>	Vater	2mg/kg	6/-1	10/0	6/-2	4/-4	3/-3	0/-8
<b>Woche 12</b>	Vater	2mg/kg	6/-1	10/0	7/-1	4-4	2/-4	4/-4
<b>Woche 22</b>	Vater	1mg/kg	4/-3	10/0	5/-3	2/-6	1/-5	1/-7
<b>Woche 30</b>	Vater	4mg/kg	2/-5	9/-1	5/-3	2/-6	2/-4	0/-8
<b>Woche 36</b>	Vater	2mg/kg	2/-5	7/-3	5/-3	2/-6	1/-5	1/-7
<b>Woche 48</b>	Vater	2mg/kg	2/-5	6/-4	4/-4	2/-6	10/4	4/-4
<b>Woche 60</b>	Vater	2mg/kg	0/-7	8/-2	5/-3	4/-4	10/4	5/-3
<b>Woche 72</b>	Vater	2mg/kg	3/-4	8/-2	4/-4	4/-4	9/3	4/-4
<b>Patient 111-202</b>								
<b>Baseline</b>	Mutter		2	3	3	1	1	3
<b>Woche 6</b>	Mutter	2mg/kg	1/-1	3/0	3/0	5/4	4/3	7/4
<b>Woche 12</b>	Mutter	2mg/kg	1/-1	3/0	3/0	4/3	3/2	4/1
<b>Woche 22</b>	Mutter	1mg/kg	2/0	4/1	3/0	4/3	3/2	5/2
<b>Woche 30</b>	Mutter	4mg/kg	4/2	5/2	3/0	2/1	4/3	5/2
<b>Woche 36</b>	Mutter	2mg/kg	2/0	6/3	4/1	3/2	3/2	5/2
<b>Woche 48</b>	Mutter	2mg/kg	1/-1	4/1	4/1	4/3	3/2	4/1
<b>Woche 60</b>	Mutter	2mg/kg	8/6	2/-1	4/1	5/4	5/4	4/1
<b>Woche 72</b>	Mutter	2mg/kg	2/0	6/3	5/2	4/3	3/2	5/2
<b>Woche 84</b>	Mutter	4mg/kg	1/-1	3/0	3/0	3/2	4/3	6/3
<b>Woche 96</b>	Mutter	4mg/kg	2/0	4/1	4/1	4/3	3/2	5/2
<b>Woche 120</b>	Mutter	4mg/kg	2/0	5/2	4/1	2/1	4/3	3/0
<b>Patient 111-203</b>								
<b>Baseline</b>	Patient		3	1	2	3	6	5
<b>Woche 6</b>	Patient	2mg/kg	2/-1	0/-1	1/-1	1/-2	6/0	/-2
<b>Woche 12</b>	Patient	2mg/kg	4/1	2/1	1/-1	1/-2	3/-3	0/-5
<b>Woche 22</b>	Patient	1mg/kg	0/-3	0/-1	0/-2	1/-2	3/-3	5/0
<b>Woche 30</b>	Patient	4mg/kg	1/-2	1/0	0/-2	1/-2	3/-3	3/-2
<b>Woche 36</b>	Patient	2mg/kg	1/-2	2/1	0/-2	0/-3	2/-4	4/-1
<b>Woche 48</b>	Patient	2mg/kg	1/-2	4/3	6/4	1/-2	10/ 4	10/5
<b>Woche 60</b>	Patient	2mg/kg	0/-3	3/2	3/1	9/6	6/0	8/3
<b>Woche 72</b>	Patient	2mg/kg	1/-2	1/0	0/-2	0/-3	2/-4	2/-3
<b>Woche 84</b>	Patient	4mg/kg	1/-2	3/2	1/-1	0/-3	2/-4	3/-2
<b>Woche 96</b>	Patient	4mg/kg	0/-3	2/1	0/-2	0/-3	2/-4	0/-5
<b>Woche 120</b>	Patient	4mg/kg	0/-3	1/0	1/-1	0/-3	0/-6	3/-2

Tabelle 4-181: Ergebnisse der einzelnen Bereiche des MPS HAQ pro Patient aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter MPS HAQ	Befragter	Dosis	Beobachtet/ Veränderung zur Baseline		
			Selbst- versorgung	Mobilität	Hilfe von Eltern/Pflegenden/ Betreuern
<b>Patient 111-201</b>					
<b>Baseline</b>	Vater		8	8	23
<b>Woche 6</b>	Vater	2mg/kg	7/-1	2/-6	22/-1
<b>Woche 12</b>	Vater	2mg/kg	8/0	3/-5	19/-4
<b>Woche 22</b>	Vater	1mg/kg	6/-2	1/-7	21/-2
<b>Woche 30</b>	Vater	4mg/kg	5/-3	1/-7	13/-10
<b>Woche 36</b>	Vater	2mg/kg	5/-3	1/-7	13/-10
<b>Woche 48</b>	Vater	2mg/kg	4/-4	5/-3	13/-10
<b>Woche 60</b>	Vater	2mg/kg	4/-4	6/-2	18/-5
<b>Woche 72</b>	Vater	2mg/kg	5/-3	6/-2	17/-6
<b>Patient 111-202</b>					
<b>Baseline</b>			3	2	2
<b>Woche 6</b>	Mutter	2mg/kg	2/-1	5/3	11/9
<b>Woche 12</b>	Mutter	2mg/kg	2/-1	4/2	8/6
<b>Woche 22</b>	Mutter	1mg/kg	3/0	4/2	12/10
<b>Woche 30</b>	Mutter	4mg/kg	4/1	4/2	15/13
<b>Woche 36</b>	Mutter	2mg/kg	4/1	4/2	6/4
<b>Woche 48</b>	Mutter	2mg/kg	3/0	4/2	4/5
<b>Woche 60</b>	Mutter	2mg/kg	5/2	5/3	9/7
<b>Woche 72</b>	Mutter	2mg/kg	4/1	4/2	8/6
<b>Woche 84</b>	Mutter	4mg/kg	2/-1	4/2	8/6
<b>Woche 96</b>	Mutter	4mg/kg	3/0	4/2	7/5
<b>Woche 120</b>	Mutter	4mg/kg	4/1	3/1	5/3
<b>Patient 111-203</b>					
<b>Baseline</b>	Patient		2	5	13
<b>Woche 6</b>	Patient	2mg/kg	1/-1	5/0	7/-6
<b>Woche 12</b>	Patient	2mg/kg	2/0	1/-4	0/-13
<b>Woche 22</b>	Patient	1mg/kg	0/-2	3/-2	5/-8
<b>Woche 30</b>	Patient	4mg/kg	1/-1	2/-3	1/-12
<b>Woche 36</b>	Patient	2mg/kg	1/-1	2/-3	1/-12
<b>Woche 48</b>	Patient	2mg/kg	4/2	7/2	6/-7
<b>Woche 60</b>	Patient	2mg/kg	2/0	7/2	20/7
<b>Woche 72</b>	Patient	2mg/kg	1/-1	1/-4	0/-13
<b>Woche 84</b>	Patient	4mg/kg	2/0	2/-3	1/-12
<b>Woche 96</b>	Patient	4mg/kg	1/-1	1/-4	0/-13
<b>Woche 120</b>	Patient	4mg/kg	1/-1	1/-4	0/-13

Ergebnisbeschreibung

Das MPS-HAQ-Instrument bewertet die Selbstständigkeit und Mobilitätsaktivitäten des täglichen Lebens bei MPS-Patienten. Die Ergebnisse des MPS HAQ zeigten bei zwei der drei Patienten Verbesserungen in den zusammengesetzten Scores in den drei Bereichen des MPS HAQ (Selbstversorgung, Mobilität und Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern).

Der Vater von Patient 111-201 hat den MPS-HAQ ausgefüllt und berichtete während der gesamten Studie über Verbesserungen in allen drei Bereichen, Selbstversorgung, Mobilität und Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern, und in allen Domänen bis auf Gehen. In den Behandlungswochen 6 bis 36 wurde eine Verbesserung des Gehens berichtet, für den Rest der Studie wurde jedoch eine Verschlechterung festgestellt. Nach der 72. Woche wurden keine MPS-HAQ-Daten gesammelt.

Die Mutter von Patient 111-202 vervollständigte den MPS-HAQ und berichtete zu Studienbeginn über niedrige Werte (ein höheres Maß an funktionaler Unabhängigkeit) und kleine Verbesserungen in der Domäne Essen/Trinken in den Wochen 6, 12, 48 und 84, und in der Domäne An-/Auskleiden in Woche 60. Keine Veränderung oder eine leichte Verschlechterung wurde für alle anderen Domänen und Bereiche während der gesamten Studie berichtet.

Der Patient 111-203 vervollständigte den MPS-HAQ und berichtete über eine Verbesserung in den Bereichen Selbstversorgung und Mobilität und allen Domänen-Scores bis auf An-/Auskleiden, bei der keine Veränderung im Vergleich zur Baseline berichtet wurde. Eine bemerkenswerte Verbesserung (vollständige Unabhängigkeit) wurde für den Bereich Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern in den Wochen 12, 72, 96 und 120 berichtet.

**4.3.2.3.3.11 Gesamteindruck – 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 4-182: Operationalisierung des Gesamteindrucks – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>UX003-CL203</b>	<p>Für die Studie UX003-CL203 wurde die <i>Physician Global Impression of Change</i> (PGI-C) entworfen. Dies ist eine für MPS VII spezifische und für den Altersbereich der Stichprobe geeignete Version des ursprünglich von Guy et al., 1976 entwickelten <i>Clinical Global Impression</i> (CGI). Mittels PGI-C wurde vom behandelnde Arzt der Gesamteindruck auf die Studienpatienten erfasst. Für die klinischen Studien von Vestronidase alfa wurde der CGI um MPS VII-spezifische Items erweitert. Die verwendete Skala deckte die folgenden zwölf Bereiche ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kleinwuchs/langsames Wachstum</li> <li>- Eingeschränkte Sehschärfe/Schwierigkeiten beim Lesen einfacher Schrift</li> <li>- Häufige Infektionen (Ohren, Atemwege, Nasennebenhöhlen)</li> <li>- Eingeschränkte Ausdauer sowie auftretende Fatigue, Energieverlust, Malaise</li> <li>- Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten unter Belastung</li> <li>- Verminderte Lungenfunktion</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respiratorische Unterstützung notwendig (Tracheostomie, BiPAP-Beatmung, CPAP-Beatmung, zusätzliche Sauerstoffversorgung)</li> <li>- Herabgesetzte Gehfähigkeit (Gelenksteifheit, Kontrakturen)</li> <li>- Gehhilfen notwendig (Rollator, Unterschenkelorthesen, Rollstuhl, etc.)</li> <li>- Schwierigkeiten beim Umlagern (vom Boden oder aus dem Stuhl aus, in/aus Bett, Badewanne oder Auto)</li> <li>- Schwierigkeiten beim Vorbeugen aufgrund eines vergrößerten Abdomens</li> <li>- Appetitmangel (eingeschränkter Wunsch nach und Schwierigkeiten beim Essen)</li> </ul> <p>Der Arzt beurteilte durch Ankreuzen des jeweils Zutreffenden zunächst zur Baseline-Untersuchung für jedes Item, ob das jeweilige MPS VII-spezifische Symptom vorlag oder nicht. Im Verlauf der Studie wurde in Intervallen von zwölf Wochen im Behandlungs- und Verlängerungszeitraum jeweils eine Beurteilung der Veränderung der Symptome vorgenommen. Dazu wurde eine Skala von -3 (starke Verschlechterung) bis +3 (signifikante Verbesserung) genutzt. Falls ein Symptom auftrat, das zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung nicht beobachtet worden war, so wurde es als „neu aufgetreten“ identifiziert und im weiteren Verlauf, wie zuvor beschrieben, bewertet. Der Fragebogen wurde zur Baseline (Woche 0) sowie in den Wochen 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, und 96 (oder bei vorzeitiger Beendigung) ausgefüllt. Dabei wurde die Beurteilung eines Patienten zu jedem Beobachtungszeitpunkt von demselben Arzt durchgeführt.</p> <p>Die Werte des PGI-C wurden pro Beobachtungszeitpunkt zusammengefasst und für jeden Patienten deskriptiv miteinander verglichen.</p>
<b>UX003-CL201</b>	Der Fragebogen PGI-C wurde zur Baseline (Woche 0) sowie in den Wochen 6, 12, 36, 48, 60, 72, 84, 96 und 120 (oder bei vorzeitiger Beendigung) ausgefüllt. Dabei wurde die Beurteilung eines Patienten zu jedem Beobachtungszeitpunkt von demselben Arzt durchgeführt.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei den Studien UX003-CL201 und UX003-CL203 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist für den Endpunkt Gesamteindruck mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, denn die Studienprotokolle erlaubten den Ausschluss von Patienten vom Endpunkt, wenn diese körperlich oder kognitiv nicht in der Lage waren, den Test durchzuführen. Diese Entscheidung wurde vom behandelnden Arzt getroffen. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Ergebnisse aus der Studie UX003-CL203**

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamteindruck (PGI-C) aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Patient	Zeitpunkt	Kleinwuchs/langsames Wachstum	Eingeschränkte Sehschärfe/Schwierigkeiten beim Lesen einfacher Schrift	Häufige Infektionen	Eingeschränkte Ausdauer/Fatigue/Energieverlust/Malaise	Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten unter Belastung	Herabgesetzte Lungenfunktion	Respiratorische Unterstützung notwendig	Herabgesetzte Gehfähigkeit	Gehhilfen notwendig	Schwierigkeiten beim Umlagern	Schwierigkeiten beim Vorbeugen aufgrund eines vergrößerten Abdomens	Appetitmangel
104-211	Baseline	JA	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN
	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 14	0	0	NEU	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 24	+1	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 36	+1	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 48	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 72	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
104-212	Baseline	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	NEIN
	Woche 12	0	0	0	+1	-1	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 24	+2	0	0	+2	+1	+1	0	0	0	+1	0	0
	Woche 36	+1	0	0	+1	+1	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 48	0	0	0	+1	+1	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 60	+1	0	NEU	0	+1	+1	+1	0	0	0	0	0
	Woche 72	0	0	0	+1	+1	+1	+1	0	0	0	0	0
	Woche 84	0	0	0	+1	+1	+1	+1	0	0	0	0	0
104-213	Baseline	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA
	Woche 12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0
	Woche 24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0
	Woche 36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
119-214	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	JA	NEIN	NEIN
	Woche 12	0	0	+1	+2	+2	0	0	+1	0	0	0	0
	Woche 24	0	0	+2	+2	+2	0	+1	+1	+1	0	0	0
	Woche 36	0	0	-1	+2	+2	0	+1	+2	+1	+1	0	0
	Woche 48	0	-1	+2	+2	+1	0	+1	+3	+2	0	0	0
136-215	Baseline	JA	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	JA	NEIN	NEIN
	Woche 12	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
136-216	Baseline	JA	NEIN	JA	JA	NEIN	NEIN	JA	JA	NEIN	JA	NEIN	NEIN
	Woche 12	0	0	0	+2	0	0	0	+1	0	0	0	0
	Woche 24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 36	0	0	+3	+2	0	0	+1	0	0	0	0	0
154-217	Baseline	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	JA	NEIN	NEIN
	Woche 12	0	0	-1	+1	0	0	0	+1	+1	+1	0	NEU
	Woche 24	0	0	-1	+1	0	0	0	0	0	+1	0	+1
224-218	Baseline	JA	JA	JA	NEIN	NEIN	NEIN	JA	JA	JA	JA	NEIN	NEIN
	Woche 12	0	0	+2	0	0	0	+1	+2	+2	+1	0	0
	Woche 24	+1	0	+2	0	0	0	+1	+2	+2	+3	0	0

a: Der Patient 104-211 konnte in Woche 12 aufgrund von Krankheit nicht zur Beurteilung erscheinen.  
b: Der Patient schied in Woche 42 frühzeitig aus der Studie UX003-CL203 aus.

Ergebnisbeschreibung:

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamteindruck pro Patient sind in Tabelle 4-183 dargestellt.

Patient 104-211 zeigte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline Symptome bei dem Item „Kleinwuchs/langsames Wachstum“. Dahingehend konnte in den Wochen 24, 36, 72, 84 und 96 jeweils eine leichte Verbesserung (+1) beobachtet werden. Auch die in Woche 14 neu aufgetretenen Symptome bei dem Item „Häufige Infektionen“ verbesserten sich bereits jeweils leicht zu den drei darauffolgenden Beobachtungszeitpunkten (+1 in den Wochen 24, 36 und 48). Eine leichte Verschlechterung (-1) dieser Symptomatik war lediglich in Woche 96 zu beobachten. Bei allen weiteren Items wurden keine Veränderungen beobachtet.

Patient 104-212 zeigte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline Symptome bei neun der zwölf beurteilten Items. Bei sechs Items konnten im Verlauf der Behandlung Verbesserungen beobachtet werden. Im Hinblick auf „Kleinwuchs/langsames Wachstum“ gab es im Behandlungsverlauf eine leichte (+1 in den Wochen 36 und 60) bis moderate (+2 in Woche 24) Verbesserung. Beim Item „Eingeschränkte Ausdauer sowie auftretende Fatigue/Energieverlust/Malaise“ konnten schon frühzeitig nach Behandlungsbeginn und zu fast allen Beobachtungszeitpunkten leichte (+1 in den Wochen 12, 36, 48, 72, 84) bzw. moderate (+2 in Woche 24) Verbesserungen beobachtet werden. In Woche 12 wurde im Hinblick auf „Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten unter Belastung“ zwar eine leichte Verschlechterung (-1) beobachtet. Im weiteren Verlauf waren dahingehend allerdings kontinuierlich zu allen Beobachtungszeitpunkten leichte Verbesserungen (+1) zu verzeichnen. Zudem zeigte der Patient leichte Verbesserungen (+1) bei dem Item „Herabgesetzte Lungenfunktion“ (Woche 24, 60, 72 und 84), „Respiratorische Unterstützung notwendig“ (Woche 60, 72 und 84) und „Schwierigkeiten beim Umlagern“ (Woche 24). In Woche 60 traten bei dem Patienten erstmals Symptome beim Item „Häufige Infektionen“ auf. Bei allen weiteren Items wurden keine Veränderungen beobachtet.

Patient 104-213 zeigte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline Symptome bei zehn der zwölf beurteilten Items. Unter der Behandlung mit Vestronidase alfa zeigten sich bereits in den Wochen 12 und 24 leichte Verbesserungen (+1) hinsichtlich „Schwierigkeiten beim Umlagern“. Bei allen weiteren Items wurden keine Veränderungen beobachtet.

Patient 119-214 zeigte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline Symptome bei neun der zwölf beurteilten Items. „Kleinwuchs/langsames Wachstum“ verbesserte sich leicht (+1) in Woche 60. Beim Item „Eingeschränkte Ausdauer/Fatigue/Energieverlust/Malaise“ konnten schon frühzeitig nach Behandlungsbeginn und zu allen Beobachtungszeitpunkten moderate (+2) Verbesserungen beobachtet werden. Auch im Hinblick auf „Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten unter Belastung“ konnten schon frühzeitig nach Behandlungsbeginn und zu allen Beobachtungszeitpunkten leichte (+1 in Woche 48) bzw. moderate (+2 in den Wochen 12, 24, 36 und 60) Verbesserungen beobachtet werden. Bereits frühzeitig nach Behandlungsbeginn gab es auch leichte Verbesserungen beim Item „Herabgesetzte Gehfähigkeit“ (+1 in den Wochen 12 und 24). Diese verbesserte sich im weiteren Verlauf kontinuierlich moderat (+2 in Woche 36) bis signifikant (+3 in den Wochen

48 und 60). „Häufige Infektionen“ verbesserten sich ebenfalls frühzeitig nach Behandlungsbeginn (+1 in Woche 12, +2 in Woche 24). Trotz einer leichten Verschlechterung der Symptomatik in Woche 36 (-1) waren zu den darauffolgenden Beobachtungszeitpunkten in den Wochen 48 und 60 erneut moderate Verbesserungen (+2) der Symptomatik zu verzeichnen. Kontinuierliche Verbesserungen gab es auch bei den Items „Respiratorische Unterstützung notwendig“ (+1 in den Wochen 24, 36, 48 und 60) und „Gehhilfen notwendig“ (+1 in den Wochen 24 und 36, +2 in den Wochen 48 und 60). Zudem verbesserten sich in den Wochen 36 und 60 „Schwierigkeiten beim Umlagern“ (+1). Lediglich bei dem Item „Eingeschränkte Sehschärfe/Schwierigkeiten beim Lesen einfacher Schrift“ waren ausschließlich leichte Verschlechterungen zu beobachten (-1 in den Wochen 48 und 60). Bei allen weiteren Items wurden keine Veränderungen beobachtet.

Patientin 136-215 zeigte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline „Kleinwuchs/langsames Wachstum“ und „Schwierigkeiten beim Umlagern“. In Woche 12 war eine leichte Verbesserung (+1) beim Item „Kleinwuchs/langsames Wachstum“ zu verzeichnen. Bei allen weiteren Items wurden keine Veränderungen beobachtet.

Patientin 136-216 zeigte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline Symptome bei sechs der zwölf beurteilten Items. Beim Item „Eingeschränkte Ausdauer sowie auftretende Fatigue/Energieverlust/Malaise“ konnte bereits frühzeitig nach Behandlungsbeginn in Woche 12 eine moderate Verbesserung (+2) beobachtet werden. Im weiteren Verlauf zeigte die Patienten weitere moderate (+2) bzw. leichte (+1) Verbesserungen bei diesem Item in den Wochen 36 und 48. Frühzeitig nach Behandlungsbeginn, in Woche 12, war auch eine leichte Verbesserung bei dem Item „Herabgesetzte Gehfähigkeit“ (+1) zu verzeichnen. Zudem zeigte sich in Woche 36 eine signifikante Verbesserung des Items „Häufige Infektionen“ (+3) sowie eine leichte Verbesserung bei dem Item „Respiratorische Unterstützung notwendig“ (+1). Bei allen weiteren Items wurden keine Veränderungen beobachtet.

Patientin 154-217 zeigte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline Symptome bei neun der zwölf beurteilten Items. Sowohl beim Item „Eingeschränkte Ausdauer/Fatigue/Energieverlust/Malaise“ als auch beim Item „Schwierigkeiten beim Umlagern“ wurden bereits in Woche 12 und zum darauffolgenden Beobachtungszeitpunkt in Woche 24 leichte Verbesserungen beobachtet (+1). Frühzeitig nach Behandlungsbeginn in Woche 12 war auch eine leichte Verbesserung (+1) bei den Items „Herabgesetzte Gehfähigkeit“ und „Gehhilfen notwendig“ zu verzeichnen. In Woche 12 zeigte die Patientin erstmals „Appetitmangel“. Dieser verbesserte sich bereits zum darauffolgenden Beobachtungszeitpunkt in Woche 24 leicht (+1). Lediglich beim dem Item „Häufige Infektionen“ waren ausschließlich leichte Verschlechterungen zu beobachten (-1 in den Wochen 12 und 24). Bei allen weiteren Items wurden keine Veränderungen beobachtet.

Patient 224-218 zeigte zum Beobachtungszeitpunkt Baseline Symptome bei sieben der zwölf beurteilten Items. Bei sechs Items konnten im Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa Verbesserungen beobachtet werden. So zeigte der Patient bereits frühzeitig nach Behandlungsbeginn in Woche 12 und zum darauffolgenden Beobachtungszeitpunkt in Woche 24 moderate Verbesserungen (+2) bei den Items „Häufige Infektionen“, „Herabgesetzte

Gehfähigkeit“ und „Gehhilfen notwendig“. Beim Item „Respiratorische Unterstützung notwendig“ war ebenfalls bereits in Woche 12 eine leichte Verbesserung (+1) zu verzeichnen und eine weitere leichte Verbesserung (+1) in Woche 24. Auch beim Item „Schwierigkeiten beim Umlagern“ gab es bereits in Woche 12 eine leichte Verbesserung (+1) sowie eine signifikante Verbesserung (+3) zum darauffolgenden Beobachtungszeitpunkt in Woche 24. In Woche 24 war zudem eine leichte Verbesserung (+1) beim Item „Kleinwuchs/langsames Wachstum“ zu beobachten. Bei allen weiteren Items wurden keine Veränderungen beobachtet.

Die Daten können wie folgt zusammenfassend dargestellt werden:

- Alle acht Patienten wiesen zum Beobachtungszeitpunkt Baseline „Kleinwuchs/langsames Wachstum“ auf. Bei fünf Patienten zeigten sich bei diesem Item im Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa leichte bis moderate Verbesserungen. Bei den verbleibenden drei Patienten kam es zu einer Stabilisierung der Symptomatik.
- Sieben Patienten zeigten zum Beobachtungszeitpunkt Baseline Symptome beim Item „Schwierigkeiten beim Umlagern“. Bei fünf Patienten zeigten sich bei diesem Item im Behandlungsverlauf leichte Verbesserungen. Bei einem dieser Patienten war zusätzlich sogar eine signifikante Verbesserung zu beobachten. Bei den verbleibenden zwei Patienten kam es zu einer Stabilisierung der Symptomatik.
- Sechs Patienten wiesen zum Beobachtungszeitpunkt Baseline eine „Herabgesetzte Gehfähigkeit“ auf. Bei insgesamt vier dieser Patienten gab es im Behandlungsverlauf Verbesserungen bei diesem Item. So zeigten drei Patienten leichte Verbesserungen und bei zwei Patienten waren sogar moderate bis signifikante Verbesserung der Gehfähigkeit zu beobachten. Bei fünf Patienten waren zum Beobachtungszeitpunkt Baseline zusätzlich „Gehhilfen notwendig“, wobei es bei drei Patienten leichte bis moderate Verbesserungen bei diesem Item gab. Zwei Patienten zeigten im Hinblick auf die Gehfähigkeit und die Notwendigkeit von Gehhilfen eine Stabilisierung der Symptomatik.
- Bei sechs Patienten war zum Beobachtungszeitpunkt Baseline „Respiratorische Unterstützung notwendig“. Vier davon zeigten im Behandlungsverlauf leichte Verbesserungen bei diesem Item. Bei den verbleibenden zwei Patienten konnten keine Veränderungen beobachtet werden. Zwei Patienten wiesen zum Beobachtungszeitpunkt Baseline gleichzeitig eine „Herabgesetzte Lungenfunktion“ auf, wobei es bei einem Patienten leichte Verbesserungen und bei einem Patienten eine Stabilisierung der Symptomatik bei diesem Item gab.

- Fünf Patienten wiesen zum Beobachtungszeitpunkt Baseline eine „Eingeschränkte Ausdauer sowie auftretende Fatigue/Energieverlust/Malaise“ auf. Vier davon zeigten im Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa leichte bis moderate Verbesserungen. Bei einem Patienten waren dahingehend keine Veränderungen zu beobachten. Vier Patienten wiesen zum Beobachtungszeitpunkt Baseline zusätzlich „Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten unter Belastung“ auf. Zwei Patienten zeigten im Behandlungsverlauf dahingehend leichte bis moderate Verbesserungen, auch wenn bei einem Patienten in Woche 12 zunächst eine leichte Verschlechterung der Symptomatik zu beobachten war. Bei zwei Patienten blieb diese Symptomatik im Behandlungsverlauf stabil.
- Sechs Patienten zeigten zum Beobachtungszeitpunkt Baseline oder im Behandlungsverlauf „Häufige Infektionen“. Dabei zeigte sich bei diesem Item im Verlauf der Behandlung ein eher gemischtes Bild: Bei zwei Patienten wurden ausschließlich moderate bis signifikante Verbesserungen beobachtet. Bei zwei Patienten gab es leichte bis moderate Verbesserungen, aber auch vereinzelt leichte Verschlechterungen. Bei einem Patienten waren ausschließlich leichte Verschlechterungen zu verzeichnen, während bei einem anderen Patienten die Symptome im Behandlungsverlauf neu auftraten und im weiteren Verlauf stabil blieben.
- Ein Patient wies zum Beobachtungszeitpunkt Baseline „Appetitmangel“ auf, der im Verlauf der Behandlung unverändert blieb. Bei einem anderen Patienten trat „Appetitmangel“ erstmals in Woche 12 der Behandlung auf und verbesserte sich zum darauffolgenden Beobachtungszeitpunkt leicht.
- Fünf Patienten wiesen zum Beobachtungszeitpunkt Baseline „Eingeschränkte Sehschärfe/Schwierigkeiten beim Lesen einfacher Schrift“ auf. Bei vier Patienten zeigte sich dahingehend keine Veränderung. Bei einem Patienten zeigten sich im Behandlungsverlauf leichte Verschlechterungen der Symptomatik.
- Bei keinem Patienten wurden zum Beobachtungszeitpunkt Baseline oder im Behandlungsverlauf „Schwierigkeiten beim Vorbeugen aufgrund eines vergrößerten Abdomens“ beobachtet.

Insgesamt waren unter der Behandlung mit Vestronidase alfa bei allen Patienten leichte bis signifikante Verbesserungen der Symptomatik mithilfe des PGI-C zu verzeichnen. In vielen Fällen zeigten sich Verbesserungen kontinuierlich über die Dauer der Behandlung. Zudem war häufig eine Stabilisierung der Symptome zu beobachten. Verschlechterungen der Symptomatik oder das Neuauftreten von Symptomen wurden nur sehr vereinzelt beobachtet. Damit waren unter der Behandlung mit Vestronidase alfa vorwiegend positive Entwicklungen sowie eine Stabilisierung der Symptomatik mittels PGI-C zu sehen.

**Ergebnisse der Studie UX003-CL201**

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamteindruck (PGI-C) aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Patient	Zeitpunkt	Kleinwuchs/langsames Wachstum	Eingeschränkte Sehschärfe/Schwierigkeiten beim Lesen einfacher Schrift	Häufige Infektionen	Eingeschränkte Ausdauer/Fatigue/Energieverlust/Malaise	Kurzatmigkeit/Atemschwierigkeiten unter Belastung	Herabgesetzte Lungenfunktion	Respiratorische Unterstützung notwendig	Herabgesetzte Gehfähigkeit	Gehhilfen notwendig	Schwierigkeiten beim Umlagern	Schwierigkeiten beim Vorbeugen aufgrund eines vergrößerten Abdomens	Appetitmangel
111-201	Baseline	JA	NEIN	NEIN	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	NEIN	JA
	Woche 6	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 12	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 36	0	0	0	+1	+1	+1	0	0	0	-1	0	+3
	Woche 48	0	0	0	+1	+1	+1	0	-2	0	-2	0	+3
	Woche 60	0	0	0	+1	+1	+1	0	-2	0	-2	0	+3
	Woche 72	0	0	0	+1	+1	+1	0	-1	-1	-2	0	+3
111-202	Baseline	JA	JA	NEIN	JA	JA	NEIN	NEIN	JA	JA	JA	NEIN	NEIN
	Woche 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 12	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 36	0	0	0	+2	+1	0	0	+1	0	0	0	0
	Woche 48	0	0	0	+2	+1	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 60	0	0	0	+2	+1	0	0	-1	-1	0	0	0
	Woche 72	0	0	0	+2	+1	0	0	-1	-1	0	0	+2
	Woche 84	0	0	0	+2	+1	0	0	-1	-1	0	0	+2
	Woche 96	0	0	0	+2	+1	0	0	+1	+1	0	0	+2
Woche 120	0	0	0	+2	+1	0	0	+1	-1	0	0	+2	
111-203	Baseline	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	JA	NEIN
	Woche 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 12	0	0	0	+1	0	0	0	+1	0	0	0	0
	Woche 36	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Woche 48	0	0	N	+1	0	0	0	0	-1	0	0	0
	Woche 60	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0
Woche 72	0	0	+1	0	0	0	0	+1	0	+1	0	0	

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

Woche 84	0	0	0	+1	0	0	0	+1	+3	+2	+1	0
Woche 96	0	0	0	0	0	0	0	+1	+3	+3	0	0
Woche 120	0	0	0	+1	0	0	0	+1	+3	+3	0	0

Ergebnisbeschreibung

Alle drei Patienten zeigten während der Behandlung Verbesserungen in einem oder mehreren Bereichen. Dabei diente die Verfassung der Patienten zu Beginn der Studie (Baseline) als Referenz zur Erhebung der Veränderungen relativ zur Baseline an nachfolgenden Visiten.

Der Patient 111-201 wies Verbesserungen in zwei Bereichen auf, einschließlich einer signifikanten Verbesserung (+3) beim Item „Appetitlosigkeit“. Die Patienten 111-202 und 111-203 zeigten eine Verbesserung in vier Bereichen. Hierbei konnte bei Patient 111-203 eine signifikante Verbesserung (+3) bei den Items „Gehhilfen notwendig“ und „Schwierigkeiten beim Umlagern“ festgestellt werden, die zumindest teilweise durch eine bilaterale Hüftoperation während der Studie bedingt gewesen sein könnten. Patientin 111-201 verschlechterte sich in vier Bereichen leicht (-1) und in einem Bereich moderat (-2). Patient 111-202 verschlechterte sich in nur einem Bereich leicht (-1). Alle anderen Erhebungen blieben im Vergleich zur Baseline im Allgemeinen unverändert.

**4.3.2.3.3.12 Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – 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 4-185: Operationalisierung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
UX003-CL203	<p>Die Verträglichkeit der Behandlung mit Vestronidase alfa wurde anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) beurteilt. Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Rahmen der Studiendauer, unabhängig davon, ob es in kausalem Zusammenhang mit der Prüfmedikation steht oder nicht. Darunter fielen klinisch signifikante Veränderungen vom Beobachtungszeitpunkt Baseline zu allen weiteren Beobachtungszeitpunkten, die anhand von Vitalzeichen, Gewicht, körperlicher Untersuchung, klinischer Laborbewertungen und begleitender Medikation erfasst wurden.</p> <p>Ein SUE ist definiert als ein UE, welches aus Sicht des Studienleiters oder des pU wie folgt eingestuft wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod</li> <li>- Lebensbedrohliches UE</li> <li>- UE, das zu einem Krankenhausaufenthalt führt oder einen bestehenden Krankenhausaufenthalt verlängert</li> <li>- UE, das zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung führt</li> <li>- UE, das zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt</li> </ul> <p>Dabei ist zu beachten, dass Krankenhausaufenthalte, die bereits vor Beginn der Studie geplant worden waren, nicht als SUEs betrachtet wurden. Krankenhausaufenthalte, die aufgrund von bereits vor Studienbeginn bestehenden medizinischen Problemen für die Zeit während der Studiendauer geplant waren, wurden dagegen als SUEs betrachtet. Medizinische Ereignisse, die nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten wurden nur als SUEs betrachtet, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung den Patienten gefährdeten oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderlich machten.</p> <p>Wann immer möglich wurde der Schweregrad von UEs anhand der NCI CTCAE (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, Version 4.0) beurteilt. Die</p>

Mehrheit der UEs konnte mithilfe dieses Systems eingeschätzt werden. Wenn ein UE nicht anhand der CTCAE-Kriterien eingestuft werden konnte, wurden folgende Definitionen angewandt:

- Mild (Grad 1): Der Patient nimmt vorübergehend minimal reizende oder entzündliche Anzeichen oder Symptome wahr, kann diese aber leicht tolerieren. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten nicht und benötigt keine Therapie oder medizinische Beurteilung.
- Moderat (Grad 2): Jedes Ereignis, das dem Studienteilnehmer ein geringes Ausmaß an Unannehmlichkeit oder Sorgen bereitet. Das Ereignis kann einen Einfluss auf normale tägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau des Studienteilnehmers haben, aber einfache therapeutische Maßnahmen verschaffen normalerweise Besserung.
- Schwerwiegend (Grad 3): Jedes Ereignis, das zur Unterbrechung normaler täglicher Aktivitäten führt und eine systemische Medikation oder eine andere Form von Behandlung erforderlich macht. Das Ereignis macht den Studienteilnehmer normalerweise funktionsuntüchtig.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Ereignisse, die Tod oder Behinderung als unmittelbares Risiko haben.
- Das UE führt zum Tod des Patienten (Grad 5): Ereignisse, die mit dem Tod enden.

UEs/SUEs waren alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die vor der ersten Dosis Vestronidase alfa nicht vorlagen, jedoch zum Zeitpunkt der ersten Dosis oder danach auftraten. Bereits vor Studienbeginn vorliegende Zustände, die sich während der Studie im Schweregrad verschlechterten, werden ebenfalls als UEs berichtet. Dokumentiert wurden Angaben zu UEs ab dem Zeitpunkt der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis. Zu jedem Beobachtungszeitpunkt wurden die Patienten nach neuen oder seit dem letzten Beobachtungszeitpunkt weiterhin bestehenden UEs gefragt. SUEs und alle damit verbundenen Maßnahmen wurden dem pU oder einer bevollmächtigten Person innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten des Ereignisses mitgeteilt.

Nicht therapieassoziierte UEs wurden wie folgt kategorisiert:

- Nicht therapieassoziiert: Alle UEs, die eindeutig und zweifellos nicht mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.
- Wahrscheinlich nicht therapieassoziiert: Alle UEs, die in fragwürdigem Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.

Therapieassoziierte UEs wurden wie folgt kategorisiert:

- Möglicherweise therapieassoziiert: Alle UEs, die eventuell in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Wahrscheinlich therapieassoziiert: Alle UEs, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Definitiv therapieassoziiert: Alle UEs, die eindeutig mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.

Zur Klassifizierung aller UEs in Organklassen (*System Organ Classes*) und die bevorzugte Bezeichnung (*preferred term*) wurde das MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Version 18.1) verwendet. Die Häufigkeiten aufgetretener UEs und SUEs wurden tabellarisch zusammengefasst.

UX003-  
CL201

Die Verträglichkeit der Behandlung mit Vestronidase alfa wurde anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) beurteilt. Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Rahmen der Studiendauer, unabhängig davon, ob es in kausalem Zusammenhang mit der Prüfmedikation steht oder nicht. Darunter fielen klinisch signifikante Veränderungen vom Beobachtungszeitpunkt Baseline zu allen weiteren Beobachtungszeitpunkten, die anhand von Vitalzeichen, Gewicht, körperlicher Untersuchung, klinischer Laborbewertungen und begleitender Medikation erfasst wurden.

Ein SUE ist definiert als ein UE, welches aus Sicht des Studienleiters oder des pU wie folgt eingestuft wird:

- Tod
- Lebensbedrohliches UE
- UE, das zu einem Krankenhausaufenthalt führt oder einen bestehenden Krankenhausaufenthalt verlängert
- UE, das zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung führt
- UE, das zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt

Dabei ist zu beachten, dass Krankenhausaufenthalte, die bereits vor Beginn der Studie geplant worden waren, nicht als SUEs betrachtet wurden. Krankenhausaufenthalte, die aufgrund von bereits vor Studienbeginn bestehenden, medizinischen Problemen für die Zeit der Studiendauer geplant waren, wurden dagegen als SUEs betrachtet. Medizinische Ereignisse, die nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten wurden nur als SUEs betrachtet, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung den Patienten gefährdeten oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderlich machten.

Wann immer möglich wurde der Schweregrad von UEs anhand der NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Version 4.03) beurteilt. Die Mehrheit der UEs konnte mithilfe dieses Systems eingeschätzt werden. Wenn ein UE nicht anhand der CTCAE-Kriterien eingestuft werden konnte, wurden folgende Definitionen angewandt:

- Mild (Grad 1): Der Patient nimmt vorübergehend minimal reizende oder entzündliche Anzeichen oder Symptome wahr, kann diese aber leicht tolerieren. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten nicht und benötigt keine Therapie oder medizinische Beurteilung.
- Moderat (Grad 2): Jedes Ereignis, das dem Studienteilnehmer ein geringes Ausmaß an Unannehmlichkeit oder Sorgen bereitet. Das Ereignis kann einen Einfluss auf normale tägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau des Studienteilnehmers haben, aber einfache therapeutische Maßnahmen verschaffen normalerweise Besserung.
- Schwerwiegend (Grad 3): Jedes Ereignis, das zur Unterbrechung normaler täglicher Aktivitäten führt und eine systemische Medikation oder eine andere Form von Behandlung erforderlich macht. Das Ereignis macht den Studienteilnehmer normalerweise funktionsuntüchtig.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Ereignisse, die Tod oder Behinderung als unmittelbares Risiko haben.
- Das UE führt zum Tod des Patienten (Grad 5): Ereignisse, die mit dem Tod enden.

UEs/SUEs waren alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die vor der ersten Dosis Vestronidase alfa nicht vorlagen, jedoch zum Zeitpunkt der ersten Dosis oder danach auftraten. Bereits vor Studienbeginn vorliegende Zustände, die sich während der Studie im Schweregrad verschlechterten, werden ebenfalls als UEs berichtet. Dokumentiert wurden Angaben zu UEs ab dem Zeitpunkt der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis. Zu jedem Beobachtungszeitpunkt wurden die Patienten nach neuen oder seit dem letzten Beobachtungszeitpunkt weiterhin bestehenden UEs gefragt. SUEs und alle damit verbundenen Maßnahmen wurden dem pU oder einer bevollmächtigten Person innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten des Ereignisses mitgeteilt.

Nicht therapieassoziierte UEs wurden wie folgt kategorisiert:

- Nicht therapieassoziiert: Alle UEs, die eindeutig und zweifellos nicht mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.
- Wahrscheinlich nicht therapieassoziiert: Alle UEs, die in fragwürdigem Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.

Therapieassoziierte UEs wurden wie folgt kategorisiert:

- Möglicherweise therapieassoziiert: Alle UEs, die eventuell in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Wahrscheinlich therapieassoziiert: Alle UEs, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Definitiv therapieassoziiert: Alle UEs, die eindeutig mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.

Zur Klassifizierung aller UEs in Organklassen (*System Organ Classes*) und die bevorzugte Bezeichnung (*preferred term*) wurde das MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Version 18.1) verwendet. Die Häufigkeiten aufgetretener UEs und SUEs wurden tabellarisch zusammengefasst.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei den Studien UX003-CL201 und UX003-CL203 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Ergebnisse aus der Studie UX003-CL203

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter UEs (N = 8)	Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	7 (87,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	2 (25,0)
Therapieassoziierte UEs	4 (50,0)
Therapieassoziierte SUEs	1 (12,5)
UEs der Grade 3 und 4	2 (25,0)
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)
UEs, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)
UEs, die zum Tod führten	0 (0,0)

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter UEs nach Organklasse (N = 8)	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)	Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>6 (75,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Gastroenteritis	3 (37,5)	0 (0,0)
Pharyngitis	2 (25,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (25,0)	0 (0,0)
Träger einer bakteriellen Infektionserkrankung	1 (12,5)	0 (0,0)
Ohrenentzündung	1 (12,5)	0 (0,0)
Enterovirus-Infektion	1 (12,5)	0 (0,0)
Durch Pilz verursachte Hautinfektion	1 (12,5)	0 (0,0)
Gastrointestinale Infektionen	1 (12,5)	0 (0,0)
Abszess am Zahnfleisch	1 (12,5)	0 (0,0)
Otitis media	1 (12,5)	0 (0,0)
Akute Otitis media	1 (12,5)	0 (0,0)
Virale Pneumonie	1 (12,5)	0 (0,0)
Rhinitis	1 (12,5)	0 (0,0)
Rhinovirus-Infektion	1 (12,5)	0 (0,0)
Sinusitis	1 (12,5)	0 (0,0)
Tracheitis	1 (12,5)	0 (0,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>5 (62,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Fieber (Pyrexie)	3 (37,5)	1 (12,5)
Problem mit der Befestigung des Gerätes <sup>a</sup>	1 (12,5)	0 (0,0)
Fehlfunktion des Gerätes	1 (12,5)	0 (0,0)
Paravasation an der Infusionsstelle	1 (12,5)	0 (0,0)
Austreten von Sekret	1 (12,5)	0 (0,0)
Berührungsempfindlichkeit	1 (12,5)	0 (0,0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>5 (62,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Gelenkschmerzen (Arthralgie)	2 (25,0)	1 (12,5)
Schmerz in einer Extremität	2 (25,0)	0 (0,0)
Cervikale Spinalstenose <sup>a,b</sup>	1 (12,5)	0 (0,0)
Muskelschwäche	1 (12,5)	0 (0,0)
Muskuloskeletale Brustschmerzen	1 (12,5)	0 (0,0)
Wirbelsäulenstenose <sup>a,b</sup>	1 (12,5)	0 (0,0)
Instabilität der Wirbelsäule <sup>a,b</sup>	1 (12,5)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>4 (50,0)</b>	<b>2 (25,0)</b>
Erbrechen	3 (37,5)	1 (12,5)
Bauchschmerzen	2 (25,0)	1 (12,5)
Durchfall	2 (25,0)	1 (12,5)
Schmerzen im Oberbauch	1 (12,5)	0 (0,0)
Verstopfung	1 (12,5)	0 (0,0)
Zahnfleischbluten	1 (12,5)	0 (0,0)
Lippenblutung	1 (12,5)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (12,5)	0 (0,0)
Orale Papel	1 (12,5)	0 (0,0)

<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>4 (50,0)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Rückenmarkskompression <sup>a,b</sup>	1 (12,5)	0 (0,0)
Fieberkrampf <sup>a,b</sup>	1 (12,5)	1 (12,5)
Generalisierter tonisch-klonischer Krampf	1 (12,5)	1 (12,5)
Kopfschmerzen	1 (12,5)	0 (0,0)
Lethargie	1 (12,5)	0 (0,0)
Myelopathie	1 (12,5)	0 (0,0)
Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)	1 (12,5)	0 (0,0)
Psychomotorische Hyperaktivität	1 (12,5)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>4 (50,0)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Haarausfall	1 (12,5)	0 (0,0)
Blutblase	1 (12,5)	0 (0,0)
Intertrigo	1 (12,5)	0 (0,0)
Narbenkeloid	1 (12,5)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (12,5)	0 (0,0)
Papulöser Ausschlag	1 (12,5)	1 (12,5)
Hautirritationen	1 (12,5)	0 (0,0)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>3 (37,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Bradykardie <sup>a</sup>	1 (12,5)	0 (0,0)
Pulmonalklappenstenose	1 (12,5)	0 (0,0)
Supraventrikuläre Extrasystolen	1 (12,5)	0 (0,0)
Tachykardie	1 (12,5)	1 (12,5)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>3 (37,5)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Sturz	2 (25,0)	0 (0,0)
Prellung	1 (12,5)	0 (0,0)
Komplikationen bei der endoskopischen Gastrostomie	1 (12,5)	0 (0,0)
Verletzung der Gliedmaßen	1 (12,5)	0 (0,0)
Narbe	1 (12,5)	0 (0,0)
Kratzer	1 (12,5)	0 (0,0)
Hautabschürfung	1 (12,5)	0 (0,0)
<b>Untersuchungen</b>	<b>3 (37,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Verminderte Sauerstoffsättigung <sup>a,b,c</sup>	2 (25,0)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (12,5)	0 (0,0)
Kalzium im Blut erniedrigt	1 (12,5)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erniedrigt	1 (12,5)	0 (0,0)
Blutdruck erhöht	1 (12,5)	1 (12,5)
Körpertemperatur erhöht	1 (12,5)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (12,5)	0 (0,0)
Rechtsventrikulärer systolischer Druck erhöht	1 (12,5)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (37,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Husten	3 (37,5)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	2 (25,0)	0 (0,0)
Adenoide Hypertrophie <sup>a,b</sup>	1 (12,5)	0 (0,0)
Asthma	1 (12,5)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (12,5)	1 (12,5)
Aspirationspneumonie	1 (12,5)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	1 (12,5)	0 (0,0)

Keuchen	1 (12,5)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Anämie	1 (12,5)	0 (0,0)
Lymphadenitis	1 (12,5)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	1 (12,5)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Ohrenschmerzen	2 (25,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Blasenstörung	1 (12,5)	0 (0,0)
Hämaturie	1 (12,5)	0 (0,0)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Hepatomegalie	1 (12,5)	1 (12,5)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Anaphylaktische Reaktion	1 (12,5)	1 (12,5)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Adenotomie	1 (12,5)	0 (0,0)
<b>Nicht kodiert</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Nicht kodiert	2 (25,0)	0 (0,0)

a: Das UE wurde als SUE eingestuft.

b: Das UE wurde als UE des Grades 3 oder 4 eingestuft.

c: Die verminderte Sauerstoffsättigung wurde nur bei einem Studienteilnehmer (12,5 %) als schwerwiegend bzw. UE des Grades 3 oder 4 eingestuft.

## Ergebnisbeschreibung

Bei sieben der acht in die Studie UX003-CL203 eingeschlossenen Patienten kam es zu UEs (siehe Tabelle 4-186). Zwei Patienten erlebten während der Studiendauer SUEs. Am häufigsten traten UEs der Organklassen Infektionen und parasitäre Erkrankungen (n = 6), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (n = 5), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (n = 5), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n = 4), Erkrankungen des Nervensystems (n = 4) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (n = 4) auf (siehe Tabelle 4-187). Dabei waren die häufigsten UEs Husten, Gastroenteritis, Fieber und Erbrechen (jeweils n = 3). Die Mehrheit der UEs war vom Schweregrad 1 oder 2. Bei zwei Patienten traten während der Studie UX003-CL203 UEs des Grades 3 oder 4 auf. Bei vier Patienten traten therapieassoziierte UEs auf, während therapieassoziierte SUEs nur bei einem Patienten zu beobachten waren. Am häufigsten waren therapieassoziierte UEs der Organklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n = 2). Dabei kam es zu Bauchschmerzen, Durchfall und Erbrechen (jeweils n = 1). Es gab keine UEs, die zum Behandlungs- oder Studienabbruch oder zum Tod führten.

Zwei Patienten erlebten während der Studiendauer SUEs, die im Folgenden näher beschrieben werden. Patient 104-212 erhielt am 27. Februar 2017 die Infusion zum Beobachtungszeitpunkt Woche 66, nachdem 3 Tage zuvor eine routinemäßige pädiatrische Impfung vorgenommen worden war (Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Polio). Circa zwei Stunden nach Beginn der Infusion hatte der Patient erhöhten Blutdruck, Tachykardie, Tachypnoe und eine

Körpertemperatur von 38,8 °C. Zudem erbrach der Patient. Die CPAP-Beatmung wurde entfernt und der Patient wurde neu positioniert. Die Sauerstoffsättigung sank auf 86 % und der Patient wurde sofort mit zusätzlichem Sauerstoff versorgt. Wenige Minuten später wurde die Infusion gestoppt. Während des Transfers in die Notaufnahme entwickelte der Patient Schüttelfrost und Rigor gefolgt von einem generalisierten tonisch-klonischen Krampf. Es lag keine Evidenz für eine Infektion vor. Der Patient wurde mit Antikonvulsiva, Antipyretika und Antibiotika behandelt und ohne Fieber und ohne weitere Krämpfe auf die pädiatrische Intensivstation verlegt. Im weiteren Verlauf traten Fieber und Krämpfe nicht wieder auf, sodass das SUE am 1. März 2017 als vollständig geklärt eingeschätzt und der Patient entlassen wurde. In den folgenden Wochen konnte der Patient die Infusionen in den Wochen 68 und 70 aufgrund von nicht-therapieassoziiertem Fieber und Erbrechen nicht erhalten. Am 3. April 2017 wurde die Behandlung mit Vestronidase alfa fortgeführt. Weder bei dieser noch bei den folgenden Infusionen traten die oben beschriebenen Symptome auf. Der Krampf im Rahmen von Fieber und Erbrechen wurde als möglicherweise therapieassoziiert eingestuft. Es wurde angenommen, dass das Fieber zu einer erhöhten Krampfanfälligkeit und die Impfung durch Stimulation des Immunsystems zu einer Hypersensitivität (wahrscheinlich eine anaphylaktische Reaktion) gegenüber dem Arzneimittel geführt hatte. Von der Impfung selbst ist bekannt, dass sie zu UEs einschließlich Fieber, Erbrechen und Krämpfen führen kann. Eine Interaktion von Impfungen mit Enzymersatztherapie wurde bislang nicht berichtet. Bei Patientin 136-216 wurden drei Monate nach Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa Rückenmarkskompression und Stenose diagnostiziert, die im Krankenhaus chirurgisch korrigiert wurden. Das Ereignis und eine damit verbundene Komplikation mit dem Halo-Fixateur standen nicht im Zusammenhang mit der Behandlung mit Vestronidase alfa.

Die Mehrheit der UEs war vom Schweregrad 1 oder 2. Therapieassoziierte UEs traten bei insgesamt 50 % der Patienten auf. Allerdings wurde nur bei einem Patienten ein therapieassoziiertes SUE beobachtet. Keines der beobachteten UEs führte zum Behandlungs- oder Studienabbruch oder zum Tod. Daher wird das Sicherheitsprofil von Vestronidase alfa bei pädiatrischen MPS VII-Patienten als gut eingeschätzt.

### Ergebnisse aus der Studie UX003-CL201

Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter UEs (N = 3)	Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</b>	3 (100,0)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</b>	2 (66,7)
<b>Therapieassoziierte UEs</b>	2 (66,7)
<b>Therapieassoziierte SUEs</b>	0 (0,0)
<b>UEs der Grade 3 und 4</b>	2 (66,7)
<b>UEs, die zum Behandlungsabbruch führten</b>	1 (33,3)

Parameter UEs (N = 3)	Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)
<b>UEs, die zum Studienabbruch führten</b>	0 (0,0)
<b>UEs, die zum Tod führten</b>	0 (0,0)

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen – unerwünschte Ereignisse nach Organklasse aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter UEs nach Organklasse (N = 3)	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)	Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>3 (100,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Pharyngitis	2 (66,7)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (66,7)	0 (0,0)
Otitis media	2 (66,7)	0 (0,0)
Ohrenentzündung	1 (33,3)	0 (0,0)
Abszess am Zahnfleisch	1 (33,3)	0 (0,0)
Viraler Ausschlag	1 (33,3)	0 (0,0)
Mandelentzündung	1 (33,3)	0 (0,0)
Molluscum Contagiosum	1 (33,3)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	1 (33,3)	0 (0,0)
Sinusitis	1 (33,3)	0 (0,0)
Harnwegsinfekt	1 (33,3)	0 (0,0)
Nosokomiale Infektion	1 (33,3)	0 (0,0)
Infektion der Dermatitis	1 (33,3)	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>3 (100,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Peripheres Ödem <sup>a</sup>	2 (66,7)	0 (0,0)
Paravasation an der Infusionsstelle	1 (33,3)	0 (0,0)
Allgemeine Ödeme	1 (33,3)	0 (0,0)
Gehstörung	1 (33,3)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (33,3)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebserkrankungen</b>	<b>3 (100,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Gelenkschmerzen (Arthralgie)	3 (100,0)	0 (0,0)
Leistenschmerzen	1 (33,3)	0 (0,0)
Muskel-Skelett-Schmerz	1 (33,3)	0 (0,0)
Muskuloskeletale Steifigkeit	1 (33,3)	0 (0,0)
Osteoarthritis <sup>a</sup>	1 (33,3)	0 (0,0)
Myalgie	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>3 (100,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Erbrechen	2 (66,7)	0 (0,0)
Durchfall	2 (66,7)	0 (0,0)
Verstopfung	1 (33,3)	0 (0,0)
Orales Schleimhauterythem	1 (33,3)	0 (0,0)

Parameter UEs nach Organklasse (N = 3)	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)	Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)
Zahnschmerzen	1 (33,3)	0 (0,0)
Inkazerierte Leistenhernie <sup>a</sup>	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>2 (66,7)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Dilatation der Hirnkammer <sup>a</sup>	1 (33,3)	0 (0,0)
Schwindel	1 (33,3)	0 (0,0)
Nystagmus	1 (33,3)	0 (0,0)
Abnormale Reflexe	1 (33,3)	0 (0,0)
Rückenmarkskompression <sup>a</sup>	1 (33,3)	0 (0,0)
Sichtfeldfehler	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>2 (66,7)</b>	<b>1 (33,3)</b>
Dekubitalulkus	1 (33,3)	0 (0,0)
Erythem	1 (33,3)	0 (0,0)
Pruritus	1 (33,3)	1 (33,3)
Ausschlag	1 (33,3)	0 (0,0)
Makula-Ausschlag	1 (33,3)	0 (0,0)
Seborrhoisches Ekzem	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>1 (33,3)</b>	<b>1 (33,3)</b>
Bänderzerrung	1 (33,3)	0 (0,0)
Hautabschürfung	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Untersuchungen</b>	<b>2 (66,7)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Körpergewicht erhöht	2 (66,7)	1 (33,3)
Körpertemperatur erhöht	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (100,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Husten	2 (66,7)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	2 (66,7)	0 (0,0)
Bronchospasmus	1 (33,3)	0 (0,0)
Erhöhte Viskosität des Bronchialsekrets	1 (33,3)	0 (0,0)
Verstopfte Nase	1 (33,3)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	1 (33,3)	0 (0,0)
Oropharyngealer Schmerz	1 (33,3)	0 (0,0)
Atemstillstand	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>1 (33,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Anämie	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>1 (33,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Papillom	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1 (33,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Gesteigerter Appetit	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	<b>1 (33,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Leistenhernien Operation <sup>a</sup>	1 (33,3)	0 (0,0)

a: Das UE wurde als SUE eingestuft.

### Ergebnisbeschreibung

Ein UE wurde als behandlungsbedingt angesehen, wenn es bei oder nach Gabe der ersten Dosis von Vestronidase alfa auftrat, während der Studie an Schwere zunahm und nicht bereits vor oder bei Gabe der ersten Dosis vorlag. Alle drei Patienten zeigten UEs und bei zwei Patienten traten behandlungsbedingte UE auf. Die meisten gemeldeten UEs wurden als mild (Grad 1) bis mittelschwer (Grad 2) eingestuft. Drei der berichteten waren von Grad 3 (Arthralgie, zerebrale Ventrikel Dilatation, Osteoarthritis) und eines von Grad 4 (Rückenmarkskompression).

Bei Patient 111-202 wurde ab der 30. Woche (2 mg / kg QOW, Fortsetzungszeitraum) bis zum Ende der Studie eine Vergrößerung des Abdomens (Adipositas) beobachtet, die mit einem UE von Grad 1 (Gewichtsanstieg) assoziiert war und möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang stand. Patient 111-203 erlebte während der 22. Woche ein Pruritus der Stufe 1, das möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang stand, jedoch nicht als IAR beurteilt wurde. Es gab keine Behandlung in Folge von behandlungsbedingten UEs.

Während der Behandlung mit Vestronidase alfa bei einer Dosis von 4 mg/kg QOW (28. Mai 2015), erlitt Patient 111-201 ein nicht therapieassoziiertes UE (peripheres Ödem) von Grad 1. Das Ödem beeinflusste zunächst die zurückgelegte Gehstrecke des Patienten, verschwand aber, ohne dass Maßnahmen hinsichtlich der Studienbehandlung ergriffen werden mussten. Der Patient 111-201 erlebte vier weitere nicht therapieassoziierte UEs von Grad 1 (inkazerierte Leistenhernien), während er mit 4 mg/kg QOW behandelt wurde. Der Patient hatte bereits zuvor inkazerierte Leistenhernien. Bei allen inkazerierten Leistenhernien wurde der Patient im Krankenhaus behandelt und am selben Tag geheilt. Drei dieser vier UEs wurden medikamentös behandelt (unspezifiziertes Anästhetikum; rektales Diazepam; inhaliertes Stickstoffmonoxid und intranasales Midazolam), wobei die Behandlung mit Vestronidase alf nichts verändert wurde. Aufgrund des wiederholten Auftretens von inkazerierten Leistenhernien, wurde der Patient während der Behandlung mit 4 mg/kg QOW (am 17. Juli 2015) einer Operation der Leistenhernien unterzogen. Während der Gabe von 2 mg/kg QOW Vestronidase alfa (am 17. Juli 2015) erlitt der Patient eine Rückenmarkskompression (UE von Grad 2), die allerdings nicht in Zusammenhang mit der Behandlung stand. Chirurgische Komplikationen führten zu einer Verschlechterung der Rückenmarkskompression (UE von Grad 4; am 17.07 2015) und damit verbunden zu einer sekundären Dilatation der Hirnkammer (UE von Grad 3, am 29. Juli 2015). Nachdem die Dilatation der Hirnkammer vollständig und die Rückenmarkskompression bis auf Folgeerscheinungen zurückgegangen war, nahm der Patient die Behandlung mit Vestronidase alfa wieder auf.

Der Patient 111-203 erlitt während der Behandlung mit 2 mg/kg QOW (am 23. Dezember 2014) ein UE von Grad 2 (Osteoarthritis des rechten Hüftgelenks (Coxarthrose), das nicht im Zusammenhang mit der Behandlung mit Vestronidase alfa stand. Der Patient wurde wegen einer geplanten Hüftgelenkersatzoperation ins Krankenhaus aufgenommen. Des Weiteren erlitt der Patient während der Behandlung mit 2 mg/kg QOW (am 30. März 2015) ein UE von Grad 3 (linke Coxarthrose), welches ebenfalls nicht im Zusammenhang mit der Behandlung mit Vestronidase alfa stand. Der Patient befand sich zum Zeitpunkt des SUE bereits wegen einer geplanten Hüft-Endoprothesenoperation im Krankenhaus, die bereits Jahre vor der Behandlung

mit Vestronidase alfa aufgrund von einer Coxarthrose empfohlen worden war. Beide UEs verschwanden, ohne dass Maßnahmen in Bezug auf die Behandlung mit Vestronidase alfa ergriffen werden mussten.

Während der Durchführung der Studie gab es keine Todesfälle und kein Patient brach die Behandlung aufgrund von UEs ab. Des Weiteren wurden keine Überempfindlichkeitsreaktionen oder andere infusionsassoziierte Reaktionen berichtet.

#### 4.3.2.3.3.13 Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs) – 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 4-190: Operationalisierung der Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs)

Studie	Operationalisierung
UX003- CL203	<p>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.</p> <p><b>Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)</b></p> <p>Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen sowie weniger schwerwiegende allergische Reaktionen sind bekannte Risiken von Enzyersatztherapien. Deshalb wurde erwartet, dass bei der Behandlung mit Vestronidase alfa klinisch bedeutsame IARs zur Kategorie der Überempfindlichkeitsreaktionen gehören würden.</p> <p>IARs waren alle unerwünschten Ereignisse, die vom Beginn bis vier Stunden nach Ende der jeweiligen Infusion auftraten, unabhängig von der vom Untersuchenden angenommenen Kausalität. Um Informationen zu IARs einschließlich der aufgetretenen Symptome zu erfassen und verschiedene Arten von IARs zu unterscheiden wurden <i>Adverse Physiology Reporting Groups</i> (APRG) verwendet. Der Bericht mithilfe von APRG ist eine neuartige, vom pU entwickelte Methode, die Symptome und deren zeitliche Verläufe erfasst. Dadurch können mehrere mit der Sicherheit des Arzneimittels in Verbindung stehende Symptome diagnostisch zu einer von mehreren physiologischen Gruppen zusammengefasst werden. Die spezifischen Gruppen basieren auf weitreichender Erfahrung mit Enzyersatztherapien bei MPS-Erkrankungen sowie auf Wissen über bekannte Muster von unerwünschten physiologischen Effekten. So konnte ein optimales IAR-Management gewährleistet werden.</p> <p>Die APRG unterscheiden die folgenden vier Muster von IARs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anaphylaktoid: Symptome des anaphylaktoiden Musters treten früh während der Infusion, meist nach der ersten Erhöhung der Infusionsrate auf. Sie beinhalten in der Regel einen Abfall der Sauerstoffsättigung und abdominelle Beschwerden wie Krämpfe sowie Fieber und/oder Schüttelfrost. Häufig werden diese Symptome von milder Tachykardie und mitunter niedrigem Blutdruck begleitet. Zudem können Hautbeschwerden wie Ausschlag oder Symptome der Schleimhaut (Zunge, Rachen,</li> </ul>

- Angioödem) auftreten. Laborwerte sind durch erniedrigtes C3, C4 und CH50 sowie durch positive IgG gekennzeichnet.
- Anaphylaxie: Symptome der Anaphylaxie treten ebenfalls früh während der Infusion, meist nach der ersten Erhöhung der Infusionsrate auf. Die klinischen Symptome sind ähnlich wie bei IARs des anaphylaktoiden Musters, jedoch deutlich stärker ausgeprägt. Sie sind vor allem durch starke kardiovaskuläre Symptome (Hypotonie, Tachykardie) und durch deutliche Atemnot und Hypoxämie gekennzeichnet. Außerdem treten häufig Hautbeschwerden wie Ausschlag oder Symptome der Schleimhaut (Zunge, Rachen, Angioödem) auf. In den Laborwerten zeigen sich positive IgE sowie ein positiver Hauttest.
  - Urticarial mit oder ohne Angioödem: Symptome dieses Musters treten früh oder später während der Infusion auf. Vorherrschend sind Hautbeschwerden wie Urticaria und roter, juckender Hautausschlag. Der Ausschlag beginnt in der Regel in Körper bzw. Hautfalten und breitet sich vom Zentrum in die Peripherie aus. Zudem können Symptome der Schleimhaut (Zunge, Rachen, Angioödem) sowie Atemnot und Hypoxämie auftreten. In den Laborwerten zeigen sich positive IgE oder IgG sowie ein positiver Hauttest. Urticariale Hautreaktionen werden oft nach mehreren Monaten Therapie beobachtet und können mit starkem Juckreiz und Unwohlsein einhergehen.
  - Immunkomplex: Symptome dieses Musters treten am Tag der Infusion oder zwei bis drei Tage nach der Infusion auf. Sie sind durch abdominale Beschwerden (Krämpfe, Schmerzen der Eingeweide oder der Blase) sowie von Gelenkschmerzen und/oder -schwellung gekennzeichnet. Hautausschlag kann ebenfalls auftreten. In den Laborwerten zeigen sich positive IgG sowie Blut/Protein im Urin.

Diese Muster konnten sich während der Studie wie beschrieben oder in unterschiedlicher Ausprägung oder Kombination zeigen. Symptommuster, die nicht mit einer der APRG vereinbar waren, wurden als unbekannt deklariert.

Wann immer möglich wurde der Schweregrad von IARs anhand der NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Version 4.0) beurteilt. Die Mehrheit der IARs konnte mithilfe dieses Systems eingeschätzt werden. Wenn ein IAR nicht anhand der CTCAE-Kriterien eingestuft werden konnte, wurden folgende Definitionen angewandt:

- Mild (Grad 1): Der Patient nimmt vorübergehend minimal reizende oder entzündliche Anzeichen oder Symptome wahr, kann diese aber leicht tolerieren. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten nicht und benötigt keine Therapie oder medizinische Beurteilung.
- Moderat (Grad 2): Jedes Ereignis, das dem Studienteilnehmer ein geringes Ausmaß an Unannehmlichkeit oder Sorgen bereitet. Das Ereignis kann einen Einfluss auf normale tägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau des Studienteilnehmers haben, aber einfache therapeutische Maßnahmen verschaffen normalerweise Besserung.
- Schwerwiegend (Grad 3): Jedes Ereignis, das zur Unterbrechung normaler täglicher Aktivitäten führt und eine systemische Medikation oder eine andere Form von Behandlung erforderlich macht. Das Ereignis macht den Studienteilnehmer normalerweise funktionsuntüchtig.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Ereignisse, die Tod oder Behinderung als unmittelbares Risiko haben.
- Das Ereignis führt zum Tod des Patienten (Grad 5): Ereignisse, die mit dem Tod enden.

Ein schwerwiegendes IAR ist definiert als ein IAR, welches aus Sicht des Studienleiters oder des pU wie folgt eingestuft wird:

- Tod
- Lebensbedrohliches IAR
- IAR, das zu einem Krankenhausaufenthalt führt oder einen bestehenden Krankenhausaufenthalt verlängert
- IAR, das zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung führt
- IAR, das zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt

Nicht therapieassoziierte IARs wurden wie folgt kategorisiert:

- Nicht therapieassoziiert: Alle IARs, die eindeutig und zweifellos nicht mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.
- Wahrscheinlich nicht therapieassoziiert: Alle IARs, die in fragwürdigem Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.

Therapieassoziierte IARs wurden wie folgt kategorisiert:

- Möglicherweise therapieassoziiert: Alle IARs, die eventuell in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Wahrscheinlich therapieassoziiert: Alle IARs, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur stehen.
- Definitiv therapieassoziiert: Alle IARs, die eindeutig mit dem zu prüfenden Arzneimittel oder einer Prozedur in Zusammenhang stehen.

Die Patienten wurden während und nach jeder Infusion von geschultem Personal überwacht und wurden nach Ermessen des Untersuchenden für einen längeren Zeitraum nach der Infusion beobachtet. Die Überwachung begann mit den Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Temperatur, Sauerstoffsättigung). Während der Infusion achtete der Untersuchende auf die Verbalisierung von Symptomen (z.B. „komisches Gefühl im Mund“, Weinen). Das Management von IARs bedurfte zudem der frühen Erkennung von Anzeichen und Symptomen. Die frühesten Anzeichen einer IAR konnten waren z.B. plötzliches Weinen bei jungen Kindern (aufgrund von Bauchkrämpfen), Übelkeit/Erbrechen, leichte Tachykardie mit erhöhter Atemfrequenz, Ausschlag in den Körperfalten (wo Kleidung die Haut berührte), komisches Gefühl im Mund oder der Zunge oder beim Schlucken (Angioödem), Schüttelfrost oder Frieren. Patienten, bei denen IARs dokumentiert wurden, wurden während der darauffolgenden Infusionen zusätzlich mit einem Pulsoximeter überwacht.

Beim Auftreten schwerer oder schwerwiegender IARs sollte der Untersuchende den medizinischen Monitor kontaktieren. Falls eine therapieassoziierte Überempfindlichkeitsreaktion/IAR auftrat, wurden vor und sofort nach der nächsten Infusion C3-, C4- und CH50-Proben genommen, um die Immunantwort auf eine Infusion von Vestronidase alfa besser erfassen zu können.

Zur Prävention von IARs wurden die Patienten ungefähr 30 bis 60 Minuten vor jeder Infusion und nach der Durchführung von Wirksamkeitsmessungen, die vor jeder Infusion erfolgen sollten, mit Antihistaminika behandelt. Dabei wurden Antihistaminika ohne sedierende Wirkung wie Cetirizin oder Loratadin bevorzugt. Bei Patienten mit IARs oder anderen Risikofaktoren (z.B. Allergien) in der Krankheitsgeschichte konnte ein sedierendes Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin oder Chlorpheniramin) verabreicht werden. Wenn die orale Gabe nicht akzeptabel war, konnte die Gabe von Antihistaminika i.v. erfolgen, allerdings aufgrund einer potentiellen erhöhten Sensitivität gegenüber diesen Substanzen bei MPS-Patienten mit der Hälfte der üblichen Dosis. Präventive antipyretische Medikation wie Ibuprofen oder Paracetamol konnte im Ermessen des Untersuchenden eingesetzt werden. Bei Patienten mit IARs wurde die Infusionsrate verlangsamt und eine zusätzliche präventive Medikation mit H1-Blockern, stärkeren Antihistaminika oder Glukokortikoiden konnte in Erwägung gezogen werden.

### ***Immunogenität***

Das Vorliegen von IgG-Antikörpern gegen das rekombinante Protein kann einen Einfluss auf die Enzymverteilung und die Wirksamkeit von Enzymersatztherapien haben (103). Aus diesem Grund wurde die Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation (Anti-drug antibodies, ADA) mittels Bluttest (Bestimmung des Seruntiters) zur Baseline und in den Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie) ermittelt sowie anschließend alle zwölf Wochen im Verlängerungszeitraum. Die Serumproben wurden jeweils vor der Infusion von Vestronidase alfa entnommen und von BioAgilytix Labs analysiert. Bei Patienten, bei denen ADA nachgewiesen wurden oder die eine IAR zeigten, wurde eine weitere Laboruntersuchung der Immunantwort (Antikörper und Komplemente) vorgenommen.

	<p>Die Immunogenität von Vestronidase alfa wurde durch die Quantifizierung der gesamten ADA mithilfe von Elektrochemilumineszenz und einem dreistufigen Vorgehen bestimmt. Proben, die ein positives Ergebnis für ADA in einem initialen Screening-Test zeigten, wurden einem Bestätigungstest unterzogen. Für Proben, die ein positives Ergebnis im Bestätigungstest zeigten, wurden die entsprechenden Titer bestimmt. Für Proben mit einem positiven Ergebnis im Bestätigungstest wurde außerdem ein qualitativer Test auf neutralisierende Antikörper (NAb) gegen das in Vestronidase alfa wirksame rekombinante Protein rhGUS durchgeführt, der entweder positiv oder negativ ausfallen konnte.</p> <p>Der Titer zur Baseline stellte den Median aller verfügbaren Titer vor der ersten Behandlung mit Vestronidase alfa dar. Ein Testergebnis wurde als positiv angesehen, wenn der Titer zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt mehr als das Vierfache des Titers zur Baseline betrug. Wenn zur Baseline keine Antikörper nachgewiesen werden konnten, wurden alle im weiteren Studienverlauf gemessenen Titer von 1:40 oder höher als positive Testergebnisse gewertet. Die höchsten gemessenen Titer sowie die Zeitpunkte, zu denen diese Titer gemessen wurden, als auch die Zeitpunkte, an denen erstmals eine positive Immunantwort beobachtet wurde, wurden mithilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst.</p>
UX003-CL201	IARs und Immunogenität wurden analog zur Studie UX003-CL203 operationalisiert, erhoben und ausgewertet.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.*

Da es sich bei den Studien UX003-CL201 und UX003-CL203 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist für den Endpunkt der Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IARs) mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es wurden keine weiteren Verzerrungsaspekte identifiziert. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Ergebnisse aus der Studie UX003-CL203

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Zusammenfassung aller Reaktionen aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter Überempfindlichkeit und IARs (N = 8)	Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)
Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)	3 (37,5)
Schwerwiegende IARs	0 (0,0)
Therapieassoziierte IARs	3 (37,5)

Parameter <b>Überempfindlichkeit und IARs (N = 8)</b>	<b>Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)</b>
Therapieassoziierte schwerwiegende IARs	0 (0,0)
IARs der Grade 3 und 4	0 (0,0)
IARs, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)
IARs, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)
IARs, die zum Tod führten	0 (0,0)
Antikörper gegen rhGUS	6 (75,0)
Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS	2 (25,0)

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach APRG-Mustern aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter <b>IARs nach APRG-Mustern (N = 8)</b>	<b>Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)</b>	<b>Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem IAR (%)</b>
<b>Anaphylaktoid</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Abdominelle Symptome	1 (12,5)	1 (12,5)
Übelkeit	1 (12,5)	1 (12,5)
Erbrechen	1 (12,5)	1 (12,5)
Sonstige Symptome	1 (12,5)	1 (12,5)
Erhöhter Blutdruck	1 (12,5)	1 (12,5)
Reizbarkeit	1 (12,5)	1 (12,5)
<b>Unbekannt</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>2 (25,0)</b>
Abdominelle Symptome	2 (25,0)	2 (25,0)
Erbrechen	1 (12,5)	1 (12,5)
Durchfall	1 (12,5)	1 (12,5)
Bauchschmerzen	1 (12,5)	1 (12,5)
Pulmonale Symptome	1 (12,5)	1 (12,5)
Hypoxämie	1 (12,5)	1 (12,5)
Kardiovaskuläre Symptome	2 (25,0)	2 (25,0)
Tachykardie	2 (25,0)	2 (25,0)
Allgemeine Symptome	2 (25,0)	2 (25,0)
Fieber	2 (25,0)	2 (25,0)
Schüttelfrost	1 (12,5)	1 (12,5)
Sonstige Symptome	1 (12,5)	1 (12,5)
Verminderte Sauerstoffsättigung	1 (12,5)	1 (12,5)

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – unerwünschte Ereignisse nach Organklassen aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter IARs nach Organklassen (N = 8)	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)	Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Fieber (Pyrexie)	1 (12,5)	1 (12,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Generalisierter tonisch-klonischer Krampf	1 (12,5)	1 (12,5)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Bauchschmerzen	1 (12,5)	1 (12,5)
Durchfall	1 (12,5)	1 (12,5)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (12,5)</b>
Anaphylaktoide Reaktion	1 (12,5)	1 (12,5)

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter Antikörper	n	Mittelwert (SD)	Min; Max	Media n
Wochen nach Baseline bis zur positiven ADA-Titermessung	6	21,67 (14,006)	7,9; 40,1	18,40
Wochen nach Baseline bis zur höchsten ADA-Titermessung	6	30,87 (13,521)	7,9; 48,3	33,25
Höchster gemessener ADA-Titer	6	4086,7 (4852,41)	40; 10240	1920,0
Wochen nach Baseline bis zum positiven Nachweis neutralisierender Antikörper (NAb)	2	28,75 (4,738)	25,4; 32,1	28,75

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper und Titer pro Patient über den Behandlungsverlauf aus Studie UX003-CL203 mit Vestronidase alfa

Parameter ADAs pro Patient und Woche nach Behandlungsbeginn	ADA	Titer	NAb
<b>Patient 104-211</b>			
Baseline	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 8	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 16	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 24	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 32	Nicht nachweisbar	-	-

Parameter ADAs pro Patient und Woche nach Behandlungsbeginn	ADA	Titer	NAb
Woche 40	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 48	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 60	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 72	Nicht nachweisbar	-	-
<b>Patient 104-212</b>			
Baseline	Nicht nachweisbar	-	Negativ
Woche 8	Nicht bestätigt	-	-
Woche 20	Positiv	1:640	Negativ
Woche 24	Positiv	1:1280	Negativ
Woche 34	Positiv	1:2560	Negativ
Woche 42	Positiv	1:2560	Negativ
Woche 50	Positiv	1:1280	Negativ
Woche 62	Positiv	1:80	Negativ
<b>Patient 104-213<sup>a</sup></b>			
Woche -63	Nicht nachweisbar	-	Negativ
Woche -50	Nicht bestätigt	-	Negativ
Woche -38	Nicht bestätigt	-	Negativ
Woche -26	Positiv	1:1280	Negativ
Woche -14	Positiv	1:1280	Negativ
Woche -2	Positiv	1:1280	Negativ
Baseline	Positiv	1:1280	Negativ
Woche 8	Positiv	1:1280	Negativ
Woche 16	Positiv	1:40	Negativ
Woche 24	Positiv	1:40	Negativ
Woche 32	Positiv	1:40	Negativ
Woche 40	Positiv	1:40	Negativ
Woche 42 <sup>b</sup>	Negativ	1:10	Negativ
<b>Patient 119-214</b>			
Baseline	Nicht nachweisbar	-	Negativ
Woche 8	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 16	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 24	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 32	Nicht bestätigt	-	-
Woche 40	Positiv	1:80	Negativ
Woche 48	Positiv	1:160	Negativ
<b>Patient 136-215</b>			
Baseline	Nicht nachweisbar	-	Negativ
Woche 8	Negativ	1:20	Negativ
Woche 16	Positiv	1:640	Negativ
Woche 24	Positiv	1:10240	Positiv
Woche 32	Positiv	1:1280	Negativ
<b>Patient 136-216</b>			
Baseline	Nicht nachweisbar	-	Negativ
Woche 8	Positiv	1:640	Negativ
Woche 16	Positiv	1:1280	Negativ
Woche 24	Positiv	1:640	Negativ
Woche 32	Positiv	1:10240	Positiv

Parameter ADAs pro Patient und Woche nach Behandlungsbeginn	ADA	Titer	NAb
<b>Patient 154-217</b>			
Baseline	Nicht nachweisbar	-	Negativ
Woche 8	Positiv	1:40	Negativ
<b>Patient 224-218</b>			
Baseline	Nicht nachweisbar	-	-

a: Der Patient wurde bereits vor Beginn der Studie UX003-CL203 mittels einer eIND (*emergency investigational new drug*) mit Vestronidase alfa behandelt.

b: Der Patient schied in Woche 42 frühzeitig aus der Studie UX003-CL203 aus.

### Ergebnisbeschreibung

Lediglich drei der acht in der Studie UX003-CL203 eingeschlossenen Patienten (37,5 %) zeigten während insgesamt fünf Infusionen (ca. 2,5 % aller verabreichten Infusionen) therapieassoziierte IARs. Alle aufgetretenen IARs waren vom Schweregrad 1 oder 2 und klangen von selbst oder mithilfe entsprechender Medikation ab. Die dabei beobachteten Symptome waren Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypoxämie, verminderte Sauerstoffsättigung sowie erhöhter Blutdruck und Reizbarkeit. Bei zwei der acht Patienten (25,0 %) konnten im Behandlungsverlauf keine ADA nachgewiesen werden. Sechs Patienten (75,0 %) entwickelten nach durchschnittlich 21,7 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa ADA. Die maximalen Titer von 1:40 bis 1:10240 wurden im Mittel nach 30,9 Wochen Behandlung erreicht. Bei zwei der Patienten mit ADA wurden zu mindestens bei einem Beobachtungszeitpunkt neutralisierende Antikörper (NAb) nachgewiesen. Dabei war der NAb-Test erstmals nach 25,4 bzw. 32,1 Wochen positiv.

Patient 104-211 erlebte am 10. Mai 2016 möglicherweise therapieassoziierte Bauchschmerzen und Durchfall vom Schweregrad 1. Die Symptome verschwanden ohne weitere Behandlung.

Patient 104-212 erhielt am 27. Februar 2017 die Infusion zum Beobachtungszeitpunkt Woche 66, nachdem 3 Tage zuvor eine routinemäßige pädiatrische Impfung vorgenommen worden war (Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Polio). Circa zwei Stunden nach Beginn der Infusion hatte der Patient erhöhten Blutdruck, Tachykardie, Tachypnoe und eine Körpertemperatur von 38,8 °C. Zudem erbrach der Patient. Die CPAP-Beatmung wurde entfernt und der Patient wurde neu positioniert. Die Sauerstoffsättigung sank auf 86 % und der Patient wurde sofort mit zusätzlichem Sauerstoff versorgt. Wenige Minuten später wurde die Infusion gestoppt. Während des Transfers in die Notaufnahme entwickelte der Patient Schüttelfrost und Rigor gefolgt von einem generalisierten tonisch-klonischen Krampf. Es lag keine Evidenz für eine Infektion vor. Der Patient wurde mit Antikonvulsiva, Antipyretika und Antibiotika behandelt und ohne Fieber und ohne weitere Krämpfe auf die pädiatrische Intensivstation verlegt. Im weiteren Verlauf traten Fieber und Krämpfe nicht wieder auf, sodass das SUE am 1. März 2017 als vollständig geklärt eingeschätzt und der Patient entlassen wurde. In den folgenden Wochen konnte der Patient die Infusionen in den Wochen 68 und 70 aufgrund von nicht therapieassoziiertem Fieber und Erbrechen nicht erhalten. Am 3. April 2017 wurde die

Behandlung mit Vestronidase alfa fortgeführt. Weder bei dieser noch bei den folgenden Infusionen traten die oben beschriebenen Symptome auf. Der Krampf im Rahmen von Fieber und Erbrechen wurde als möglicherweise therapieassoziiert eingestuft. Es wurde angenommen, dass das Fieber zu einer erhöhten Krampfanfälligkeit und die Impfung durch Stimulation des Immunsystems zu einer Hypersensitivität (wahrscheinlich eine anaphylaktische Reaktion) gegenüber dem Arzneimittel geführt hatte. Von der Impfung selbst ist bekannt, dass sie zu UEs einschließlich Fieber, Erbrechen und Krämpfen führen kann. Eine Interaktion von Impfungen mit Enzyersatztherapie wurde bislang nicht berichtet.

Bei Patientin 136-216 wurden anaphylaktoide Reaktionen in den Wochen 20 und 22 beobachtet. Im Rahmen der ersten wahrscheinlich therapieassoziierten IAR am 24. Oktober 2016 wurde das Kind als reizbar beschrieben, was sich jedoch noch am selben Tag ohne weitere Behandlung legte. Die zweite als therapieassoziierte bewertete IAR am 17. November 2016 war von Übelkeit, Erbrechen und erhöhtem Blutdruck gekennzeichnet. Die Infusion wurde daraufhin unterbrochen. Eine Behandlung mit Diphenhydramin wurde eingeleitet und die Symptome verschwanden am selben Tag. CH50 sank nach der Infusion im Vergleich zum Wert vor Beginn der Infusion um ca. 50 %, was für einen Verbrauch des Komplements und damit ebenfalls für eine anaphylaktoide Reaktion spricht. Zusätzlich stiegen die ADA-Titer bis zu maximal 1:10240 an und in Woche 32 war der Test auf NAb positiv. Im weiteren Verlauf zeigte die Patientin keine Überempfindlichkeitsreaktionen mehr.

Insgesamt waren nur bei einer geringen Anzahl an Patienten (37,5 %) und Infusionen (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, was für das Abschwächen der Immunogenität im Behandlungsverlauf spricht. Somit ist das Profil von Vestronidase alfa im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs sowie Immunogenität als positiv zu bewerten.

### Ergebnisse aus der Studie UX003-CL201

Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Zusammenfassung aller Reaktionen aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter Überempfindlichkeit und IARs (N = 3)	Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)
<b>Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)</b>	<b>0 (0,00)</b>
Schwerwiegende IARs	0 (0,0)
Therapieassoziierte IARs	0 (0,0)
Therapieassoziierte schwerwiegende IARs	0 (0,0)

Parameter	Anzahl betroffener Studienteilnehmer (%)
<b>Überempfindlichkeit und IARs (N = 3)</b>	
IARs der Grade 3 und 4	0 (0,0)
IARs, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)
IARs, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)
IARs, die zum Tod führten	0 (0,0)
<b>Antikörper gegen rhGUS</b>	<b>2 (66,7)</b>
Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS	1 (33,3)

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter Antikörper	Titer zu Beginn der Erhebung (Baseline)	Wochen bis zur ersten Messung eines positiven Titers (Post-Baseline)	Wochen bis zur ersten Messung des höchsten ADA-Titers (Post-Baseline)	Höchster gemessener ADA-Titer	Wochen bis zum ersten positiven Nachweis neutralisierender Antikörper
Patient 111-201	Nicht nachweisbar	8	60,1	1:10240	72,1
Patient 111-202	<b>Nicht nachweisbar</b>	<b>21,1</b>	<b>35,3</b>	<b>1:5120</b>	-
Patient 111-203	Nicht nachweisbar	-	-	-	-

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs – Antikörper und Titer pro Patient über den Behandlungsverlauf aus Studie UX003-CL201 mit Vestronidase alfa

Parameter ADAs pro Patient und Woche nach Behandlungsbeginn	UX003 Dosis	ADA	Titer	NAb
<b>Patient 111-201</b>				
Baseline		Nicht nachweisbar	-	-
Woche 4	2mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 8	2mg/kg	Positiv	1:40	Negativ
Woche 12	2mg/kg	Positiv	1:640	Negativ
Woche 22	1mg/kg	Positiv	1:1280	Negativ
Woche 30	4mg/kg	Positiv	1:2560	Negativ
Woche 38	2mg/kg	Positiv	1:5120	Negativ
Woche 48	2mg/kg	Positiv	1:2560	Negativ
Woche 60	2mg/kg	Positiv	1:10240	Negativ
Woche 72	2mg/kg	Positiv	1:1280	Positiv
Woche 94	4mg/kg	Positiv	1:80	Negativ
Woche 96	4mg/kg	Positiv	1:40	Negativ
Woche 108	4mg/kg	Positiv	1:40	Negativ

Parameter ADAs pro Patient und Woche nach Behandlungsbeginn	UX003 Dosis	ADA	Titer	NAb
<b>Patient 111-202</b>				
Baseline		Nicht nachweisbar	-	
Woche 4	2mg/kg	Negativ	1:10	Negativ
Woche 8	2mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 12	2mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 22	1mg/kg	Positiv	1:640	Negativ
Woche 30	4mg/kg	Positiv	1:2560	Negativ
Woche 36	2mg/kg	Positiv	1:5120	Negativ
Woche 48	2mg/kg	Positiv	1:2560	Negativ
Woche 60	2mg/kg	Positiv	1:5120	Negativ
Woche 72	2mg/kg	Positiv	1:1280	-
Woche 84	4mg/kg	Positiv	1:40	Negativ
Woche 96	4mg/kg	Positiv	1:1280	Negativ
Woche 108	4mg/kg	Positiv	1:40	Negativ
Woche 120	4mg/kg	Positiv	1:80	Negativ
<b>Patient 111-203</b>				
Baseline		Nicht nachweisbar	-	-
Woche 4	2mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 8	2mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 12	2mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 22	1mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 30	4mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 36	2mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 48	2mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 60	2mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 72	2mg/kg	Nicht nachweisbar	-	-
Woche 84	4mg/kg	Nicht bestätigt	-	-
Woche 96	4mg/kg	Nicht bestätigt	-	-
Woche 108	4mg/kg	Nicht bestätigt	-	-
Woche 120	4mg/kg	Nicht bestätigt	-	-

### Ergebnisbeschreibung

IARs wurden definiert als UEs, die ab Beginn der Infusion der Studienbehandlung und innerhalb von 4 Stunden nach Ende der Infusion auftreten, unabhängig von der Kausalitätsbeurteilung des Untersuchers. Keiner der drei in der Studie UX003-CL201 eingeschlossenen Patienten zeigte während insgesamt fünf Infusionen (ca. 2,5 % aller verabreichten Infusionen) therapieassoziierte IARs. Allerdings konnten bei zwei der drei Patienten (66,7 %) im Behandlungsverlauf ADA nachgewiesen werden. Patient 111-201 entwickelte nach 8 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa ADA und erreichte den maximalen Titer (1:10240) nach 60,1 Wochen. Patient 111-202 entwickelte nach 21,1 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa ADA und erreichte den maximalen Titer (1:5120) nach 35,3 Wochen. Allein bei Patient 111-201 wurden zu einem Zeitpunkt (nach 72,1 Wochen Behandlung) neutralisierende Antikörper (NAb) detektiert, die allerdings im Verlauf der

Behandlung nicht weiter nachgewiesen wurden. Das Sicherheitsprofil von Vestronidase alfa ist entsprechend im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen, IARs und Immunogenität als positiv zu bewerten.

#### **4.3.2.3.3.14 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.17.*

Aufgrund der geringen Anzahl der Studienpatienten bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung und wegen der Heterogenität der klinischen Ausprägung wurde auf Subgruppenanalysen von Beginn an verzichtet.

#### **4.3.2.3.3.15 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der offenen prospektiven Interventionsstudien UX003-CL203 und UX003-CL201 zusammengefasst. Es werden die Endpunkte Morbidität und Nebenwirkungen dargestellt. Aufgrund des jungen und 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. Da während der Studien keine Todesfälle auftraten, wird auf die detaillierte Darstellung von Mortalität verzichtet.

## **Morbidität**

### *uGAG-Reduktion*

Reduktion des urinären GAG (uGAG) war primärer Wirksamkeitsendpunkt beider Studien UX003-CL203 und UX003-CL201. In der pädiatrischen Studie UX003-CL203 zeigte sich eine schnell (ab Woche 4) einsetzende, stabile signifikante Reduktion des uGAG, welche im Behandlungszeitraum und teilweise darüber hinaus anhielt. Bis Behandlungswoche 60 war der uGAG um mindestens 60 % reduziert im Vergleich zur Baseline, was einem Responder-Anteil von 100 % entspricht. Selbst nach Behandlungswoche 60 sind die Werte weiterhin reduziert, allerdings liegen ab Woche 72 nur Daten von zwei Patienten vor, eine sichere statistische Analyse wird dadurch erschwert. Auch in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 zeigte sich eine dosisabhängige, anhaltende Reduktion des uGAG.

Insgesamt wird die biologische Wirksamkeit von Vestronidase alfa aufgrund der stabilen signifikanten Reduktion der uGAG-Ausscheidung DS im Behandlungszeitraum und teilweise darüber hinaus und aufgrund der hohen Responder-Raten im Behandlungszeitraum als nachgewiesen angesehen. Da die Akkumulation von GAGs als ursächlich für die klinischen Manifestationen der Mukopolysaccharidose VII angesehen wird, wird aus diesen Daten ein patientenrelevanter Nutzen für MPS VII-Patienten abgeleitet.

### *Gehstrecke*

Die zurückgelegte Gehstrecke wurde mittels 6MWT in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 bei drei Patienten erhoben. Bei zwei verlängerte sich die zurückgelegte Strecke: Ein Patient verdoppelte seine Laufstrecke (um 117 m) und gewann an Ausdauer, da er ab der 12. Behandlungswoche volle 6 Minuten am Stück gehen konnte. Trotz seiner zwischenzeitlich durchgeführten Hüftoperation verlängerte ein zweiter Patient seine Gehstrecke um 40 % (um 105 m). Der dritte Patient zeigte eine stabile Gehleistung. Da die Mukopolysaccharidose VII eine progressive Erkrankung ist, bedeuten Stabilisierung und Steigerung der zurückgelegten Gehstrecke einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa.

### *Treppensteigen*

Die Fähigkeit zum Treppensteigen wurde in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 mithilfe des 3MSCT anhand der Anzahl der Treppenstufen gemessen, die in drei Minuten erklommen wurden. Die Fähigkeit zum Treppensteigen wurde für alle drei Probanden im Vergleich zur Baseline erhoben. Die drei untersuchten Patienten zeigten ein heterogenes Bild, welches von Verschlechterung zu Verbesserung reichte. Eine statistisch signifikante Verbesserung konnte nicht gezeigt werden.

### *Schultergelenksbeweglichkeit*

Als Messvariable für die Gelenkbeweglichkeit wurde in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 die passive Schultergelenksbeweglichkeit untersucht. Ein Patient konnte während der Gesamtdauer der Studie seine unbeeinträchtigte passive Schultergelenksbeweglichkeit erhalten. Ein zweiter Patient hatte eine gestörte Flexion in dem rechten und linken Schultergelenk zur Baseline (118 bzw. 134 Grad). Die Schultergelenks-Flexions-ROM

verbesserte sich bei der ersten Untersuchung nach der Behandlung auf 180 Grad (+62 Grad in dem rechten Schultergelenk und +46 Grad in dem linken Schultergelenk). Eine Verbesserung konnte während der gesamten Studie mit maximal von 15 Grad Abweichung von 180 Grad erhalten werden. Dieser Wert entspricht dem Normalbereich für Kinder, was auf das Wiederherstellen der normalen Schultergelenksflexion hinweist (121). Der dritte Patient hatte eine sehr geringe Einschränkung im Schultergelenksbewegungsbereich (Flexionswerte von etwa 160 Grad bilateral), zeigte jedoch ebenfalls eine Verbesserung auf etwa 175 Grad (+15 Grad) in Woche 120. Ebenso war die Schultergelenksstreckung im Wesentlichen normal für das Alter zur Baseline (ungefähr 60 Grad), jedoch konnten auch hier positive Ergebnisse in der Nachbehandlungserweiterung erreicht werden. Die Verbesserung und Erhaltung der Schultergelenksbeweglichkeit unter Vestronidase alfa-Behandlung deutet auf einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa hin.

#### *Respiratorische Funktion*

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und während der gesamten Studie konnte nur ein Patient (111-203) die Lungenfunktionstests durchführen. Die anderen beiden Patienten waren aufgrund ihres jungen Alters und ihrer kognitiven Beeinträchtigung nicht in der Lage, den Testanweisungen zu folgen. Ein Patient zeigte eine verbesserte Lungenfunktion nach der Behandlung mit Vestronidase alfa mit einer Zunahme von 20,7 % des FVC-Wertes und einer Zunahme von 36 % des MVV-Wertes von der Baseline bis zur Woche 120. Es gab keine nennenswerte Änderung des FEV-Wertes. Durch die Verbesserung der Lungenfunktion ergeben sich klinisch bedeutsame Veränderungen in der Atmung und Ausdauer, die sich beispielsweise durch verbesserte Ergebnisse des 3MSCT (25 weitere Stufenschritte) mit höherer Sauerstoffsättigung und niedrigerer Herzfrequenz in Woche 120 im Vergleich zur Baseline zeigen.

#### *Wachstum*

Wachstum wurde in beiden Studien UX003-CL203 und UX003-CL201 untersucht. In der Studie UX003-CL203 gab es zusammenfassend Hinweise auf eine Stabilisierung des Körperwachstums im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung unter der Behandlung mit Vestronidase alfa, welches vor der Behandlung eine negative Entwicklung aufgewiesen hatte. Zudem gab es eine Zunahme des Körpergewichts und erste Hinweise auf eine Stabilisierung des Zuwachses des Kopfumfanges. Somit waren insgesamt positive Effekte auf anthropometrische Maße unter der Behandlung mit Vestronidase alfa zu verzeichnen. In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 zeigten die Patienten zu Beginn der Studie keinen signifikanten Minderwuchs. Aus diesem Grund blieb nur begrenzt Raum für eine auswertbare Wachstumsverbesserung und es gab im Wesentlichen keine Veränderung der anthropometrischen Maße.

### *Funktionelle Entwicklung*

Die funktionelle Entwicklung anhand des Bayley-III-Tests wurde in der Studie UX003-CL203 an zwei asiatischen Patientinnen 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.

### *Sehschärfe*

Einschränkungen der Sehschärfe stellen ein häufiges Problem bei MPS VII dar und wurden in der Studie UX003-CL201 beobachtet. Zwei der untersuchten Patienten hatten zur Baseline-Untersuchung eine gestörte Sehschärfe und auch nach der Behandlung mit Vestronidase alfa wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Ein Patient zeigte eine geringfügige Verbesserung seiner zur Baseline-Untersuchung korrigierten logMAR-Werte von 0,5 OD im rechten Auge (Oculus Dexter [rechtes Auge]) und 0,4 OS im linken Auge (Oculus Sinister [linkes Auge]) auf Werte von 0,5 OD und 0,5 OS in Woche 120. Der zweite Patient hatte zur Baseline leicht abnormale korrigierte logMAR-Werte von 0,1 OD und 0,12 OS. Auch hier konnte eine Erhaltung bzw. geringfügige Verbesserung in Woche 120 von 0,1 OD und 0,0 OS erreicht werden. Bei Patient 111-201 konnte die zur Baseline nicht vorhandene Sehbeeinträchtigung (unkorrigiertes logMAR 0,0 in beiden Augen) zu jeder der nachfolgenden Untersuchungen erhalten werden. Die Verbesserung und Erhaltung der Sehschärfe unter Vestronidase alfa-Behandlung deutet auf einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa hin.

### *Motorische Fähigkeiten*

Im Rahmen 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 Verbesserungen der grobmotorischen Funktion unter der Behandlung mit Vestronidase alfa. Die verbliebenen drei Patienten zeigten bereits zum Beobachtungszeitpunkt Baseline keine oder kaum Einschränkungen der grobmotorischen Funktion, sodass eine zusätzliche Verbesserung durch die Behandlung mit Vestronidase alfa nicht möglich war. Lediglich bei einem Patienten war eine Verschlechterung der grobmotorischen Funktion beim Item „Beim Hochziehen zum Sitzen hängt der Kopf nach hinten“ jeweils von Baseline und Woche 24 zu Woche 48 zu beobachten.

Im Rahmen der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 wurden die motorischen Fähigkeiten anhand des etablierten BOT-2 Tests bewertet. Viele der BOT-2-Subtests konnten aufgrund von kognitiven oder körperlichen Beeinträchtigungen nicht für alle drei Patienten abgeschlossen werden. Verbesserungen wurden in der Gesamtpunktzahl für die feinmotorische Genauigkeit und für die Altersäquivalenzen bei zwei Patienten erreicht. Außerdem wurden bei einem Patienten Verbesserungen der Gesamtpunktzahl und Altersäquivalente im Subtest für manuelle Geschicklichkeit beobachtet. Der jüngste Patient war im gesamten Behandlungsverlauf aufgrund seiner kognitiven Fähigkeiten bzw. seines Alters oder aufgrund von körperlichen Beeinträchtigungen nicht in der Lage, die grobmotorischen Aufgaben des BOT-2

(Gleichgewicht und Laufgeschwindigkeit und Agilität) durchzuführen. Ab Woche 6 bzw. 30 und im weiteren Studienverlauf konnte der Patient die Tests für Feinmotorik bzw. manuelle Geschicklichkeit absolvieren. Die Ergebnisse blieben jedoch stabil.

#### *Selbstversorgung und Mobilität*

Selbstversorgung und Mobilität wurden im Rahmen der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 erhoben. Das MPS-HAQ-Instrument bewertet die Selbstständigkeit und Mobilitätsaktivitäten des täglichen Lebens bei MPS-Patienten und wurde, soweit notwendig, von einer Betreuungsperson ausgefüllt. Die Ergebnisse des MPS HAQ zeigten Verbesserungen in den zusammengesetzten Scores von Selbstständigkeit, Mobilität und Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern bei zwei der drei Patienten.

#### *Gesamteindruck*

Der klinische Gesamteindruck wurde in den Studien UX003-CL203 und UX003-CL201 mittels des MPS VII-adaptierten Fragebogen PGI-C erhoben, welcher unter Verwendung einer Sieben-Punkte-Skala von -3 (schwere Verschlechterung) bis +3 (signifikante Verbesserung) zur Beurteilung der Wirksamkeit von Vestronidase alfa in 12 verschiedenen Domänen herangezogen wird. In beiden Studien waren unter der Behandlung mit Vestronidase alfa bei allen Patienten leichte bis signifikante Verbesserungen der Symptomatik mithilfe des PGI-C zu verzeichnen. In vielen Fällen zeigten sich Verbesserungen kontinuierlich über die Dauer der Behandlung. Zudem war häufig eine Stabilisierung der Symptome zu beobachten. Verschlechterungen der Symptomatik oder das Neuauftreten von Symptomen wurden nur sehr vereinzelt beobachtet. Damit waren unter der Behandlung mit Vestronidase alfa vorwiegend positive Entwicklungen sowie eine Stabilisierung der Symptomatik mittels PGI-C zu sehen.

### **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. In der pädiatrischen Studie UX003-CL203 war die Mehrheit der beobachteten UEs vom Schweregrad 1 oder 2. Therapieassoziierte UEs traten bei insgesamt 50 % der Patienten auf. Allerdings wurde nur bei einem Patienten ein therapieassoziiertes SUE beobachtet. In der Dosisfindungsstudie 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. In beiden Studien führte keines der beobachteten UEs zum Behandlungs- oder Studienabbruch oder zum Tod. Daher wird das Sicherheitsprofil von Vestronidase alfa bei pädiatrischen MPS VII-Patienten als gut bewertet.

#### *Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen*

In der pädiatrischen Studie UX003-CL203 waren nur bei einer geringen Anzahl an Patienten (37,5 %) und Infusionen (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, was für das Abschwächen der Immunogenität im Behandlungsverlauf spricht. Somit ist das Profil von Vestronidase alfa im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen und IARs sowie Immunogenität als positiv zu bewerten.

In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 zeigte keiner der drei eingeschlossenen Patienten während insgesamt fünf Infusionen therapieassoziierte IARs. Allerdings konnten bei zwei der drei Patienten (66,7 %) im Behandlungsverlauf ADA nachgewiesen werden. Eine Patientin entwickelte nach 8 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa ADA und erreichte den maximalen Titer (1:10240) nach 60,1 Wochen. Der zweite Patient entwickelte nach 21,1 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa ADA und erreichte den maximalen Titer (1:5120) nach 35,3 Wochen. Allein beim dritten Patienten wurden zu einem Zeitpunkt (nach 72,1 Wochen Behandlung) neutralisierende Antikörper (NAb) detektiert, die allerdings im Verlauf der Behandlung nicht weiter nachgewiesen wurden. Das Sicherheitsprofil von Vestronidase alfa ist entsprechend im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen, IARs und Immunogenität als positiv zu bewerten.

#### **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.*

Bei Vestronidase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Somit gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen daher nicht erbracht werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Zur Ermittlung des Zusatznutzens von Vestronidase alfa wurden die Studienunterlagen der pivotalen randomisierten klinischen Zulassungsstudie UX003-CL301 sowie zweier weiterer offener Interventionsstudien, UX003-CL203 und UX003-CL201, herangezogen.

### **Evidenzstufe**

Die Studie UX003-CL301 ist eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Interventionsstudie und entspricht damit der besten verfügbaren Evidenzstufe Ib. Die weiteren Studien UX003-CL203 und UX003-CL201 sind offene, einarmige, kontrollierte Interventionsstudien und entsprechen damit mindestens der Evidenzstufe IIb. Sie werden als supportive Informationsquellen in die Bewertung des Zusatznutzens mit aufgenommen, um die Wirkung von Vestronidase alfa im sehr heterogenen Krankheitsbild der MPS VII möglichst vollständig darzustellen. Mit den 23 Patienten, die insgesamt in den drei Studien eingeschlossen waren, liegen Daten von ca. 31 % der derzeit bekannten gesamten weltweit diagnostizierten Patientenpopulation (n = 74) vor, was den hohen Evidenzgrad der zur Nutzenbewertung vorgelegten Daten deutlich untermauert.

### **Studienqualität und Verzerrungspotenzial**

Die Studie UX003-CL301 ist eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Interventionsstudie. Ihre Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität wurde anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) überprüft und für hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde anhand der Cochrane-Kriterien im Anhang 4-F überprüft. Auf Studienebene wurden keine Verzerrungspotenziale identifiziert, daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie UX003-CL301 insgesamt als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene wurden für einige Endpunkte der Morbidität ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, da nicht alle Studienpatienten jeden vorgesehenen Test durchführen konnten. Dies war im Studienprotokoll bereits antizipiert und die ITT-Kriterien entsprechend explizit an die Patientenpopulation angepasst, welche die entsprechenden Tests durchführen konnten. Dadurch wurde das ITT-Prinzip nicht verletzt.

Für die RCT UX003-CL301 liegt ein finaler Studienbericht vor. Die Patienten werden momentan in einer Open-Label-Nachfolgestudie (UX003-CL202) weiter beobachtet, für die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nur vorläufige Daten zu Nebenwirkungen zur Verfügung stehen.

Die Studien UX003-CL203 und UX003-CL201 wurden nach bester klinischer Praxis laut Studienprotokoll durchgeführt. Damit ist die Studienqualität als hochwertig anzusehen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als hoch einzuschätzen. Für beide Studien liegen jeweils Interimsanalysen für prädefinierte Datenschnitte vor. Die finalen Studienberichte werden erst mit Beendigung der Studien vorliegen.

### **Validität der Endpunkte**

Aufgrund der extremen Seltenheit der MPS VII-Erkrankung (weltweit sind derzeit 74 lebende inzidente Patienten bekannt) lag eine Validierung der krankheitsspezifischen Endpunkte für die MPS VII außerhalb des Möglichen. Wo angebracht, wurde der Einsatz der Operationalisierungen bei anderen MPS-Erkrankungen als Validierung innerhalb der MPS-Gruppe herangezogen (uGAG-Reduktion, motorische Fähigkeiten, Schultergelenksbeweglichkeit, respiratorische Funktion, Fatigue, Wachstum, Selbstversorgung

und Mobilität, Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern, Ausdauer und infusionsassoziierte Reaktionen und Überempfindlichkeit). Als weitere Endpunkte der Morbidität und Nebenwirkungen wurden krankheitsübergreifend validierte und anerkannte Endpunkte gewählt (motorische Fähigkeiten, zurückgelegte Gehstrecke, funktionelle Entwicklung, respiratorische Funktion, Fatigue, Wachstum, Patientenberichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen, Gesamteindruck und UEs).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die zur Ableitung des Zusatznutzens von Vestronidase alfa herangezogenen klinischen Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt. Da es sich bei MPS VII um eine Erkrankung handelt, die durch eine statistisch zufällige genetische Mutation im *GUSB*-Gen ausgelöst wird, wird die Verbreitung und Krankheits schwere als weltweit gleichmäßig verteilt erachtet. Aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung wäre eine Darstellung des Zusatznutzens von Vestronidase alfa, allein auf Basis der Daten deutscher, selbst westeuropäischer Patienten nicht möglich gewesen. Aus diesem Grund wird die Vorlage der vorwiegend in den Vereinigten Staaten durchgeführten RCT als notwendig erachtet. Der westeuropäische Versorgungskontext ist in den Studien UX003-CL201 und UX003-CL203 repräsentiert: Die Durchführung der Studie UX003-CL201 geschah in Europa (UK, Türkei, Spanien). An der Studie UX003-CL203 sind Studienzentren aus den USA, Spanien und Portugal beteiligt. Daher wird die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

Zusammenfassend basiert die Bewertung des Zusatznutzens von Vestronidase alfa auf der bestmöglichen Evidenz unter Zuhilfenahme validierter Endpunkte. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird als gegeben angesehen.

#### **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.*

Vestronidase alfa (Mepsevii®) ist für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der MPS VII zugelassen. 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, indem es das fehlende Enzym  $\beta$ -Glucuronidase ersetzt. Bei MPS VII handelt es sich um ein Krankheitskontinuum mit progressivem Verlauf (2). Während die zur Geburt vorliegenden klinischen Manifestationen und die Schnelligkeit des Progresses sich patienten-individuell unterscheiden, ist dennoch keine Gruppierung der Patienten in Schweregrade angebracht. Vestronidase alfa ist zur Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der MPS VII, unabhängig von Alter oder Schweregrad, zugelassen. Daher werden alle Patienten als ein Kollektiv betrachtet und dargestellt.

Bei MPS VII handelt es sich um eine seltene Erkrankung und Vestronidase alfa wurde der Orphan Drug Status zugesprochen (13). Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Somit erfolgt im Rahmen des vorliegenden Dossiers lediglich eine Bewertung des Ausmaßes (gering, beträchtlich, erheblich, nicht quantifizierbar) des Zusatznutzens.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vestronidase alfa basiert auf der randomisierten kontrollierten Studie UX003-CL301 sowie den einarmigen, offenen Studien UX003-CL203 und UX003-CL201. Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass MPS VII 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. Weitere 25 % der Patienten versterben vor Vollendung des 15. Lebensjahres (2).

Tabelle 4-199: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit Vestronidase alfa

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	UX003-CL301	UX003-CL203	UX003-CL201
Mortalität	-	-	-	-	-

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	UX003-CL301	UX003-CL203	UX003-CL201
<b>Morbidität</b>	uGAG-Reduktion	Ausscheidung des urinären GAGs Dermatansulfat	X <sup>A</sup>	X <sup>A</sup>	X <sup>A</sup>
	Multidimensionale klinische Symptomatik	kombinierter Endpunkt MDRI (bestehend aus den 6 Domänen: 6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2 Feinmotorik, BOT-2 Grobmotorik)	X	-	-
	Gehstrecke	2MWT/6MWT	X	-	X
	Motorische Fähigkeiten	BOT-2 Feinmotorik, BOT-2 Grobmotorik	X	-	X <sup>E</sup>
		Gross Motor Milestone Checklist	-	X <sup>E</sup>	-
	Schultergelenksbeweglichkeit	Veränderung der Schultergelenksflexion mittels Goniometrie	X	-	X
	Respiratorische Funktion	MVV, FVC	X	-	X
	Sehschärfe	Snellen-Sehtafeltest oder Patty Pics Sehtafel	X	-	-
		Snellen-Sehtafeltest	-	-	X <sup>E</sup>
	Fatigue	PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale	X	-	-
	Wachstum	Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Körpergewicht) im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung	X <sup>E</sup>	X	X
	Funktionelle Entwicklung	Bayley III	-	X <sup>E</sup>	-
	Selbstversorgung und Mobilität	MPS HAQ	X <sup>E</sup>	-	X <sup>E</sup>
	Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen	PROMIS HAQ	X <sup>E</sup>	-	-
	Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern	CHAQ	X <sup>E</sup>	-	-
	Treppensteigen	3MSCT	X <sup>E</sup>	X	-
	Gesamteindruck	CGI	X <sup>E</sup>	-	-
P-CGI		-	X <sup>E</sup>	X <sup>E</sup>	

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	UX003-CL301	UX003-CL203	UX003-CL201
<b>Lebensqualität</b>	-	-	-	-	-
<b>Nebenwirkungen</b>	Inzidenz von unerwünschten Ereignissen	TEAEs, severe TEAEs, treatment related TEAEs, treatment related severe TEAEs	X	X	X
	Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen	IAR, ADA	X	X	X
X: Endpunkt wurde erhoben X <sup>A</sup> : Primärer Endpunkt X <sup>E</sup> : Explorativer Endpunkt					

### Ergebnisse zu Mortalität

Mortalität wurde im Rahmen der vorliegenden Studien nicht als Endpunkt erhoben. Während der Studiendauer verstarb keiner der Patienten.

### Ergebnisse zu Morbidität

#### *uGAG-Reduktion*

Da sich Dermatan sulfat (DS) auch bei anderen MPS-Erkrankungen mit ähnlichen klinischen Manifestationen im Gewebe anreichert und zudem sehr gut untersucht ist (14), wurde die Reduktion des urinären GAG (uGAG) DS als primärer Wirksamkeitsendpunkt aller Studien definiert. Durch Fehlen des Enzyms  $\beta$ -Glucuronidase akkumulieren Glykosaminoglykane in verschiedensten Organen des Körpers und rufen multiple Symptome hervor. Die Reduktion des urinären GAG dient somit als Gradmesser für ein verlangsamtes Voranschreiten der MPS VII-Erkrankung (2). Sowohl in der RCT UX003-CL301 als auch in der pädiatrischen Studie UX003-CL203 konnte unter der Behandlung mit Vestronidase alfa eine rapide, zeitlich stabile und damit robuste signifikante Reduktion der uGAG-Ausscheidung beobachtet werden. Bis zum Ende des jeweiligen Behandlungszeitraums lag der Responder-Anteil bei 100 %. Auch in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 zeigte sich eine dosisabhängige, anhaltende Reduktion des uGAG. Insgesamt wird die biologische Wirksamkeit von Vestronidase alfa aufgrund der stabilen signifikanten Reduktion der uGAG-Ausscheidung DS im Behandlungszeitraum und teilweise darüber hinaus und aufgrund der hohen Responder-Raten im Behandlungszeitraum als nachgewiesen angesehen. Da die Akkumulation von GAGs als ursächlich für die klinischen Manifestationen der MPS VII angesehen wird, wird aus diesen Daten ein patientenrelevanter Nutzen für MPS VII-Patienten abgeleitet.

#### *Gehstrecke*

Die Akkumulation von GAGs in Gelenken und Gewebe führt häufig zu einer Einschränkung der Bewegungsfähigkeit, Ausdauer und Atemleistung. Dies wurde in der RCT UX003-CL301

sowie in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 anhand der zurückgelegten Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehstreckentest (6MWT) erfasst. In der RCT UX003-CL301 zeigten nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa 42,9 % der Patienten, die zum Zeitpunkt der Baseline zur Durchführung des 6MWT in der Lage gewesen waren, im Vergleich zur Baseline klinisch relevante Verbesserungen in der gegangenen Strecke, die sich zum Teil trotz der geringen Stichprobengröße in einem statistischen Trend widerspiegeln. Nur bei einem Patienten war zu 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 Gehfähigkeit zu beobachten. Auch in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 konnten bei zwei der drei untersuchten Patienten im Laufe der Studie Verbesserungen beobachtet werden. Ein Patient verdoppelte seine Laufstrecke (um 117 m) und gewann an Ausdauer, da er ab der 12. Behandlungswoche volle 6 Minuten am Stück gehen konnte. Ein zweiter Patient verbesserte seine zurückgelegte Gehstrecke um 40 % (um 105 m), nach einer zwischenzeitlich durchgeführten Hüftoperation. Der dritte Patient zeigte eine stabile Geheleistung.

Da MPS VII eine progrediente Erkrankung ist, bedeuten die beobachtete Stabilisierung und die Erweiterung der zurückgelegten Gehstrecke einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa.

#### *Motorische Fähigkeiten*

Die Akkumulation von GAGs in Gelenken und Gewebe führt häufig zu Skelettdeformationen einhergehend mit einer Einschränkung der Bewegungsfähigkeit, die zusätzlich durch Schmerzen gekennzeichnet sein kann (2). Bei 85 % aller MPS VII-Erkrankten tritt eine Einschränkung des Bewegungsumfanges der Gelenke auf. Zur Evaluation der motorischen Fähigkeiten wurde in der RCT UX003-CL301 sowie in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 der *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition* (BOT-2) eingesetzt. Grobmotorische Fähigkeiten wurden mithilfe der Untertests zu Gleichgewicht sowie Schnelligkeit und Geschicklichkeit erfasst. Zur Erhebung feinmotorischer Fähigkeiten wurden die Untertests zu feinmotorischer Genauigkeit und Handgeschicklichkeit verwendet. Trotz der geringen Zahl an Patienten, die den Untertest zu Schnelligkeit und Geschicklichkeit in Woche 16 durchführen konnten (n = 5), und der damit verbundenen geringen statistischen Power konnte in Woche 16 der Behandlung mit Vestronidase alfa in diesem Bereich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline beobachtet werden. Außerdem zeigten sich weitere statistische Trends einer klinisch relevanten Verbesserung der grobmotorischen Fähigkeiten im Bereich Gleichgewicht in den Wochen 16 und 24.

Die feinmotorischen Fähigkeiten der Patienten blieben im Vergleich zur Baseline über den Verlauf der Behandlung mit Vestronidase alfa 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 (15). 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. Im Rahmen 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 Verbesserungen der grobmotorischen Funktion unter der Behandlung mit Vestronidase alfa. In Anbetracht der progredienten Natur der Erkrankung ist dieser Befund als deutlicher Therapieerfolg zu werten. Die verbliebenen drei Patienten zeigten bereits zum Beobachtungszeitpunkt Baseline keine oder kaum Einschränkungen der grobmotorischen Funktion, sodass eine zusätzliche Verbesserung durch die Behandlung mit Vestronidase alfa nicht möglich war. Lediglich bei einem Patienten war eine Verschlechterung der grobmotorischen Funktion beim Item „Beim Hochziehen zum Sitzen hängt der Kopf nach hinten“ jeweils von Baseline und Woche 24 zu Woche 48 zu beobachten.

Insgesamt wurde unter der Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline eine Stabilisierung oder Verbesserung der motorischen Fähigkeiten erzielt, die aufgrund der progredienten Natur der Erkrankung MPS VII ohne Behandlung nicht zu erwarten gewesen wären. Damit war ein Erfolg der Therapie mit Vestronidase alfa zu verzeichnen.

#### *Schultergelenksbeweglichkeit*

Die Akkumulation von GAGs in Gelenken und Gewebe führt häufig zu Skelettdeformationen einhergehend mit einer Einschränkung der Bewegungsfähigkeit (2). 85 % aller MPS VII-Erkrankten weisen Einschränkungen des Bewegungsumfanges der Gelenke auf. Die Ansammlung von GAGs hat u.a. Auswirkungen auf die Kontrakturen im Bereich der Schulter, der Ellenbogen, der Handgelenke und der Finger. Die passive Schultergelenksbeweglichkeit wurde in der RCT UX003-CL301 sowie in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 mittels Goniometrie gemessen. Da in der RCT UX003-CL301 bereits zur Baseline keine signifikante Bewegungseinschränkung 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. Während der Behandlung mit Vestronidase alfa blieb die Schultergelenksbeweglichkeit weitgehend unverändert und damit stabil. 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.

Die Verbesserung und Erhaltung der Schultergelenksbeweglichkeit unter Vestronidas alfa-Behandlung deutet aufgrund der progredienten Natur der Erkrankung MPS VII auf einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa hin.

#### *Respiratorische Funktion*

Die Ansammlung an GAGs im Weichteilgewebe der Atemwege kann den Luftstrom und den Gasaustausch behindern. Zudem wirken sich die in MPS VII Patienten häufig auftretenden Deformitäten der Wirbelsäule und des Brustkorbes sowie Herzerkrankungen negativ auf die Lungenfunktion aus. In den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 wurde die respiratorische Funktion anhand der Vitalkapazität der Lunge erfasst. Diese wurde mittels Spirometrie gemessen. Als Parameter für die respiratorische Funktion wurden das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (*Maximum Ventilatory Ventilation*, MVV) sowie die forcierte expiratorische Vitalkapazität (*Forced Vital Capacity*, FVC) gewählt. Aufgrund des jungen Alters oder anderer kognitiver Einschränkungen waren in der RCT UX003-CL301 nur zwei Patienten in der Lage, die spirometrischen Tests zur Baseline zuverlässig und valide durchzuführen. Bei diesen Patienten waren im 48-wöchigen Zeitraum der Behandlung mit Vestronidase alfa sowohl klinisch relevante Verbesserungen als auch Verschlechterungen zu beobachten. In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 konnten Daten von einem Patienten gemessen werden. Dieser zeigte eine Verbesserung der Lungenfunktion.

Aufgrund der geringen Stichprobengrößen ( $n = 2$  in der RCT und  $n = 1$  in Studie UX003-CL201) kann jedoch keine valide Aussage über die statistische Signifikanz und die Aussagekraft der Ergebnisse getroffen werden.

#### *Sehschärfe*

Über 60 % der MPS VII-Patienten leiden unter einer fortschreitenden Hornhauttrübung, die durch Akkumulation von GAGs in den Keratozyten der Cornea hervorgerufen wird und progressiv bis zur Erblindung führen kann (2, 16). Die Sehschärfe wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 mithilfe von standardisierten Sehprobentafeln erhoben. In der RCT UX003-CL301 wurde der Test aufgrund kognitiver Einschränkungen von 5 der 12 Patienten nicht verstanden. Daten dieser Patienten konnten somit zur Ermittlung der Auswirkung der Vestronidase alfa-Therapie auf die Sehschärfe nicht herangezogen werden. Für die übrigen Patienten waren im Mittel zu fast allen Beobachtungszeitpunkten Verbesserungen der Sehschärfe für beide Augen zu erkennen. Diese erreichten zwar nicht die klinisch relevante Schwelle von einer Verbesserung von 3 Zeilen, spiegelten sich aber dennoch trotz der geringen Stichprobengrößen zum Teil in statistischen Trends wider. So gab es Verbesserungen in der Anzahl korrekt auf der Sehprobentafel gelesener Linien sowie der logarithmierten angulären Sehschärfe (LogMAR). Einschränkungen der Sehschärfe stellen ein häufiges Problem bei MPS VII dar und wurden auch in der Studie UX003-CL201 beobachtet. Hier gab es leichte Verbesserungen sowie eine Stabilisierung der Sehschärfe unter Vestronidase alfa-Behandlung zu verzeichnen.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen ( $n = 7$  in der RCT und  $n = 3$  in Studie UX003-CL201) kann keine valide Aussage zur statistischen Signifikanz der Veränderungen der Sehschärfe

getroffen werden. Dennoch gab es Hinweise auf die Verbesserung und den Erhalt der Sehschärfe unter der Behandlung mit Vestronidase alfa, die aufgrund der progredienten Natur von MPS VII auf einen Therapieerfolg hindeuten.

### *Wachstum*

Eines der häufigsten phänotypischen Charakteristika von MPS VII-Patienten ist Minderwuchs, welcher über die rein körperlichen Einschränkungen Auswirkungen auf Selbstbild und Lebensqualität der betroffenen Patienten haben (2). Daher wurde das Wachstum der Patienten in allen drei Studien anhand von Körpergröße und Körpergewicht gemessen. Die entsprechenden Werte der Körpergröße und des Körpergewichts wurden unter Verwendung normativer Daten mittels z-Transformation normalisiert, um sie mit Durchschnittswerten gesunder Gleichaltriger zu vergleichen. 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 wurde in Woche 16 der Vestronidase alfa-Behandlung eine Stabilisierung von Körpergröße und -gewicht im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung und eine statistisch signifikante Verbesserung des standardisierten Körpergewichts beobachtet. In der Studie UX003-CL203 war unter der Behandlung mit Vestronidase alfa ebenfalls eine Stabilisierung des Körperwachstums, des Körpergewichts und des Zuwachses des Kopfumfangs im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen zu verzeichnen. In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 zeigten die Patienten zu Beginn der Studie keinen signifikanten Minderwuchs. Aus diesem Grund blieb nur begrenzt Raum für eine auswertbare Wachstumsverbesserung und es gab im Wesentlichen keine Veränderung der anthropometrischen Maße. Da MPS VII eine progrediente Erkrankung ist, bei der sich ohne Behandlung der Minderwuchs im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung über die Zeit hin verschlimmert, bedeutet selbst eine Stabilisierung des Wachstums im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen einen Therapieerfolg durch Vestronidase alfa.

### *Selbstversorgung und Mobilität*

Die vielfältigen physischen und geistigen Einschränkungen, die mit MPS VII einhergehen, beeinträchtigen in fortschreitendem Maße die Fähigkeit der betroffenen Patienten zu Selbstversorgung und Mobilität (2). 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. Dabei bewertet der MPS-Patient selbst oder, wenn notwendig, die betreuende Person die Selbstständigkeit und Mobilitätsaktivitäten des täglichen Lebens. In der RCT UX003-CL301 konnten in den Bereichen Selbstversorgung und Mobilität während der Behandlung mit Vestronidase alfa Verbesserungen im Vergleich zur Baseline erzielt werden, die zum Teil trotz der geringen Stichprobengröße (n = 12) statistisch signifikant waren. So zeigten sich im Bereich Selbstversorgung statistisch signifikante Verbesserungen in der Domäne Essen und Trinken. Im Bereich Mobilität wurden signifikante Verbesserungen in der Domäne Beweglichkeit beobachtet. Im Bereich Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern wurden ebenfalls kleine Verbesserungen berichtet. Auch in der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 berichteten zwei der drei Patienten von Verbesserungen in allen drei im MPS HAQ berücksichtigten Bereichen, sodass während der Behandlung mit Vestronidase alfa insgesamt

positive Entwicklungen im Hinblick auf Selbstversorgung und Mobilität zu verzeichnen waren. 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.

### *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. In der RCT UX003-CL301 zeigten vier von sieben Patienten 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. Die mittlere Veränderung der Anzahl der erklommenen Stufen 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) anhand einer Skala von -3 (starke Verschlechterung) bis +3 (signifikante Verbesserung), als auch von den Patienten bzw. von deren Eltern/Pflegenden/Betreuern als *Patient/Parent/Caregiver CGI* (P-CGI) anhand einer Skala von 1 (normal, nicht beeinträchtigt) bis 7 (extrem beeinträchtigt) eingeschätzt. Insgesamt waren über den gesamten Studienverlauf Verbesserungen der Symptomatik anhand positiver CGI- und P-CGI-Werte zu erkennen. So zeigten am Ende des 48-wöchigen Studienzeitraums neun der zwölf Patienten (75 %) im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung in dem vom Arzt eingeschätzten Allgemeinzustand. Die CGI-Werte der drei weiteren Patienten (25 %) zeigten eine Stabilisierung, die im Kontext der progredienten Erkrankung ebenfalls als positiv zu bewerten ist. Zudem waren die durchschnittlichen von Patienten bzw. deren Eltern/Pflegenden/Betreuern angegebenen P-CGI-Werte unter Vestronidase alfa-Behandlung bis Woche 24 stets höher als die Werte unter Placebo, was sich zum Beobachtungszeitpunkt Woche 8 trotz der geringen Stichprobengrößen (Placebo: n = 9, Vestronidase alfa: n = 12) in einem statistischen Trend widerspiegelte.

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. Verschlechterungen der Symptomatik oder das Neuauftreten von Symptomen während des Studienverlaufs wurden in Studie UX003-CL203 nur bei zwei der acht Patienten (25 %) beobachtet. In der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 zeigten sich nur zu einzelnen Beobachtungszeitpunkten Verschlechterungen bei allen drei Patienten.

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.

#### *Weitere in der RCT UX003-CL301 erhobene Endpunkte der Morbidität*

Durch Akkumulation von GAGs in unterschiedlichen Geweben ist die individuelle Symptomatik von MPS VII-Patienten heterogen. Daher wurde eine zusätzliche multidimensionale klinische Darstellung der Symptomatik herangezogen. Die multidimensionale klinische Symptomatik wurde mithilfe des kombinierten Endpunktes *Multi-domain Responder Index* (MDRI) erfasst. Dieser schließt die Endpunkte Gehstrecke, respiratorische Funktion, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, Feinmotorik und Grobmotorik ein. Zusätzlich wurde eine Version des MDRI in der Auswertung berücksichtigt, die zusätzlich den Endpunkt Fatigue einschließt. Insgesamt war das Ansprechen auf die Behandlung mit Vestronidase alfa positiv. Bereits in Woche 16 der Behandlung mit Vestronidase alfa sowie zum Hauptanalysezeitpunkt in Woche 24 waren signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen. Diese konnten zudem mittels zweier unterschiedlicher statistischer Testverfahren nachgewiesen werden und sind somit als robust einzuschätzen. Im gesamten Behandlungszeitraum bis Woche 48 erfüllte die Mehrheit der Patienten zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt die Kriterien für klinisch relevante Veränderungen in mindestens einem Endpunkt und zeigte somit 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.

Die vom Patienten wahrgenommene Fatigue wurde mit Hilfe der multidimensionalen Fatigue-Skala des *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL™) ermittelt. Zu fast allen Beobachtungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa waren im Vergleich zur Baseline Verbesserungen der Fatigue auf allen einzelnen Dimensionen und in der Gesamtskala zu beobachten. 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 festgestellt werden, die zum Teil trotz der geringen Stichprobengröße (n = 12) statistisch signifikant waren. Auch in Woche 32 waren anhand des Gesamtskalenwertes klinisch relevante Verbesserungen zu beobachten. Parallelgruppenanalysen für den Fatigue-Gesamtskalenwert, die im Rahmen des Tag-120 EMA MAA-Prozesses durchgeführt wurden, ergaben zu keinem Beobachtungszeitpunkt bis Woche

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 (15). Dennoch zeigten neun der zwölf eingeschlossenen Patienten (75 %) zu mindestens einem Beobachtungszeitpunkt im 48-wöchigen Zeitraum der Behandlung mit Vestronidase alfa 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.

Patienten-berichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen bei MPS VII wurden 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. In der Gesamtbewertung des PROMIS HAQ waren im Mittel zu fast allen Erhebungszeitpunkten während der Behandlung mit Vestronidase alfa bis Woche 48 im Vergleich zur Baseline Verbesserungen zu verzeichnen. Verbesserungen ergaben sich vor allem aufgrund der deutlichen Verbesserungen, die es für die Domäne Gesundheit gab. Bis Woche 24 der Behandlung zeigten sich in dieser Domäne trotz der geringen Stichprobengröße (n = 6) im Mittel signifikante Verbesserungen des Gesundheitszustandes. In den Domänen Aktivität und Schmerz wurden im Vergleich zur Baseline keine bedeutsamen Veränderungen der Symptomatik berichtet. Insgesamt kam es unter der Behandlung mit Vestronidase alfa zu einer Verbesserung und Stabilisierung der von den erwachsenen Patienten berichteten Behinderungen und Schmerzen.

Bei Kindern wurden Patienten-berichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen mit dem von den Eltern/Pflegenden/Betreuern 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 trotz der geringen Stichprobengröße (n = 5) sogar signifikante Verbesserungen sowie Verbesserungen, die sich statistisch in einem Trend zeigten, zu verzeichnen. Für die Domäne Globale Evaluation zeigten sich im Behandlungszeitraum bis Woche 48 nur kleine mittlere Veränderungen relativ zur Baseline und eine Tendenz zur Verschlechterung der Symptomatik. 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.

#### *Weitere Endpunkte der Morbidität aus weiteren Untersuchungen*

Durch körperliche und mentale Einschränkungen ist die Entwicklung der an MPS VII erkrankten Patienten im Kindesalter oft eingeschränkt (2). Die funktionelle Entwicklung wurde in der Studie UX003-CL203 an 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.

Tabelle 4-200: Ergebnisse der Endpunkte zu Morbidität aus RCT UX003-CL301 und Studie UX003-CL203

Studie	Parameter	Behandlungswoche										
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48		
<b>uGAG-Reduktion</b>												
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline (%)*	n=11 M <sub>E</sub> =-68,2 SE=2,0 p<0,0001	n=12 M <sub>E</sub> =-61,7 SE=2,8 p<0,0001	n=12 M <sub>E</sub> =-67,9 SE=2,4 p<0,0001	n=12 M <sub>E</sub> =-65,3 SE=1,9 p<0,0001	n=11 M <sub>E</sub> =-64,8 SE=2,5 p<0,0001	n=9 M=-69,9 SD=5,9	n=6 M=-71,2 SD=3,3	n=3 M=-71,3 SD=6,3	n=3 M=-68,9 SD=8,8		
	Placebo vs. Vestronidase alfa (%)*	Placebo: n=9 Verum: n=11 M <sub>E</sub> =-65,2 SE=4,8 p<0,0001	Placebo: n=6 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =-65,2 SE=7,7 p<0,0001	Placebo: n=6 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =-64,3 SE=5,6 p<0,0001	Placebo: n=3 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =-70,7 SE=2,2 p<0,0001	Placebo: n=3 Verum: n=11 M <sub>E</sub> =-60,1 SE=7,0 p<0,0001	-	-	-	-		
	Anteil Responder (%)	100,0	91,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
UX003-CL203	Veränderung zur Baseline (%)*	n=7 M <sub>E</sub> =-60,1 SE=4,3 p<0,0001	n=8 M <sub>E</sub> =-63,3 SE=6,8 p<0,0001	-	n=8 M <sub>E</sub> =-57,7 SE=4,9 p<0,0001	n=7 M <sub>E</sub> =-60,9 SE=5,2 p<0,0001	n=7 M <sub>E</sub> =-71,1 SE=3,7 p<0,0001	n=6 M <sub>E</sub> =-64,4 SE=4,9 p<0,0001	n=6 M <sub>E</sub> =-64,4 SE=4,6 p<0,0001	n=5 M <sub>E</sub> =-50,6 SE=6,0 p<0,0001		
	Anteil Responder (%)**	85,7	62,5	-	62,5	71,4	100,0	83,3	83,3	40,0		
<b>Multidimensionale klinische Symptomatik</b>												
UX003-CL301	MDRI aus 6 Domänen**	n=12 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,2 p=0,4701	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,8 SE=0,3 p=0,0049	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,5 SE=0,2 p=0,0233	-	-	-	n=3 M=0,3 SD=1,2		
	MDRI aus 7 Domänen**	n=12 M <sub>E</sub> =0,4	-	n=12 M <sub>E</sub> =1,2	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,8	-	-	-	n=3 M=0,7		

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
		SE=0,3 p=0,1642		SE=0,3 p<0,0001		SE=0,3 p=0,0171					SD=1,5
<b>Gehstrecke (Sechs-Minuten-Gehstrecke)</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline (m)**	n=8 M <sub>E</sub> =-2,7 SE=11,8 p=0,8158	-	n=8 M <sub>E</sub> =27,3 SE=15,5 p=0,0788	-	n=6 M <sub>E</sub> =20,8 SE=16,8 p=0,2137	-	-	-	-	n=3 M=15,7 SD=68,2
	Anteil Responder gemäß MID (%)**	-	-	-	-	42,9	-	-	-	-	-
<b>Motorische Fähigkeiten</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline (BOT-2)**										
	Feinmotorische Genauigkeit	n=10 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,3 p=0,4181	-	n=11 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,3 p=0,9879	-	n=9 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,2 p=0,3528	-	-	-	-	n=3 M=0,0 SD=1,0
	Handgeschicklichkeit	n=11 M <sub>E</sub> =0,1 SE=0,2 p=0,7273	-	n=11 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,2 p=0,2898	-	n=10 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,2 p=0,4094	-	-	-	-	n=3 M=0,0 SD=1,7
	Gleichgewicht	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,4 p=0,9668	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,7 SE=0,4 p=0,0533	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,8 SE=0,5 p=0,0883	-	-	-	-	n=2 M=1,0 SD=0,0
	Schnelligkeit und Geschicklichkeit	n=5 M <sub>E</sub> =0,0	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,6	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,2	-	-	-	-	n=1 M=-2,0

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
		SE=0,3 p=1,0000		SE=0,2 p=0,0129		SE=0,1 p=0,1020					
	Placebo vs. Vestronidase alfa (%)**										
	Feinmotorische Genauigkeit	Placebo: n=8 Verum: n=10 ME=-1,5 SE=0,8 p=0,0740	-	Placebo: n=5 Verum: n=11 ME=-0,3 SE=0,4 p=0,4630	-	Placebo: n=3 Verum: n=9 ME=-0,9 SE=0,3 p=0,0038	-	-	-	-	-
	Handgeschicklichkeit	Placebo: n=8 Verum: n=11 ME=0,1 SE=0,4 p=0,8276	-	Placebo: n=5 Verum: n=11 ME=-0,2 SE=0,3 p=0,4826	-	Placebo: n=3 Verum: n=10 ME=-0,1 SE=0,4 p=0,8190	-	-	-	-	-
	Anteil Responder gemäß MID (%)**										
	BOT-2-Feinmotorik	-	-	-	-	18,2	-	-	-	-	-
	BOT-2-Grobmotorik	-	-	-	-	50,0	-	-	-	-	-
	Absolute Veränderung zum vorherigen Beobachtungszeitpunkt** (Anzahl erreichter Meilensteine der Checkliste grobmotorischer Meilensteine) <sup>a</sup>										
UX003-CL203	Rückenlage	-	-	-	-	n=7 M=-0,4 SD=1,6	-	-	-	n=6 M=0,8 SD=2,1	
	Bauchlage	-	-	-	-	n=7 M=0,4 SD=1,1	-	-	-	n=6 M=-0,3 SD=0,8	

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
	Sitzend	-	-	-	-	n=7 M=0,0 SD=0,0	-	-	-	n=6 M=0,3 SD=0,5	
	Stehend	-	-	-	-	n=7 M=0,7 SD=1,0	-	-	-	n=6 M=0,0 SD=0,6	
	Prozentuale Veränderung zum vorherigen Beobachtungszeitpunkt** (Prozent erreichter Meilensteine der Checkliste grobmotorischer Meilensteine) <sup>b</sup>										
	Rückenlage	-	-	-	-	n=7 M=-5,0 SD=34,9	-	-	-	n=6 M=83,6 SD=204,1	
	Bauchlage	-	-	-	-	n=7 M=18,6 SD=32,9	-	-	-	n=6 M=-16,7 SD=40,8	
	Sitzend	-	-	-	-	n=7 M=0,0 SD=0,0	-	-	-	n=6 M=16,7 SD=40,8	
	Stehend	-	-	-	-	n=7 M=8,0 SD=10,6	-	-	-	n=6 M=0,2 SD=4,2	
<b>Schultergelenksbeweglichkeit</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline (in Grad)**										
	Schultergelenksflexion links	n=12 M <sub>E</sub> =-3,2 SE=4,8 p=0,5041	-	n=12 M <sub>E</sub> =-3,4 SE=3,2 p=0,2935	-	n=11 M <sub>E</sub> =-6,5 SE=4,9 p=0,1778	-	-	-	n=3 M=-10,0 SD=22,1	

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
	Schultergelenksexension links	n=10 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=2,9 p=0,9121	-	n=11 M <sub>E</sub> =-2,4 SE=2,8 p=0,3948	-	n=10 M <sub>E</sub> =-1,5 SE=4,8 p=0,7632	-	-	-	-	n=3 M=-11,3 SD=8,5
	Schultergelenksflexion rechts	n=12 M <sub>E</sub> =-0,1 SE=4,3 p=0,9796	-	n=12 M <sub>E</sub> =-3,3 SE=3,1 p=0,2966	-	n=11 M <sub>E</sub> =-1,8 SE=3,5 p=0,6034	-	-	-	-	n=3 M=-6,0 SD=22,6
	Schultergelenksexension rechts	n=11 M <sub>E</sub> =-0,9 SE=2,8 p=0,7459	-	n=11 M <sub>E</sub> =-0,9 SE=4,4 p=0,8386	-	n=10 M <sub>E</sub> =-3,4 SE=3,5 p=0,3332	-	-	-	-	n=3 M=-6,3 SD=5,1
	Anteil Responder gemäß MID (%)**	-	-	-	-	0,0	-	-	-	-	-
<b>Respiratorische Funktion</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline**										
	FVC	n=2 M=1,0 SD=8,5	-	n=2 M=-39,4 SD=51,5	-	n=1 M=0,0	-	-	-	-	-
	FEV <sub>1</sub>	n=2 M=0,07 SD=0,22	-	n=2 M=0,08 SD=0,30	-	n=1 M=-0,11	-	-	-	-	-
	FEV <sub>1</sub> / FVC	n=2 M=0,0 SD=1,4	-	n=2 M=-1,5 SD=0,7	-	n=1 M=-2,0	-	-	-	-	-

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche								
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48
	MVV	n=1 M=9,7	-	n=1 M=-5,6	-	-	-	-	-	-
	Anteil Responder gemäß MID (%)**	-	-	-	-	0,0	-	-	-	-
<b>Sehschärfe</b>										
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline									
	Linien auf der Sehtafel – linkes Auge**	n=7 M <sub>E</sub> =0,3 SE=0,6 p=0,6297	-	n=7 M <sub>E</sub> =1,3 SE=0,7 p=0,0506	-	n=7 M <sub>E</sub> =1,0 SE=0,6 p=0,1140	-	-	-	n=2 M=-0,5 SD=0,7
	LogMAR – linkes Auge*	n=7 M <sub>E</sub> =-0,03 SE=0,06 p=0,6297	-	n=7 M <sub>E</sub> =-0,13 SE=0,07 p=0,0506	-	n=7 M <sub>E</sub> =-0,10 SE=0,06 p=0,1140	-	-	-	n=2 M=0,05 SD=0,07
	Linien auf der Sehtafel – rechtes Auge**	n=7 M <sub>E</sub> =0,7 SE=0,5 p=0,1382	-	n=7 M <sub>E</sub> =0,9 SE=0,7 p=0,2346	-	n=7 M <sub>E</sub> =0,9 SE=0,5 p=0,0906	-	-	-	n=2 M=0,5 SD=2,1
	LogMAR – rechtes Auge*	n=7 M <sub>E</sub> =-0,07 SE=0,05 p=0,1382	-	n=7 M <sub>E</sub> =-0,09 SE=0,07 p=0,2346	-	n=7 M <sub>E</sub> =-0,09 SE=0,05 p=0,0906	-	-	-	n=2 M=-0,05 SD=0,21
	Anteil Responder gemäß MID (%)**	-	-	-	-	14,3	-	-	-	-
	<b>Fatigue</b>									

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
UX003- CL301	Veränderung zur Baseline (Skalenwerte)**										
	Allgemeine Fatigue	n=12 M <sub>E</sub> =-0,9 SE=2,6 p=0,7291	-	n=12 M <sub>E</sub> =3,1 SE=4,6 p=0,5026	-	n=12 M <sub>E</sub> =3,5 SE=3,7 p=0,3467	-	-	-	-	n=3 M=2,3 SD=6,0
	Schlaf/Ruhe	n=12 M <sub>E</sub> =4,5 SE=2,8 p=0,1129	-	n=12 M <sub>E</sub> =2,0 SE=3,6 p=0,5773	-	n=12 M <sub>E</sub> =-1,4 SE=2,8 p=0,6135	-	-	-	-	n=3 M=18,0 SD=16,7
	Kognitive Fatigue	n=12 M <sub>E</sub> =7,9 SE=3,7 p=0,0337	-	n=12 M <sub>E</sub> =10,2 SE=3,2 p=0,0015	-	n=12 M <sub>E</sub> =7,6 SE=6,0 p=0,2055	-	-	-	-	n=3 M=1,7 SD=9,8
	Gesamtskala Fatigue	n=12 M <sub>E</sub> =3,8 SE=2,2 p=0,0866	-	n=12 M <sub>E</sub> =5,1 SE=2,9 p=0,0805	-	n=12 M <sub>E</sub> =3,4 SE=2,6 p=0,1953	-	-	-	-	n=3 M=7,0 SD=10,5
	Placebo vs. Vestronidase alfa (Fatigue- Gesamtskalenwert)**	Placebo: n=9 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =-1,6 SE=4,5 p=0,7216	-	Placebo: n=6 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =1,0 SE=6,8 p=0,8874	-	Placebo: n=3 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =1,2 SE=6,9 p=0,8654	-	-	-	-	-
	Anteil Responder gemäß MID (%)**	-	-	-	-	33,3	-	-	-	-	-

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
<b>Wachstum</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline**										
	Körpergröße (cm)	n=4 M <sub>E</sub> =0,5 SE=0,3 p=0,1175	-	n=4 M <sub>E</sub> =0,9 SE=0,5 p=0,0799	-	n=4 M <sub>E</sub> =1,0 SE=0,6 p=0,1017	-	-	-	-	n=2 M=1,9 SD=1,1
	Körpergröße (z-Wert)	n=4 M <sub>E</sub> =0,02 SE=0,07 p=0,7812	-	n=4 M <sub>E</sub> =0,01 SE=0,08 p=0,9490	-	n=4 M <sub>E</sub> =-0,08 SE=0,07 p=0,2554	-	-	-	-	n=2 M=-0,26 SD=0,42
	Körpergewicht (kg)	n=8 M <sub>E</sub> =1,1 SE=0,3 p=0,0017	-	n=8 M <sub>E</sub> =2,4 SE=0,9 p=0,0069	-	n=8 M <sub>E</sub> =2,8 SE=1,0 p=0,0054	-	-	-	-	n=3 M=9,7 SD=3,5
	Körpergewicht (z-Wert)	n=8 M <sub>E</sub> =0,04 SE=0,05 p=0,4302	-	n=8 M <sub>E</sub> =0,20 SE=0,09 p=0,0298	-	n=8 M <sub>E</sub> =0,14 SE=0,09 p=0,1342	-	-	-	-	n=3 M=0,44 SD=0,33
	Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,45 <sup>e</sup>
UX003-CL203	Veränderung zur Baseline**										
	Körpergröße (cm)	-	n=7 M=1,8 SE=0,7	-	-	n=7 M=3,9 SE=0,6	-	-	n=5 M=5,6 SE=0,8	-	n=5 M=6,4 SE=0,6

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
	Körpergröße (z-Wert)	-	n=7 M=0,07 SE=0,02	-	-	n=7 M=0,23 SE=0,18	-	n=5 M=0,30 SE=0,20	-	n=5 M=0,15 SE=0,18	
	Körpergewicht (kg)	-	n=7 M=0,5 SE=0,1	-	-	n=7 M=1,0 SE=0,3	-	n=5 M=0,8 SE=0,4	-	n=5 M=1,4 SE=0,3	
	Kopfumfang (cm)	-	n=7 M=0,4 SE=0,1	-	-	n=7 M=0,5 SE=0,1	-	n=5 M=-0,5 SE=0,9	-	n=5 M=0,8 SE=0,1	
	Kopfumfang (z-Wert)	-	n=1 M=0,05	-	-	n=1 M=0,18	-	n=1 M=-0,73	-	n=1 M=-0,22	
	Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)	-	-	-	-	-	-	-	-	2,27°	
<b>Selbstversorgung und Mobilität (MPS HAQ)</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline*										
	Selbstversorgung	n=12 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,2 p=0,1439	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,1 SE=0,2 p=0,6673	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,3 p=0,3781	-	-	-	n=3 M=-0,7 SD=1,2	
	Essen/Trinken	n=12 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,2 p=0,1289	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,3 p=1,0000	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,5 SE=0,2 p=0,0323	-	-	-	n=3 M=-0,7 SD=0,6	
	An-/ Auskleiden	n=12	-	n=12	-	n=12	-	-	-	n=3	

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
		M <sub>E</sub> =-0,5 SE=0,3 p=0,0748		M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,3 p=0,5593		M <sub>E</sub> =-0,5 SE=0,4 p=0,2150					M=-0,7 SD=2,1
	Körperhygiene	n=12 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,2 p=0,2294	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,2 p=0,2312	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,2 p=0,4004	-	-	-	-	n=3 M=-0,7 SD=0,6
	Mobilität	n=12 M <sub>E</sub> =0,8 SE=0,4 p=0,0312	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,4 p=1,000	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,1 SE=0,3 p=0,7783	-	-	-	-	n=3 M=0,3 SD=0,6
	Beweglichkeit	n=12 M <sub>E</sub> =0,3 SE=0,3 p=0,3530	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,3 p=0,3469	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,6 SE=0,3 p=0,0484	-	-	-	-	n=3 M=-1,0 SD=1,0
	Gehen	n=12 M <sub>E</sub> =0,8 SE=0,5 p=0,0860	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,1 SE=0,5 p=0,8657	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,1 SE=0,4 p=0,8188	-	-	-	-	n=3 M=0,0 SD=0,0
	Treppensteigen	n=12 M <sub>E</sub> =0,8 SE=0,4 p=0,0276	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,5 p=1,0000	-	n=12 M <sub>E</sub> =0,1 SE=0,4 p=0,8338	-	-	-	-	n=3 M=1,0 SD=1,7
	Hilfe von Eltern/Pflegenden/Betreuern	n=12 M <sub>E</sub> =0,9 SE=1,1	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,6 SE=1,4	-	n=12 M <sub>E</sub> =-0,4 SE=1,0	-	-	-	-	n=3 M=-1,3 SD=0,6

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
		p=0,4093		p=0,6812		p=0,6743					
<b>Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen (PROMIS HAQ)</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline*										
	Gesamtbewertung	n=6 M <sub>E</sub> =-5,6 SE=2,4 p=0,0197	-	n=6 M <sub>E</sub> =1,5 SE=1,3 p=0,2605	-	n=6 M <sub>E</sub> =-0,4 SE=0,8 p=0,6015	-	-	-	-	n=1 M=-25,0
	Aktivität	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=8,7 p=1,0000	-	n=6 M <sub>E</sub> =8,3 SE=6,7 p=0,2142	-	n=6 M <sub>E</sub> =8,3 SE=8,9 p=0,3507	-	-	-	-	n=1 M=-25,0
	Schmerz	n=6 M <sub>E</sub> =2,9 SE=10,4 p=0,7800	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,1 SE=13,1 p=0,9941	-	n=6 M <sub>E</sub> =2,1 SE=9,0 p=0,8176	-	-	-	-	n=1 M=-5,0
	Gesundheit	n=6 M <sub>E</sub> =-41,7 SE=6,0 p<0,0001	-	n=6 M <sub>E</sub> =-24,2 SE=12,4 p=0,0510	-	n=6 M <sub>E</sub> =-31,7 SE=8,3 p=0,0001	-	-	-	-	n=1 M=5,0
<b>Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern (CHAQ)</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline*										
	Einschränkung	n=6 M <sub>E</sub> =0,1 SE=0,1 p=0,6705	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,1 p=0,2907	-	n=6 M <sub>E</sub> =-0,1 SE=0,2 p=0,7518	-	-	-	-	n=2 M=-0,1 SD=0,3

Studie	Parameter	Behandlungswoche								
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48
	An-/ Auskleiden und Körperpflege	n=6 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,3 p=0,5563	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,2 p=1,0000	-	n=6 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,4 p=0,3868	-	-	-	n=2 M=0,0 SD=0,0
	Aufstehen	n=5 M <sub>E</sub> =0,4 SE=0,2 p=0,0574	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,4 p=0,6487	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,4 p=0,6487	-	-	-	n=2 M=1,0 SD=1,4
	Essen	n=6 M <sub>E</sub> =-0,5 SE=0,3 p=0,1381	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,4 p=0,6541	-	n=6 M <sub>E</sub> =-0,3 SE=0,4 p=0,3621	-	-	-	n=2 M=-0,5 SD=2,1
	Gehen	n=5 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,2 p=0,1947	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,3 p=1,0000	-	n=5 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,3 p=1,0000	-	-	-	n=2 M=0,0 SD=0,0
	Hygiene	n=6 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,2 p=0,2970	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,2 p=0,2970	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,2 SE=0,4 p=0,6887	-	-	-	n=2 M=-0,5 SD=0,7
	Ausstrecken der Hände	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,0 p=1,0000	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=0,0 p=1,0000	-	n=6 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,2 p=0,2604	-	-	-	n=2 M=0,5 SD=0,7
	Greifen	n=6 M <sub>E</sub> =0,3	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,5	-	n=6 M <sub>E</sub> =0,2	-	-	-	n=2 M=0,5

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
		SE=0,2 p=0,0833		SE=0,1 p=0,1549		SE=0,1 p=0,2051					SD=0,7
	Allgemeine Aktivitäten	n=5 M <sub>E</sub> =-0,4 SE=0,2 p=0,0209	-	n=5 M <sub>E</sub> =-0,2 SE=0,0 p<0,0001	-	n=5 M <sub>E</sub> =-0,6 SE=0,4 p=0,0858	-	-	-	-	n=2 M=-1,5 SD=0,7
	Schmerzen/Unbehagen	n=6 M <sub>E</sub> =-2,7 SE=2,7 p=0,3270	-	n=6 M <sub>E</sub> =-1,8 SE=6,2 p=0,7664	-	n=6 M <sub>E</sub> =3,2 SE=5,9 p=0,5902	-	-	-	-	n=2 M=10,0 SD=21,2
	Globale Evaluation	n=6 M <sub>E</sub> =0,0 SE=6,8 p=1,0000	-	n=6 M <sub>E</sub> =10,0 SE=10,7 p=0,3491	-	n=6 M <sub>E</sub> =5,0 SE=5,4 p=0,3512	-	-	-	-	n=2 M=17,5 SD=24,8
<b>Treppensteigen (Drei-Minuten-Treppensteigen-Test)</b>											
UX003-CL301	Veränderung zur Baseline (Anzahl der erklommenen Stufen)**	n=9 M <sub>E</sub> =6,3 SE=7,5 p=0,3955	-	n=7 M <sub>E</sub> =2,4 SE=6,2 p=0,7042	-	n=6 M <sub>E</sub> =-8,0 SE=9,4 p=0,3975	-	-	-	-	n=2 M=-24,0 SD=22,6
<b>Gesamteindruck</b>											
UX003-CL301	Placebo vs. Vestronidase alfa (P-CGI)**	Placebo: n=9 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =0,4 SE=0,2	-	Placebo: n=6 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =0,4 SE=0,4	-	Placebo: n=3 Verum: n=12 M <sub>E</sub> =0,4 SE=0,4	-	-	-	-	-

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
		p=0,0752		p=0,3497		p=0,3161					
UX003-CL203	P-CGI** (gemittelt über alle 12 Items) <sup>d</sup>	-	n=8 <sup>e</sup> M=0,17 SD=0,30	-	-	n=8 M=0,33 SD=0,36	-	n=6 M=0,26 SD=0,27	-	n=6 <sup>f</sup> M=0,19 SD=0,32	
<b>Funktionelle Entwicklung (Bayley-III)</b>											
UX003-CL203	Veränderung zur Baseline (Skalenrohwerte)**										
	Kognitive Skala	-	-	-	-	n=2 M=7,0 SD=0,0	-	-	-	n=1 M=9,0	
	Sprachliche Skala										
	Expressive Kommunikation	-	-	-	-	n=2 M=3,0 SD=1,4	-	-	-	n=1 M=6,0	
	Rezeptive Kommunikation	-	-	-	-	n=2 M=5,0 SD=0,0	-	-	-	n=1 M=9,0	
	Motorische Skala										
	Feinmotorik	-	-	-	-	n=2 M=3,0 SD=4,2	-	-	-	n=1 M=12,0	
	Grobmotorik	-	-	-	-	n=2 M=3,0 SD=0,0	-	-	-	n=1 M=8,0	
M: arithmetisches Mittel SD: Standardabweichung											

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

Studie	Parameter	Behandlungswoche									
		Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 18	Woche 24	Woche 30	Woche 36	Woche 42	Woche 48	
<p>M<sub>E</sub>: Mittelwert aus Schätzung mittels GEE-Modell                      SE: Standardfehler aus Schätzung mittels GEE-Modell                      * negative Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik, positive Werte bedeuten eine Verschlechterung der Symptomatik                      ** positive Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik, negative Werte bedeuten eine Verschlechterung der Symptomatik</p> <p>a: Die Anzahl der erreichten Meilensteine pro Visite wurde summiert und die Differenz zur vorherigen Visite pro Patient errechnet. Der Mittelwert der Differenzen über alle Patienten wurde dargestellt. Für zwei Patienten lagen keine Baseline-Daten vor, für diese Patienten wurden die Daten der Untersuchung in Woche 8 verwendet. Für einen Patienten lagen keine Daten zur Woche 48 vor, stattdessen wurden die Daten der Untersuchung zu Woche 42 mit der Woche 24 verglichen.</p> <p>b: Die Anzahl der erreichten Meilensteine pro Visite wurde summiert und die prozentuale Veränderung zur vorherigen Visite pro Patient errechnet. Der Mittelwert der prozentualen Veränderung über alle Patienten wurde dargestellt. Für zwei Patienten lagen keine Baseline-Daten vor, für diese Patienten wurden die Daten der Untersuchung in Woche 8 verwendet. Für einen Patienten lagen keine Daten zur Woche 48 vor, stattdessen wurden die Daten der Untersuchung zu Woche 42 mit der Woche 24 verglichen.</p> <p>c: Dargestellt ist die absolute Differenz der mittleren Wachstumsraten der Patienten während der Behandlung mit Vestronidase alfa und der Wachstumsgeschwindigkeit in den letzten zwei Jahren vor der Behandlung mit Vestronidase alfa.</p> <p>d: Der Wert aller Items eines Patienten jeder Visite wurde gemittelt. Zur Berechnung der Mittelwerte wurde das Neu-Auftreten eines Symptoms/Items als -3 (starke Verschlechterung) kodiert.</p> <p>e: Für einen Patienten wurden statt Daten der Woche 12 Daten der außerplanmäßigen Visite an Woche 14 verwendet: Für einen Patienten wurden statt Daten der Woche 12 Daten der außerplanmäßigen Visite an Woche 14 verwendet.</p>											

## 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. Therapieassoziierte Urtikaria, Angioödeme, Veränderungen im Blutdruck oder der kardiologischen Funktion wurden nicht beobachtet. Im Rahmen der Verlängerungsstudie trat lediglich in einem Fall mit Atopie und verschiedenen 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 Enzymersatztherapien 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. Die APRG unterscheiden die folgenden vier Muster: anaphylaktoid, Anaphylaxie, urticarial und Immunkomplex. 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 Überempfindlichkeitsreaktionen. In einem Fall lag diese in einem Versehen bei der Einstellung der Infusionsrate begründet. Bei korrekter Gabe mit einer langsamen anfänglichen Infusionsrate erscheint das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen gering. 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 und es wurden keine wiederkehrenden Überempfindlichkeitsreaktionen oder IARs beobachtet. Auch während der Verlängerungsstudie 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. 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, 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.

Tabelle 4-201: Übersicht zur Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen nach Schweregrad und Zusammenhang mit der Therapie mit Vestronidase alfa in allen zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien

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

Übersicht Nebenwirkungen	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)					
	UX003-CL301		Verlängerungsstudie UX003-CL202		UX003-CL203 (N = 8)	UX003-CL201 (N = 3)
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestonidase alfa (N = 10)			
<b>Inzidenz von unerwünschten Ereignissen</b>						
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	9 (100,0)	12 (100,0)	10 (100,0)		7 (87,5)	3 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	0 (0,0)	2 (16,7)	4 (40,0)		2 (25,0)	2 (66,7)
Therapieassoziierte UEs	3 (33,3)	8 (66,7)	7 (70,0)		4 (50,0)	2 (66,7)
Therapieassoziierte SUEs	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)		1 (12,5)	0 (0,0)
UEs der Grade 3 und 4	0 (0,0)	1 (8,3)	3 (30,0)		2 (25,0)	2 (66,7)
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (33,3)
UEs, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)
UEs, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen</b>						
Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)	2 (22,2)	8 (66,7)	6 (60,0)		3 (37,5)	0 (0,00)
Schwerwiegende IARs	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)		0 (0,0)	0 (0,0)
Therapieassoziierte IARs	1 (11,1)	6 (50,0)	5 (50,0)		3 (37,5)	0 (0,0)
Therapieassoziierte schwerwiegende IARs	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)		0 (0,0)	0 (0,0)
IARs der Grade 3 und 4	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)
IARs, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)
IARs, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)
IARs, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Immunogenität</b>						
Antikörper gegen rhGUS	-	7 (58,3)	7 (70,0)		6 (75,0)	2 (66,7)

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

Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS	-	6 (50,0)	6 (60,0)	2 (25,0)	1 (33,3)
---	---	----------	----------	----------	----------

Tabelle 4-202: Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen nach Organklassen bzw. APRG-Mustern in allen zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien

Nebenwirkungen nach Organklassen und APRG-Mustern	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)					Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)				
	UX003-CL301		Verlängerungsstudie UX003-CL202	UX003-CL203 (N = 8)	UX003-CL201 (N = 3)	UX003-CL301		Verlängerungsstudie UX003-CL202	UX003-CL203 (N = 8)	UX003-CL201 (N = 3)
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)			Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)		
<b>Inzidenz von unerwünschten Ereignissen nach Organklassen</b>										
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (44,4)	9 (75,0)	9 (90,0)	6 (75,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (33,3)	8 (66,7)	4 (40,0)	5 (62,5)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (33,3)	7 (58,3)	4 (40,0)	5 (62,5)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (25,0)	2 (20,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (33,3)	7 (58,3)	6 (60,0)	3 (37,5)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (22,2)	6 (50,0)	5 (50,0)	4 (50,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (33,3)	5 (41,7)	6 (60,0)	4 (50,0)	2 (66,7)	1 (11,1)	2 (16,7)	3 (30,0)	1 (12,5)	1 (33,3)

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

Nebenwirkungen nach Organklassen und APRG-Mustern	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)					Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)				
	UX003-CL301		Verlängerungs- studie UX003-CL202	UX003- CL203 (N = 8)	UX003- CL201 (N = 3)	UX003-CL301		Verlängerungs- studie UX003-CL202	UX003- CL203 (N = 8)	UX003- CL201 (N = 3)
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)			Placebo (N = 9)	(N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (22,2)	3 (25,0)	3 (30,0)	3 (37,5)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (11,1)	3 (25,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	3 (25,0)	4 (40,0)	4 (50,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (11,1)	1 (8,3)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	1 (8,3)	2 (20,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	1 (11,1)	0 (0,0)	3 (30,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (10,0)	3 (37,5)	2 (66,7)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	2 (25,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Nebenwirkungen nach Organklassen und APRG-Mustern	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)					Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)				
	UX003-CL301		Verlängerungsstudie UX003-CL202	UX003-CL203 (N = 8)	UX003-CL201 (N = 3)	UX003-CL301		Verlängerungsstudie UX003-CL202	UX003-CL203 (N = 8)	UX003-CL201 (N = 3)
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)			Placebo (N = 9)	(N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)		
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht kodiert	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierte Reaktionen nach APRG-Mustern</b>										
Anaphylaktoid	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Anaphylaxie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Urticarial	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Immunkomplex	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	2 (22,2)	7 (58,3)	6 (60,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	5 (41,7)	4 (40,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
<b>Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierte Reaktionen nach Organklassen</b>										
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (11,1)	6 (50,0)	3 (30,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (25,0)	2 (20,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	1 (8,3)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Herzkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Nebenwirkungen nach Organklassen und APRG-Mustern	Gesamtzahl betroffener Studienteilnehmer (%)					Zahl betroffener Studienteilnehmer mit therapieassoziiertem UE (%)				
	UX003-CL301		Verlängerungs- studie UX003-CL202	UX003- CL203 (N = 8)	UX003- CL201 (N = 3)	UX003-CL301		Verlängerungs- studie UX003-CL202	UX003- CL203 (N = 8)	UX003- CL201 (N = 3)
	Placebo (N = 9)	Vestronidase alfa (N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)			Placebo (N = 9)	(N = 12)	Vestronidase alfa (N = 10)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

MPS VII ist mit zurzeit 74 weltweit diagnostizierten Patienten eine extrem seltene Erkrankung, die sich klinisch zudem in einem sehr heterogenen Bild äußert. Trotz der sehr kleinen Patientenpopulation und der Heterogenität des klinischen Bilds und Verlaufs der Erkrankung wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (UX003-CL301) nach den höchsten Qualitätsstandards durchgeführt. Das Studiendesign ließ sogar Parallelgruppenanalysen für den statistischen Vergleich der Verumbehandlung mit Placebo zu. 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.

Im Hinblick auf Morbidität wurde in allen drei 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. Im Rahmen des Tag-120 EMA MAA-Prozesses wurden für die Endpunkte Motorische Fähigkeiten und Fatigue der RCT UX003-CL301 Parallelgruppenanalysen durchgeführt, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo statistisch miteinander verglichen. Es konnten zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Vestronidase alfa-Behandlung festgestellt werden. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse dieser Parallelgruppenanalysen jedoch stark eingeschränkt (15).

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. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass reliable Prognosen zum Krankheitsverlauf aufgrund der Heterogenität der Erkrankung nur schwer zu stellen sind. Aus diesem Grund sind Daten aus langfristig angelegten Studien wie der noch andauernden Studie UX003-CL202 für die endgültige Einschätzung des Zusatznutzens von Vestronidase alfa hinsichtlich Mortalität erstrebenswert. Um die sehr selten auftretende MPS VII-Erkrankung besser charakterisieren zu können sowie den klinischen Nutzen der Therapie mit Mepsevii® zu untersuchen, plant Ultragenyx die Initiierung eines DMP

(*Disease Monitoring Program*) (UX003-CL401/MPS VII DMP), in dem MPS VII-Patienten eingeschlossen werden, die mit Mepsevii® behandelt werden oder die keine Mepsevii® Behandlung erhalten. Insgesamt sollen 35 Patienten in das DMP-Programm aufgenommen und über einen Zeitraum bis mindestens 10 Jahren beobachtet werden (122).

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.

#### **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 4-203: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Mukopolysaccharidose VII-Patienten aller Altersstufen	Nicht quantifizierbar

#### **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.*

Nicht zutreffend, es werden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

#### **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.*

Im vorliegenden Dossier werden zur Beurteilung des Zusatznutzens neben der RCT UX003-CL301 zusätzlich die beiden einarmigen Interventionsstudien UX003-CL201 und UX003-CL203 dargestellt.

Patienten mit MPS VII zeigen ein sehr heterogenes klinisches Bild. Aufgrund dieser Heterogenität erschien es angebracht, alle verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten darzulegen, welche in klinischen Studien ermittelt wurden. Aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung, deren derzeitig diagnostizierte Patienten weltweit auf nur etwa 74 geschätzt wird, war nur eine randomisierte klinische Studie mit insgesamt 12 teilnehmenden Patienten durchführbar, welche immerhin ca. 20 % aller Patienten weltweit einschließt. Selbst mit diesem hohen Anteil aller MPS VII-Erkrankten, ist die Ermittlung des Zusatznutzens stark eingeschränkt, da die Patienten in den Studien sehr unterschiedliche klinische Manifestationen aufzeigen. Zusätzlich erschwerend kommt hinzu, dass einige vorgesehene Endpunkte mit bestimmten Patienten nicht durchführbar sind, da einige Patienten zu stark körperlich oder kognitiv eingeschränkt sind.

Aus diesen Gründen wurden die Ergebnisse der beiden einarmigen Interventionsstudien UX003-CL201 und UX003-CL203 zusätzlich zur RCT UX003-CL301 dargestellt.

#### **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, für die Darstellung des Zusatznutzens von Vestronidase alfa liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

#### **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 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006<sup>15</sup>) 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 2006<sup>16</sup>) 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:

- 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.

---

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Tabelle 4-204: Liste der eingeschlossenen Studien

Studienbezeichnung	Studienregistereintrag <sup>a</sup>	Studie	Studienbericht	Publikation
UX003-CL301	NCT02230566 (107)	A Phase 3 Study of UX003 Recombinant Human Betaglucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Mucopolysaccharidosis Type 7 (MPS 7)	CSR_UX003_CL301 (5)	(106)
UX003-CL203	NCT02418455 (117)	An Open-Label Study of UX003 Recombinant Human Beta-Glucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Treatment in Mucopolysaccharidosis Type 7, Sly Syndrome (MPS 7) Patients Less Than 5 Years of Age	CSR_UX003_CL203 (8)  UX003-CL203 EU MAA Efficacy Update (11)  UX003 EU MAA Safety Update (12)	Keine Publikation vorhanden
UX003-CL201	NCT01856218 (114)	An Open-Label Phase 1/2 Study to Assess the Safety, Efficacy and Dose of Study Drug UX003 Recombinant Human Beta-glucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Mucopolysaccharidosis Type 7 (MPS 7)	CSR_UX003_CL201 (7)	Keine Publikation vorhanden
a: Der Studienregistereintrag bezieht sich auf die Datenbank clinicaltrials.gov				

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Sly WS, Quinon BA, McAlister WH, Rimoin DL. Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J Pediatr.* 1973;82(2):249-57.
2. Montano AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet.* 2016;53(6):403-18.
3. Zielonka M, Garbade SF, Kolker S, Hoffmann GF, Ries M. Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis. *Genet Med.* 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. *Bundesanzeiger BAnz AT 11.04.2018 B2.* 2017.
5. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Studienbericht UX003-CL301. 2017.
6. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Studienprotokoll UX003-CL301. 2017.
7. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Studienbericht UX003-CL201. 2017.
8. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Studienbericht UX003-CL203. 2017.
9. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Studienprotokoll UX003-CL201. 2017.
10. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Studienprotokoll UX003-CL203. 2017.
11. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. UX003-CL203 EU MAA Efficacy Update. 2017.
12. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. UX003 EU MAA Safety Update. 2017.
13. European Commission. Designation of "recombinant human beta-glucuronidase" as an orphan medicinal product (EU/3/12/973). 2012.
14. Kakkis ED, Neufeld EF. The mucopolysaccharidoses. In: O. BB, editor. *Principles of child neurology.* New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1141.
15. European Medicines Agency. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report. 2017.
16. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ).* 2015;9:1633-44.
17. Europäisches Parlament und der Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000 [Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_de.pdf)].
18. Hendriksz CJ, Berger KI, Lampe C, Kircher SG, Orchard PJ, Southall R, et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):119.
19. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr.* 2006;148(4):533-9.
20. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, 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.
21. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genetics in Medicine.* 2006;8(8):465-73.

22. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123(1):229-40.
23. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med*. 2011;13(2):95-101.
24. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Clinical Summary Report: A retrospective chart review to evaluate the relationship between urinary glycosaminoglycan (uGAG) excretion and clinical measures or outcomes in patients with mucopolysaccharidoses (MPS) types 1, 2 and 6 treated long-term with enzyme replacement therapy (ERT). 2017.
25. Cox GF. The art and science of choosing efficacy endpoints for rare disease clinical trials. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):759-72.
26. Signorovitch J, editor *Statistical Analyses for Multi-Domain Outcomes*. 2011.
27. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Gold DR, Speizer FE, Ware JH, et al. Pulmonary function growth velocity in children 6 to 18 years of age. *The American review of respiratory disease*. 1993;148(6 Pt 1):1502-8.
28. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):619-23.
29. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):179-87.
30. Clarke LA. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 Suppl 5:v13-8.
31. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(4):395-9, 9.e1-2.
32. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. 2001;21(2):87-93.
33. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):428-33.
34. Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schunemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(3):637-43.
35. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(4):1278-82.
36. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JG. 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. *European heart journal*. 2005;26(8):778-93.
37. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, 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.
38. A. T. S. Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.

39. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(1):11-25.
40. 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.
41. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1231-7.
42. Bellows LL, Davies PL, Courtney JB, Gavin WJ, Johnson SL, Boles RE. Motor skill development in low-income, at-risk preschoolers: A community-based longitudinal intervention study. *Journal of science and medicine in sport*. 2017;20(11):997-1002.
43. Boivin MJ, Okitundu D, Makila-Mabe B, Sombo MT, Mumba D, Sikorskii A, et al. Cognitive and motor performance in Congolese children with konzo during 4 years of follow-up: a longitudinal analysis. *The Lancet Global health*. 2017;5(9):e936-e47.
44. Seo SM. The effect of fine motor skills on handwriting legibility in preschool age children. *Journal of physical therapy science*. 2018;30(2):324-7.
45. Vincon S, Green D, Blank R, Jenetzky E. Ecological validity of the German Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency - 2nd Edition. *Human movement science*. 2017;53:45-54.
46. Bruininks R, Bruininks B. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency 2nd edition manual. MN: NCS Pearson. 2005(Minneapolis).
47. Wang YP, Su CY. Reliability and responsiveness of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-Second Edition in children with intellectual disability. *Res Dev Disabil*. 2009;30(5):847-55.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Asfotase alfa. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Asfotase-alfa\\_D-188\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_TrG.pdf). 2016.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Asfotase alfa. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2526/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Asfotase-alfa\\_D-188\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2526/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_BAnz.pdf). 2016.
50. Wang HH, Liao HF, Hsieh CL. Reliability, sensitivity to change, and responsiveness of the peabody developmental motor scales-second edition for children with cerebral palsy. *Phys Ther*. 2006;86(10):1351-9.
51. Russell DJ, Avery LM, Rosenbaum PL, Raina PS, Walter SD, Palisano RJ. Improved scaling of the gross motor function measure for children with cerebral palsy: evidence of reliability and validity. *Phys Ther*. 2000;80(9):873-85.
52. Alotaibi M, Long T, Kennedy E, Bavishi S. The efficacy of GMFM-88 and GMFM-66 to detect changes in gross motor function in children with cerebral palsy (CP): a literature review. *Disabil Rehabil*. 2014;36(8):617-27.
53. Tieman BL, Palisano RJ, Sutlive AC. Assessment of motor development and function in preschool children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005;11(3):189-96.
54. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: A Major Revision and Restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*. 1992;89(1):91-7.

55. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses In: R. SC, L. BA, S. SW, D. V, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 3. 8 ed. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 2001.
56. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
57. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *European journal of pediatrics*. 2008;167(3):267-77.
58. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax*. 2012;67(8):718-26.
59. Toren K, Bake B, Olin AC, Engstrom G, Blomberg A, Vikgren J, et al. Measures of bronchodilator response of FEV1, FVC and SVC in a Swedish general population sample aged 50-64 years, the SCAPIS Pilot Study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:973-80.
60. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1382-9.
61. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem Res Int*. 2012;2012:471325.
62. Young RD, Liskova P, Pinali C, Palka BP, Palos M, Jirsova K, et al. Large proteoglycan complexes and disturbed collagen architecture in the corneal extracellular matrix of mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome). *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(9):6720-8.
63. Lim LA, Frost NA, Powell RJ, Hewson P. Comparison of the ETDRS logMAR, 'compact reduced logMar' and Snellen charts in routine clinical practice. *Eye (London, England)*. 2010;24(4):673-7.
64. McGraw P, Winn B, Whitaker D. Reliability of the Snellen chart. *BMJ (Clinical research ed)*. 1995;310(6993):1481-2.
65. Shamir RR, Friedman Y, Joskowicz L, Mimouni M, Blumenthal EZ. Comparison of Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts using a computer simulation. *International journal of ophthalmology*. 2016;9(1):119-23.
66. Singman EL, Matta NS, Tian J, Silbert DI. Comparing Visual Acuity Measured by Lea Symbols and Patti Pics. *The American orthoptic journal*. 2015;65:94-8.
67. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report 1. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1999;117(10):1329-45.
68. Ferris FL, 3rd, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *American journal of ophthalmology*. 1982;94(1):91-6.
69. Reeves BC, Wood JM, Hill AR. Reliability of high- and low-contrast letter charts. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*. 1993;13(1):17-26.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Aflibercept

(neues Anwendungsgebiet). [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2202/2015-03-05\\_AM-RL-XII\\_Aflibercept\\_nAWG\\_2014-09-15-D-137\\_BAnz.pdf2015](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2202/2015-03-05_AM-RL-XII_Aflibercept_nAWG_2014-09-15-D-137_BAnz.pdf2015).

71. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Idebenon. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2527/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Idebenon\\_D-191\\_BAnz.pdf2016](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2527/2016-03-17_AM-RL-XII_Idebenon_D-191_BAnz.pdf2016).

72. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. A Non-Interventional Study to Collect Information on the Functional Status of Patients Living with Mucopolysaccharidosis 7 (MPS 7), UX003-CL002 Summary Report, Amendment 1. 2017.

73. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*. 2002;94(7):2090-106.

74. Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in type 1 diabetes: feasibility, reliability, and validity. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(5):321-8.

75. Manzoni GM, Rossi A, Marazzi N, Agosti F, De Col A, Pietrabissa G, et al. Feasibility, Validity, and Reliability of the Italian Pediatric Quality of Life Inventory Multidimensional Fatigue Scale for Adults in Inpatients with Severe Obesity. *Obesity facts*. 2018;11(1):25-36.

76. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Ataluren (Ablauf Befristung). [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3226/2015-05-21\\_AM-RL-XII\\_Ataluren\\_2012-01-D-149\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3226/2015-05-21_AM-RL-XII_Ataluren_2012-01-D-149_TrG.pdf). 2016.

77. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ataluren(Ablauf Befristung). [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2252/2015-05-21\\_AM-RL-XII\\_Ataluren\\_2012-01-D-149\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2252/2015-05-21_AM-RL-XII_Ataluren_2012-01-D-149_BAnz.pdf). 2016.

78. Keats MR, Culos-Reed SN. A community-based physical activity program for adolescents with cancer (project TREK): program feasibility and preliminary findings. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2008;30(4):272-80.

79. Rotnem D, Genel M, Hintz RL, Cohen DJ. Personality Development in Children with Growth Hormone Deficiency. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*. 1977;16(3):412-26.

80. Sheppard L, Eiser C, Davies HA, Carney S, Clarke SA, Urquhart T, et al. The effects of growth hormone treatment on health-related quality of life in children. *Horm Res*. 2006;65(5):243-9.

81. Kuczumarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Advance data*. 2000(314):1-27.

82. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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). [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4871/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Elosulfase%20alfa\\_D-320\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4871/2018-03-16_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_D-320_TrG.pdf). 2018.

83. Skrinar A.M CGF. Rationale and Development of a Functional Disability: Outcomes Measure for MPS I 2002.

84. Stanford University, School of Medicine, Division of Immunology & Rheumatology. PROMIS Health Assessment Questionnaire.
85. Stanford University, School of Medicine, Division of Immunology & Rheumatology. The Health Assessment Questionnaire (HAQ)© and the Improved HAQ© (formerly called the PROMIS HAQ). 2009.
86. Khanna D, Maranian P, Rothrock N, Cella D, Gershon R, Khanna PP, et al. Feasibility and construct validity of PROMIS and "legacy" instruments in an academic scleroderma clinic. *Value Health*. 2012;15(1):128-34.
87. Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1994;37(12):1761-9.
88. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. CTD 2.7.3. Summary of clinical efficacy (MPS VII). 2017.
89. Raluy-Callado M, Chen WH, Whiteman DA, Fang J, Wiklund I. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:101.
90. Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(2):165-74.
91. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, 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.
92. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, Barron A, Baldwin N, Trombley M, et al. Minimal clinically important differences of the childhood health assessment questionnaire. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(1):150-61.
93. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):54-61.
94. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr*. 2004;144(5):574-80.
95. Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development— Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*. 2007;25(2):180-98.
96. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition Technical Manual: NCS Pearson, Inc.; 2006.
97. Guy W. Clinical Global Impression (CGI). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976.
98. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Patient/Caregiver Clinical Global Impression (P/C-CGI). Version 1.2. 2014.
99. Berk M, Ng F, Dodd S, Callaly T, Campbell S, Bernardo M, et al. The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2008;14(6):979-83.
100. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont (Pa : Township))*. 2007;4(7):28-37.

101. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Opicapon. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Opicapon\\_D-258\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf). 2017.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Tasimelteon. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4158/2017-01-19\\_AM-RL-XII\\_Tasimelteon\\_D-242\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4158/2017-01-19_AM-RL-XII_Tasimelteon_D-242_TrG.pdf). 2017.
103. Dickson P, Peinovich M, McEntee M, Lester T, Le S, Krieger A, et al. Immune tolerance improves the efficacy of enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis I. *J Clin Invest*. 2008;118(8):2868-76.
104. Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. *AAPS J*. 2014;16(4):658-73.
105. Ballinger GA. Using Generalized Estimating Equations for Longitudinal Data Analysis. *Organizational Research Methods*. 2004;7(2):127-50.
106. Harmatz P, Whitley CB, Wang RY, Bauer M, Song W, Haller C, et al. A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):488-94.
107. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study of UX003 Recombinant Human Betaglucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Mucopolysaccharidosis Type 7 (MPS 7). NCT02230566. 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02230566?term=Vestronidase+alfa+OR+UX003+OR+Vestronidase+OR+Mepsevii+OR+rhGUS+OR+recombinant+human+GUS+OR+recombinant+hGUS&rank=4>].
108. EU Clinical Trials Register. A Randomized, Placebo-Controlled, Blind-Start, Single-Crossover Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Patients with MPS 7. EudraCT Number 2014-005638-71. 2018 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005638-71/3rd>].
109. World Health Organization, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. A Phase 3 Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Patients With MPS 7. 2018 [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02230566>].
110. de Jong JG, Wevers RA, Laarakkers C, Poorthuis BJ. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clinical chemistry*. 1989;35(7):1472-7.
111. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Mengel E, Guffon N, Valayannopoulos V, et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):178-85.
112. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2. erweiterte Auflage ed: Robert Koch-Institut; 2013.
113. Zech A, Steib S, Sportwiss D, Freiburger E, Pfeifer K. Functional muscle power testing in young, middle-aged, and community-dwelling nonfrail and prefrail older adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(6):967-71.

114. ClinicalTrials.gov. An Open-Label Phase 1/2 Study to Assess the Safety, Efficacy and Dose of Study Drug UX003 Recombinant Human Beta-glucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Mucopolysaccharidosis Type 7 (MPS 7). NCT01856218. 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856218?term=Vestronidase+alfa+OR+UX003+OR+Vestronidase+OR+Mepsevii+OR+rhGUS+OR+recombinant+human+GUS+OR+recombinant+hGUS&rank=6>].
115. EU Clinical Trials Register. An Open-Label Phase 1/2 Study to Assess the Safety, Efficacy and Dose of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Patients with MPS 7. EudraCT Number 2013-001152-35. 2018 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001152-35/GB>].
116. World Health Organization, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. An Open-Label Phase 1/2 Study to Assess the Safety, Efficacy and Dose of Study Drug UX003 Recombinant Human Beta-glucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Patients With MPS 7. 2018 [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01856218>].
117. ClinicalTrials.gov. An Open-Label Study of UX003 Recombinant Human Beta-Glucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Treatment in Mucopolysaccharidosis Type 7, Sly Syndrome (MPS 7) Patients Less Than 5 Years of Age. NCT02418455. 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02418455?term=Vestronidase+alfa+OR+UX003+OR+Vestronidase+OR+Mepsevii+OR+rhGUS+OR+recombinant+human+GUS+OR+recombinant+hGUS&rank=3>].
118. EU Clinical Trials Register. An Open-label Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in MPS 7 Patients Less than 5 years old. EudraCT Number 2015-000104-26. 2018 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000104-26/3rd>].
119. World Health Organization, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. An Open-Label Study of UX003 Recombinant Human Beta-Glucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Treatment in Mucopolysaccharidosis Type 7, Sly Syndrome (MPS 7) Patients Less Than 5 Years of Age. 2018 [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418455>].
120. Rose J, Gamble JG, Lee J, Lee R, Haskell WL. The energy expenditure index: a method to quantitate and compare walking energy expenditure for children and adolescents. *Journal of pediatric orthopedics*. 1991;11(5):571-8.
121. Boone DC, Azen SP. Normal range of motion of joints in male subjects. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1979;61(5):756-9.
122. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Mucopolysaccharidosis Type VII Disease Monitoring Program (MPS VII DMP), UX003-CL401 Protocol, Amendment 1. 2017.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2017	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> 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 Vestronidase alfa**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	20.08.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Mucopolysaccharidosis VII/	258
2	(Mucopolysaccharidosis VII or Mucopolysaccharidosis 7).mp.	290
3	(Mucopolysaccharidosis type VII or Mucopolysaccharidosis type 7).mp.	198
4	(MPS VII or MPSVII or MPS 7 or MPS7).mp.	251
5	Sly Syndrome?.mp.	52
6	Morbus Sly.mp.	0
7	Beta-Glucuronidase deficienc*.mp.	74
8	GUSB deficienc*.mp.	9
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	416
10	Vestronidase al??a.mp.	3
11	Vestronidase.mp.	3
12	(rhGUS or recombinant human GUS or recombinant hGUS).mp.	3
13	UX003.mp.	0
14	Mepsevii.mp.	1
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	6
16	9 and 15	5
17	exp Humans/ or human?.mp.	17800046
18	exp Animals/ or animal?.mp.	21846929
19	(16 and 17) or (16 not 18)	5
20	limit 19 to (english or german)	5
21	randomized controlled trial.pt.	467161
22	controlled clinical trial.pt.	92599
23	randomized.ab.	419927
24	placebo.ab.	191212
25	clinical trials as topic.sh.	184578
26	randomly.ab.	296034
27	trial.ti.	186501
28	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	1168389

29	exp animals/ not humans.sh.	4489180
30	28 not 29	1075447
31	randomized controlled trial.pt.	467161
32	randomized.mp.	752432
33	placebo:.mp.	211562
34	31 or 32 or 33	822256
35	20 and 30	1
36	20 and 34	1
37	35 or 36	1
38	20 not 37	4

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	20.08.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp mucopolysaccharidosis type 7/	493
2	(Mucopolysaccharidosis VII or Mucopolysaccharidosis 7).mp.	165
3	(Mucopolysaccharidosis type VII or Mucopolysaccharidosis type 7).mp.	557
4	(MPS VII or MPSVII or MPS 7 or MPS7).mp.	356
5	Sly Syndrome?.mp.	89
6	Morbus Sly.mp.	0
7	Beta-Glucuronidase deficienc*.mp.	90
8	GUSB deficienc*.mp.	10
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	692
10	exp vestronidase alfa/	9
11	Vestronidase al??a.mp.	9
12	Vestronidase.mp.	9
13	(rhGUS or recombinant human GUS or recombinant hGUS).mp.	13
14	UX003.mp.	5
15	Mepsevii.mp.	3
16	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	21
17	9 and 16	19
18	exp human/ or human?.mp.	19430858
19	exp animal/ or animal?.mp.	23544051

20	(17 and 18) or (17 not 19)	19
21	20 not Medline.cr.	19
22	limit 21 to (english or german)	19
23	random*.tw.	1316716
24	placebo*.mp.	415297
25	double-blind*.tw.	189007
26	23 or 24 or 25	1557520
27	22 and 26	3
28	22 not 27	16

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	20.08.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1999 bis 12.07.2018	
<b>Suchfilter</b>	keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidosis VII] explore all trees	2
2	Mucopolysaccharidosis VII or Mucopolysaccharidosis 7 or Mucopolysaccharidosis type VII or Mucopolysaccharidosis type 7:ti,ab,kw	42
3	MPS VII or MPSVII or MPS 7 or MPS7:ti,ab,kw	319
4	"Sly syndrome":ti,ab,kw	2
5	morbus sly:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6	"beta-glucuronidase deficiency" or "beta-glucuronidase deficiencies" or GUSB deficiency or GUSB deficiencies:ti,ab,kw	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	334
8	vestronidase:ti,ab,kw	3
9	rhGUS or recombinant human GUS or recombinant hGUS or UX003 or Mepsevii:ti,ab,kw	3
10	#8 or #9	4
11	#7 and #10	4

**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**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	20.08.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Mucopolysaccharidosis VII/	258
2	(Mucopolysaccharidosis VII or Mucopolysaccharidosis 7).mp.	290
3	(Mucopolysaccharidosis type VII or Mucopolysaccharidosis type 7).mp.	198
4	(MPS VII or MPSVII or MPS 7 or MPS7).mp.	251
5	Sly Syndrome?.mp.	52
6	Morbus Sly.mp.	0
7	Beta-Glucuronidase deficienc*.mp.	74
8	GUSB deficienc*.mp.	9
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	416
10	Vestronidase al??a.mp.	3
11	Vestronidase.mp.	3
12	(rhGUS or recombinant human GUS or recombinant hGUS).mp.	3
13	UX003.mp.	0
14	Mepsevii.mp.	1
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	6
16	9 and 15	5
17	exp Humans/ or human?.mp.	17800046
18	exp Animals/ or animal?.mp.	21846929
19	(16 and 17) or (16 not 18)	5
20	limit 19 to (english or german)	5
21	randomized controlled trial.pt.	467161

22	controlled clinical trial.pt.	92599
23	randomized.ab.	419927
24	placebo.ab.	191212
25	clinical trials as topic.sh.	184578
26	randomly.ab.	296034
27	trial.ti.	186501
28	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	1168389
29	exp animals/ not humans.sh.	4489180
30	28 not 29	1075447
31	randomized controlled trial.pt.	467161
32	randomized.mp.	752432
33	placebo:.mp.	211562
34	31 or 32 or 33	822256
35	20 and 30	1
36	20 and 34	1
37	35 or 36	1
38	20 not 37	4

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	20.08.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp mucopolysaccharidosis type 7/	493
2	(Mucopolysaccharidosis VII or Mucopolysaccharidosis 7).mp.	165
3	(Mucopolysaccharidosis type VII or Mucopolysaccharidosis type 7).mp.	557
4	(MPS VII or MPSVII or MPS 7 or MPS7).mp.	356
5	Sly Syndrome?.mp.	89
6	Morbus Sly.mp.	0
7	Beta-Glucuronidase deficienc*.mp.	90
8	GUSB deficienc*.mp.	10
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	692
10	exp vestronidase alfa/	9
11	Vestronidase al??a.mp.	9
12	Vestronidase.mp.	9

13	(rhGUS or recombinant human GUS or recombinant hGUS).mp.	13
14	UX003.mp.	5
15	Mepsevii.mp.	3
16	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	21
17	9 and 16	19
18	exp human/ or human?.mp.	19430858
19	exp animal/ or animal?.mp.	23544051
20	(17 and 18) or (17 not 19)	19
21	20 not Medline.cr.	19
22	limit 21 to (english or german)	19
23	random*.tw.	1316716
24	placebo*.mp.	415297
25	double-blind*.tw.	189007
26	23 or 24 or 25	1557520
27	22 and 26	3
28	22 not 27	16

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z.B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2017
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit Vestronidase alfa**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.08.2018
<b>Suchstrategie</b>	Vestronidase alfa OR UX003 OR Vestronidase OR Mepsevii OR rhGUS OR recombinant human GUS OR recombinant hGUS [ALL FIELDS]
<b>Treffer</b>	6

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.08.2018
<b>Suchstrategie</b>	(Vestronidase AND alfa) OR UX003 OR Vestronidase OR Mepsevii OR rhGUS OR (recombinant AND human AND GUS) OR (recombinant AND hGUS) [ALL FIELDS]
<b>Treffer</b>	4

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal; Basic search)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch">http://apps.who.int/trialsearch</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.08.2018
<b>Suchstrategie</b>	Vestronidase alfa OR UX003 OR Vestronidase OR Mepsevii OR rhGUS OR recombinant human GUS OR recombinant hGUS [ALL FIELDS]
<b>Treffer</b>	14 Einträge für 6 Studien

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.08.2018
<b>Suchstrategie</b>	Vestronidase alfa OR UX003 OR Vestronidase OR Mepsevii OR rhGUS OR recombinant human GUS OR recombinant hGUS [ALL FIELDS]
<b>Treffer</b>	0

#### **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**

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Vestronidase alfa nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-B1 aufgeführt.

### 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 Vestronidase alfa

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikationen	Ausschlussgrund
MEDLINE		
Es wurde keine Literatur für RCTs aus der Datenbank MEDLINE ausgeschlossen.		
EMBASE		
1	Harmatz P, Whitley CB, Wang RY, Bauer M, Song W, Jacobs K, et al. A novel, randomized, placebo-controlled, blind-start, single-crossover phase 3 study to assess the efficacy and safety of UX003 (rhGUS) enzyme replacement therapy in patients with MPS VII. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2017;120(1-2):S63.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (Limitierende Daten)
2	Kaufman MB. Pharmaceutical approval update. <i>P and T</i> . 2018;43(2):83-4.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)		
3	Coker M, Gonzales-Meneses A, Song W, Taylor J, Agarwal S, Haller C, et al. Long-term outcomes with rhGUS in a phase I/II clinical trial in MPS VII. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2016;39:S48-S9.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (Limitierende Daten)
4	Nct. A Phase 3 Study of UX003 Recombinant Human Betaglucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Mucopolysaccharidosis Type 7 (MPS 7). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/nct02230566">https://clinicaltrials.gov/show/nct02230566</a> . 2014.	A8: Eintrag in Studienregister

#### 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**

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikationen	Ausschlussgrund
MEDLINE		
1	Fox JE, Volpe L, Bullaro J, Kakkis ED, Sly WS. First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient. <i>Molecular genetics and metabolism</i> . 2015;114(2):203-8.	A5: Fallstudie
2	Montaño AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). <i>Journal of medical genetics</i> . 2016;53(6):403-18.	A5: Übersichtsarbeit zum klinischen Verlauf von MPS VII
3	Vogler C, Levy B, Grubb JH, Galvin N, Tan Y, Kakkis E, et al. Overcoming the blood-brain barrier with high-dose enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis VII. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> . 2005;102(41):14777-82.	A5: Tierstudie
4	Kaufman MB. Pharmaceutical approval update. P and T. 2018;43(2):83-4.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten
EMBASE		
5	Coker M, Gonzales-Meneses A, Song W, Taylor J, Agarwal S, Haller C, et al. Long-term outcomes with rhGUS in a phase I/II clinical trial in MPS VII. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2016;39:S48-S9.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (Limitierende Daten)
6	Fox JE, Kakkis ED, Sly WS. Recombinant human beta-glucuronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VII: Report of the first patient treated. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2014;111(2):S44.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (ging der Fallstudie von Fox et al. 2014 voraus)
7	Haller C, Agarwal S, Kakkis E. A novel approach to characterization and categorization of infusion reactions associated with ERT using adverse physiology related groups. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2016;117(2):S54.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (Limitierende Daten)
8	Jones SA, Breen C, Kakkis ED, Sly WS. Enzyme replacement therapy (ERT) for mucopolysaccharidosis VII (MPS VII; Sly disease) reduces lysosomal storage in a phase 1/2 clinical study. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2014;37(1 SUPPL. 1):S43.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (Limitierende Daten)

9	Jones SA, Ghosh A, Breen C, Kakkis ED, Sly WS. Enzyme replacement therapy (ERT) for mucopolysaccharidosis VII (MPS VII; Sly syndrome) reduces lysosomal storage in a 36-week phase 1/2 clinical study. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2015;114(2):S59.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (Limitierende Daten)
10	Karaoglu A, Inci A, Biberoglu G, Okur I, Kilickaya A, Tumer L, et al. Early initiation of investigational enzyme replacement therapy in a 9-month-old infant with mucopolysaccharidosis type VII. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2016;39:S186.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (Limitierende Daten)
11	Lau HA, Parmar S, Ferraris M, Haller C, Agarwal S, Kakkis E. Evidence of early bone response after initiation of enzyme replacement therapy in a 3 year old patient with MPS VII. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2016;117(2):S71.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (Limitierende Daten)
12	Lau HA, Parmar S, Kazachkov M, Shah R, Wells J, Yachelevich N, et al. Enzyme replacement therapy with investigational rhGUS in an infant with non-immune hydrops fetalis and mucopolysaccharidosis type VII. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2016;117(2):S71.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (Limitierende Daten)
13	Marsden D, Ellers S, Hostutler R, Sansone K, Ali QA, Shedd T, et al. Mucopolysaccharidosis type vii disease monitoring program: An innovative, longitudinal, cohort study. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2018;123(3):62-3.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (Limitierende Daten)
14	Solomon M, Muro S. Lysosomal enzyme replacement therapies: Historical development, clinical outcomes, and future perspectives. <i>Advanced Drug Delivery Reviews</i> . 2017;118:109-34.	A5: Übersichtsarbeit zu lysosomalen Enzymersatztherapien
15	Taylor JE, Haller C, Wood T, Pasquali M, Kakkis ED. Determination of urinary glycosaminoglycan levels in mucopolysaccharidosis type VII by colorimetric (DMB) and two liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) methods; methanolysis and Sensi-Pro non-reducing ends assay. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2015;38(1 SUPPL. 1):S70.	A8: Konferenzbeitrag-Kurzfassung (Limitierende Daten)

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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 Vestronidase alfa

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03604835	Mucopolysaccharidosis VII Disease Monitoring Program <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03604835?term=Vestronidase+alfa+OR+UX003+OR+Vestronidase+OR+Mepsevii+OR+rhGUS+OR+recombinant+human+GUS+OR+recombinant+hGUS&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03604835?term=Vestronidase+alfa+OR+UX003+OR+Vestronidase+OR+Mepsevii+OR+rhGUS+OR+recombinant+human+GUS+OR+recombinant+hGUS&amp;rank=1</a>	A5: Bei der Studie handelt es sich um ein <i>Disease Monitoring Program</i> .
2	NCT02432144 (UX003-CL202)	A Long-Term Open-Label Treatment and Extension Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Subjects with MPS 7 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432144?term=Vestronidase+alfa+OR+UX003+OR+Vestronidase+OR+Mepsevii+OR+rhGUS+OR+recombinant+human+GUS+OR+recombinant+hGUS&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432144?term=Vestronidase+alfa+OR+UX003+OR+Vestronidase+OR+Mepsevii+OR+rhGUS+OR+recombinant+human+GUS+OR+recombinant+hGUS&amp;rank=2</a>	A8: Es liegen noch keine Daten zu der Studie vor. Bereits vorhandene Sicherheitsdaten werden zusammen mit der UX003-CL301-Studie dargestellt. Ein umfassender Studienbericht wird für die erste Jahreshälfte 2019 erwartet.
3	NCT02097251	An Open-Label Treatment Protocol With UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy for an Advanced Stage MPS 7 Patient <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097251?term=Vestronidase+alfa+OR+UX003+OR+Vestronidase+OR+Mepsevii+OR+rhGUS+OR+recombinant+human+GUS+OR+recombinant+hGUS&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097251?term=Vestronidase+alfa+OR+UX003+OR+Vestronidase+OR+Mepsevii+OR+rhGUS+OR+recombinant+human+GUS+OR+recombinant+hGUS&amp;rank=5</a>	A5: Die Studie bezieht sich nur auf einen Patienten (Fallstudie).
EU Clinical Trials Register			

4	2015-001875-32 (UX003-202)	A Long-Term Open-Label Treatment and Extension Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Subjects with MPS 7 <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001875-32/3rd">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001875-32/3rd</a>	A8: Es liegen noch keine Daten zu der Studie vor.
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal; Basic search)			
5	NCT02432144 (UX003-CL202)	A Long-Term Open-Label Treatment and Extension Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Subjects with MPS 7 <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432144</a>	A8: Es liegen noch keine Daten zu der Studie vor.
6	NCT02097251	An Open-Label Treatment Protocol With UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy for an Advanced Stage MPS 7 Patient <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097251">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097251</a>	A5: Die Studie bezieht sich nur auf einen Patienten (Fallstudie).
7	NCT03604835	Mucopolysaccharidosis VII Disease Monitoring Program <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03604835?term=Vestronidase+alfa+OR+UX003+OR+Vestronidase+OR+Mepsevii+OR+rhGUS+OR+recombinant+human+GUS+OR+recombinant+hGUS&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03604835?term=Vestronidase+alfa+OR+UX003+OR+Vestronidase+OR+Mepsevii+OR+rhGUS+OR+recombinant+human+GUS+OR+recombinant+hGUS&amp;rank=1</a>	A5: Bei der Studie handelt es sich um ein <i>Disease Monitoring Program</i> .
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
Es wurden keine Einträge gefunden.			

#### 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

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit Vestronidase alfa nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-B1 sowie der Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 aufgeführt.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 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 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-205 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX003-CL301

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit von 4 mg/kg Vestronidase alfa, verabreicht alle zwei Wochen gegenüber Placebo zur Behandlung von Patienten im Alter von 5 bis 35 Jahren, die an MPS VII leiden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Blind-Start-Crossover-Parallelgruppenstudie, Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 auf 4 Behandlungsgruppen:</p> <p><u>Gruppe A (n=3):</u> 48-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen</p> <p><u>Gruppe B (n=3):</u> 8-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 40-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen</p> <p><u>Gruppe C (n=3):</u> 16-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 32-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen</p> <p><u>Gruppe D (n=3):</u> 24-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 24-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Original-Studienprotokoll ist auf dem 09.03.2014 datiert. Im Hinblick auf den Stichtag des vorliegenden Studienberichts wurde der ursprüngliche Prüfplan fünfmal geändert. Drei relevante Änderungen wurden vor Studienbeginn gemacht, zwei Änderungen danach. Die Änderungen des Prüfplans sind in Abschnitt 8.9 des Studienberichts ausführlich dargestellt. Ausgewählte Änderungen der Einschluss-/Ausschlusskriterien, Dosierung und Studienendpunkte sind nachstehend dargestellt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Relevante Änderungen zu Amendment 1 – Vor Studienbeginn (03.09.2014):</b></p> <p>Der Endpunkt ICR wurde als tertiärer Endpunkt in Europa und anderen Länder hinzugefügt (in USA als erster Endpunkt).</p> <p>Einen Überblick zum ICR sowie die Bestimmung für jeden Patienten sollte im Prüfplan gegeben werden.</p> <p>Der BOT-2 Test sollte auf die grobmotorischen Domänen, einschließlich Gleichgewicht, Laufgeschwindigkeit und Beweglichkeit, erweitert werden (anstelle von 2 Domänen, jetzt 4 Domänen untersucht).</p> <p>Der MPS HAQ und die PedsQL-Fatigue Skala wurden aus dem Endpunkt multidimensionalen klinische Symptomatik (MDRI) entfernt und der Endpunkt BOT-2 Grobmotorik wurde eingefügt.</p> <p>Die Endpunkt PedsQL-Fatigue Skala wurde als sekundärer Endpunkt und nicht als tertiärer Endpunkt gewählt.</p> <p>Der Endpunkt Sehschärfe wurde als sekundärer Endpunkt und nicht als tertiärer Endpunkt gewählt.</p> <p>Der 2MWT wurde als tertiärer Endpunkt definiert (wurde zunächst als Interimsanalyse des 6MWT deklariert).</p> <p>Die Bestimmung von Inflammations-Biomarkern im Serum wurde als tertiärer Endpunkt definiert.</p> <p>Es wurde aufgeklärt, dass die APRG zusätzlich zu den Standarduntersuchungen der UEs und Laborwerten durchgeführt wird und unterstützend angewendet wird, um IARs zu erfassen.</p> <p>Der ICR wurde im Abschnitt „Statistische Methoden“ mit aufgenommen. Zudem wurde in dem Abschnitt deklariert, dass die uGAG-Analyse (prozentuale Veränderung zur Baseline) mit GEE-Model und nicht mit dem p-Value berechnet wird. Mit dem GEE-Model werden keine fehlenden Daten ersetzt.</p> <p>Die Altersspanne für die Einschlusskriterien wurde von fünf bis 30 Jahre auf fünf bis 35 Jahre erweitert.</p> <p><b>Relevante Änderungen zu Amendment 2 – Vor Studienbeginn (18.09.2014):</b></p> <p>Die geplante Dosierung von 2 mg/kg Vestronidase alfa (i.v. alle zwei Wochen) wird auf 4 mg/kg Vestronidase alfa geändert (i.v. alle zwei Wochen).</p> <p><b>Relevante Änderungen zu Amendment 3 – Vor Studienbeginn (07.10.2014):</b></p> <p>In den USA wird kein primärer Endpunkt ausgewählt. Der Endpunkt ICR wird in den USA und Europa sowie allen anderen Ländern als sekundärer Endpunkt angegeben</p> <p>Die drei einflussreichsten Probleme eines jeden Probanden wurde dem Protokoll hinzugefügt und wurden anhand einer Likert-Skala bewertet.</p> <p>Der klinische Gesamteindruck wurde erweitert um die Bewertung von Patienten bzw. deren Eltern/Pflegenden/Betreuern (vorher nur Bewertung vom</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Arzt). Zusätzlich werden Einzelberichte der Patienten hinzugefügt.</p> <p><b>Relevante Änderungen zu Amendment 4 – Nach Studienbeginn (15.12.2014):</b></p> <p>Zusätzliche PK-Tests wurden hinzugefügt. Das PK-Profil wurde nun zusätzlich zu Woche 24 auch an Woche 16 und 46 gemessen. Zusätzliche Blutproben wurden 6-8 Stunden nach der Infusion für Woche 16, 24, und 46 gesammelt.</p> <p><i>Rationale: Ermöglicht vollständige Charakterisierung des PK-Profiles, da spätere Zeitpunkte analysiert werden.</i></p> <p>Zusätzliche Zeitpunkte für die Messung von Antikörpern, die sich gegen Vestronidase richten, wurden hinzugefügt: Alle vier Wochen bis Woche 40 (anstelle alle acht Wochen) sowie eine Messung an Woche 46.</p> <p><i>Rationale: Ermöglicht vollständige Bewertung der Immunogenität von Vestronidase alfa, da mehre Zeitpunkte analysiert werden.</i></p> <p>Zeitpunkt der letzten Bestimmung des Körpergewichts zur Berechnung des Volumens an Vestronidase alfa und des Schwangerschaft-Tests wurde von Woche 48 auf 46 verlegt (letzte Infusion Woche 46).</p> <p><i>Rationale: Angepasst an letzte Infusion.</i></p> <p><b>Relevante Änderungen zu Amendment 5 – Nach Studienbeginn (18.04.2016):</b></p> <p>Die Bezugnahme zu spezifischen Methoden der GAG-Messung im Blut und im Urin wurden entfernt, da verschiedene Assays nun zur Verfügung standen.</p> <p><i>Rationale: Verschiedene Assays standen zur Verfügung.</i></p> <p>Es wurde geändert, dass alle Studieneinträge 25 Jahre nach Beendigung der Studie oder entsprechend der Vorgaben des jeweiligen Landes aufbewahrt werden müssen.</p> <p><i>Rationale: Zukünftige Veränderung der EU Richtlinie zu klinischen Studien.</i></p> <p>Es wurde eindeutig klargestellt, dass die Messung des Komplement-Levels nur für ein IAR analysiert wird, das möglicherweise durch Komplement-vermittelte anaphylaktische Hypersensitivitätsreaktion verursacht wurde.</p> <p><i>Rationale: Zum Verständnis.</i></p> <p>Es wurde eindeutig klargestellt, dass die letzte Studienvisite an Woche 48 erfolgt.</p> <p><i>Rationale: Zum Verständnis.</i></p> <p>Es wurde eindeutig klargestellt, dass Ultragenyx informiert werden muss, sobald eine Entblindung der Patienten im Notfall geschehen ist.</p> <p><i>Rationale: Zum Verständnis.</i></p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Bestätigte Diagnose von MPS VII, die mittels Leukozyten- oder Fibroblasten-Glucuronidase-Enzymassay oder Gentest durchgeführt worden ist.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhöhte Exkretion an urinären Glykosaminoglykanen (uGAG), mindestens 3-fach über dem für das Alter normalen Mittelwert.</p> <p>Offensichtliche klinische Anzeichen einer lysosomalen Speicherkrankheit, wie sie vom Untersuchenden ermittelt wurde, einschließlich eines der folgenden Anzeichen: Vergrößerte Leber und/oder Milz, Bewegungseinschränkung der Gelenke, Einschränkung der Atemwege oder Lungenprobleme, Einschränkung der Mobilität, aber nicht bettlägerig.</p> <p>Personen, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung <math>\geq 5</math> bis 35 Jahren (inklusive) alt waren.</p> <p>Personen, die bereit und in der Lage waren, das Formblatt zur schriftlichen Einwilligungserklärung zu unterzeichnen. Im Falle von Probanden unter 18 Jahren (oder 16 Jahren, abhängig von der Region) musste eine schriftliche Zustimmung von einem gesetzlich ermächtigten Vertreter zur Verfügung gestellt werden (wenn nötig), sowie das Formblatt zur schriftlichen Einwilligungserklärung von diesem unterzeichnet werden. Die schriftliche Einwilligungserklärung konnte erst unterzeichnet werden, nachdem die Art der Studie erklärt wurde. Zusätzlich musste die schriftliche Einwilligung vor Beginn aller forschungsbezogenen Verfahren erfolgen.</p> <p>Sexuell aktive Personen mussten gewillt gewesen sein, zwei hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung während der Studie und 30 Tage nach der letzten Vestronidase alfa Behandlung zu verwenden.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest bei Screening vorweisen und mussten gewillt sein, zusätzliche Schwangerschaftstests während der Studie durchführen zu lassen. Frauen wurden als nicht gebärfähig eingestuft, wenn sie keine Menarche erlebt hatten oder wenn sie sich mindestens ein Jahr vor Screening einer Ligatur der Eileiter sowie einer Hysterektomie unterzogen hatten.</p> <p>Personen, die noch nie zuvor mit Vestronidase alfa behandelt worden waren.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Personen, die sich einer erfolgreichen Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation unterzogen hatten oder die jeglichen nachweisbaren Chimärismus mit Spenderzellen zeigten.</p> <p>Größere Operationen innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn oder geplante größere Operationen während der Studie, die keine sichere Teilnahme an der Studie erlauben hätten.</p> <p>Vorhandensein oder Krankheitsgeschichte einer Überempfindlichkeit gegen Vestronidase alfa oder dessen weitere Bestandteile, durch die (aus der Sicht des Untersuchenden) der Patient einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse ausgesetzt gewesen wäre.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beim Screening schwangere oder stillende Frauen sowie Frauen oder deren Partner, die eine Schwangerschaft während der Studie planen.</p> <p>Verwendung jeglicher Prüfpräparate (Arzneimittel oder Medizinprodukte oder in Kombination) innerhalb von 30 Tagen vor Screening oder vor Fertigstellung der geplanten Studienbewertungen.</p> <p>Ein derart schlechter gesundheitlicher Zustand des Patienten, dass nach Ansicht des Untersuchenden eine sofortige chirurgische Intervention oder andere Behandlungen hätten zugesichert werden müssen, die eine sichere Teilnahme an der Studie nicht erlaubt hätten.</p> <p>Gleichzeitige Erkrankung, Zustand oder Laborauffälligkeiten, die nach Auffassung des Untersuchenden den Patienten einem höheren Risiko ausgesetzt hätten, die Studie nicht zu beenden, oder die die Studienbeteiligung beeinträchtigt hätte oder zusätzliche Sicherheitsbedenken hätte entstehen lassen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor war Ultragenyx Pharmaceutical Inc., 60 Leveroni Court, Novato, CA, 94949</p> <p>Es waren insgesamt 4 Studienzentren in den USA beteiligt:</p> <p>Kalifornien (2): UCSF Benioff Children's Hospital Oakland; Children's Hospital of Orange County</p> <p>Florida (1): Miami Children's Hospital</p> <p>Minnesota (1): University of Minnesota Children's Hospital and Clinics</p> <p>Verschiedene zentralisierte Labore und spezialisierte Einrichtungen waren für das Testen der klinischen Proben zuständig.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Gruppe A (n=3):</u> 48-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen</p> <p><u>Gruppe B (n=3):</u> 8-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 40-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen</p> <p><u>Gruppe C (n=3):</u> 16-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 32-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen</p> <p><u>Gruppe D (n=3):</u> 24-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 24-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen</p> <p>Vestronidase alfa wurde mit Kochsalzlösung verdünnt (entsprechend des Körpergewichts) und über 4 Stunden dem Patienten i.v. verabreicht. Um Infusions-assoziierte Reaktionen zu minimieren, wurde Vestronidase alfa mit Hilfe eines Infusionsgeschwindigkeits-Schemas i.v. zugefügt. Zunächst wurde das Arzneimittel langsam appliziert und dann im Verlauf graduell erhöht, insofern der Patient das</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Arzneimittel vertragen hat, bis die maximale Infusionsgeschwindigkeit erreicht wurde. Aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen wurden Patienten ca. 30-60 Minuten vor jeder Infusion Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) verabreicht. Bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion war eine Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H1-Blocker oder Steroiden möglich. Die Gabe von Antipyretika lag 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	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Als primärer Endpunkt wurde das spezifische GAG Dermatansulfat (DS) im Urin analysiert. Dieses wurde mittels Flüssigkeitschromatographie (<i>Liquid chromatography</i> – LC) und Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) detektiert. Die prozentuale Reduktion gemessen von der Baseline über 24 Behandlungswochen wurde bestimmt. Für die Analyse der GAG-Spiegel im Urin (uGAG) wurde der Morgenurin verwendet.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p><u>Multidimensionale klinische Symptomatik:</u> Der kombinierte Endpunkt MDRI (Multi domain responder index) besteht aus 6 Domänen: dem 6MWT, der FVC, der Schultergelenksbeweglichkeit, der Sehschärfe, und dem BOT-2 Fein- und Grobmotorik. Für jede Domäne wurde der kleinste minimale Unterschied (<i>Minimal important difference</i> - MID) definiert und jeder Patient wurde für den individuellen Endpunkt (+1 MID, -1 MID oder 0) bewertet. Die behandlungsbedingte Veränderung bezogen auf die Baseline wurde bestimmt.</p> <p><u>Respiratorische Funktion:</u> Die respiratorische Funktion wurde mittels Spirometrie gemessen und umfasste die Messung der zwei Parameter maximale willkürliche Ventilation (<i>Maximum ventilatory ventilation</i> – MVV), sowie die forcierte expiratorische Vitalkapazität (<i>Forced vital capacity</i> – FVC). Die Roh-Volumen-Daten und die prognostizierten Prozentwerte der zwei Parameter wurden vor und nach der Behandlung bestimmt.</p> <p><u>Gefähigkeit: 6MWT (<i>Six minute walk test</i> - 6-Minuten-Gehstreckentest):</u> Die in einem Zeitraum von 6 Minuten gelaufene Gesamtstrecke (in Metern) wurde entsprechend der ATS-Richtlinie gemessen und bestimmt. Der Prozentsatz der prognostizierten Normalstrecke, die auf der Grundlage veröffentlichter, normativer Daten beruht, wurde ebenfalls bestimmt. Die behandlungsbedingte Veränderung der Länge der Gehstrecke wurde bezogen auf die Baseline berechnet.</p> <p><u>Schultergelenksbeweglichkeit:</u> Die maximale passive Flexion und Extension der Schultergelenke (in Grad) wurde mittels Goniometrie gemessen. Die Ergebnisse wurden mit bekannten normativen Daten für jedes Alter verglichen und die behandlungsbedingte Veränderung, bezogen auf die Baseline, bestimmt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sehschärfe:</u> Die behandlungsbedingte Änderung der Sehschärfe bezogen auf die Baseline wurde mit Hilfe der standardisierten Snellen-Sehprobentafel gemessen. Die Ergebnisse des Snellen-Tests wurden für jedes Auge unabhängig dokumentiert (korrigiert und nicht korrigiert).</p> <p><u>Motorische Fähigkeit: BOT-2 (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency):</u> Der BOT-2 Test dient zur Feststellung der motorischen Fähigkeiten. In vier Domänen wird die Fein- und Grobmotorik gemessen: Feinmotorische Präzision, manuelle Fertigkeit, Gleichgewicht, Laufgeschwindigkeit, und Beweglichkeit. Der BOT-2 wurde angewendet, um behandlungsbedingte Veränderungen der Fein- und Grobmotorik, verglichen zur individuellen Baseline, zu bestimmen.</p> <p><u>Fatigue:</u> Die PedsQL (<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>) multidimensionale Fatigueskala wurde angewendet, um behandlungsbedingte Veränderung in der Fatigue zu bestimmen.</p> <p><u>ICR („Individual clinical response“):</u> Basierend auf den von dem Patienten bzw. den Eltern/Pflegenden/Betreuern geschilderten Problemen hinsichtlich der MPS VII Erkrankung, wurde eine für den Patienten individuelle Ergebnisgröße, die den größten Einfluss auf das tägliche Leben hat, bei Randomisierung ausgewählt. Der Prozentsatz der Patienten, die eine positive Veränderung (gemäß der MID-Kriterien) des ICRs zeigten, wurde berechnet.</p> <p><u>Bedeutungsvolle klinische Probleme („Impactful Clinical Problems“):</u> Die drei bedeutungsvollsten klinischen Probleme, die vom Patienten bzw. den Eltern/Pflegenden/Betreuern berichtet wurden, wurden in einer Likert-Skala analysiert (ein geringerer Wert reflektiert einen geringeren Einfluss auf das tägliche Leben) und die Veränderung des Wertes innerhalb der Behandlungsperiode wurde bestimmt.</p> <p><u>Sicherheit:</u> Die Sicherheit des Arzneimittels wurde anhand der unerwünschten Ereignisse (UE) sowie schwerwiegenden UEs (SAE), die im Rahmen der Therapie auftraten, bewertet. Die Häufigkeit und die Schwere der UEs und SAEs wurden, dokumentiert. Die Sicherheitsdaten wurden durch das DMC periodisch überprüft.</p> <p><u>APRG (<i>Adverse physiology related group safety reporting</i>):</u> Um Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) und deren Symptome zu analysieren und um daraus eine für den Patienten wirksame geeignete Therapie zu wählen, wurden IARs und Symptome, die sich physiologisch ähnlich sind, in einer Matrix zusammenschlossen. Folgende Gruppe an IARs wurden gewählt: anaphylaktoider und anaphylaktischer Reaktionen sowie Urtikaria- und Immunkomplex-Reaktionen.</p> <p><b>Andere Endpunkte</b></p> <p><u>Zusätzliche Messungen der GAGs:</u> Im Urin wurden zusätzlich zum DS, die Konzentration an Chondroitin-6-sulfat (CS) und Heparansulfat (HS) mittels LC-MS/MS gemessen. Zudem</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde die Konzentration an GAGs (DS/CS und HS) im Urin und im Serum mit Hilfe der NRE-Methode („Non-reducing ends“ – nicht reduzierende Enden) analysiert.</p> <p><u>Hepatosplenomegalie:</u> Die Größe der Leber und der Milz wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRI) oder Ultraschall bestimmt und mit Normalwerten für das entsprechende Alter und der entsprechenden Größe verglichen. Zusätzlich wurde die behandlungsbedingte Veränderung bezogen auf die Baseline analysiert.</p> <p><u>Ventrikuläre Muskelmasse und Funktion:</u> Die ventrikuläre Muskelmasse und Funktion wurden mittels eines Echokardiogramms (ECHO) bestimmt. Die Muskelmasse wurde als z-Score relativ zu einer normalen ventrikulären Muskelmasse dargestellt. Die behandlungsbedingten Veränderungen der ECHO Parameter wurden bezogen auf die Baseline bestimmt.</p> <p><u>Treppensteigen: 3MSCT („Three minute step climbing test“ – Drei-Minuten Treppensteigen Test):</u> Im 3MSCT wurde die Anzahl der Treppenstufen dokumentiert, die der Patient innerhalb eines Zeitraumes von drei Minuten erklimmen konnte. Die behandlungsbedingte Veränderung der Anzahl der Treppenstufen wurde zur Baseline berechnet.</p> <p><u>Gehstrecke: 2MWT („Two minute walk test“ – Zwei-Minuten Gehstrecken Test):</u> Der 2MWT ist ein Teil des 6MWTs und dient als Interimswert für Patienten, die nicht in der Lage waren, die vollen 6 Minuten zu gehen. Die behandlungsbedingte Veränderung der Länge der Gehstrecke wurde bezogen auf die Baseline berechnet.</p> <p><u>Wachstum:</u> Um eine Veränderung in der Wachstumsgeschwindigkeit zu messen, wurden während der Behandlung anthropometrische Messungen (Körpergröße und Gewicht) für Jungen ≤ 18 Jahre und Mädchen ≤ 15 Jahre durchgeführt. Z-Scores wurden unter der Verwendung von Wachstumstabellen des „Centers for disease control und prevention“ (CDC) berechnet.</p> <p><u>Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen:</u> Der MPS HAQ („Health Assessment Questionnaire“) der CHAQ („Childhood HAQ“) und der PROMIS HAQ wurden angewendet, um eine behandlungsbedingte Veränderung in der Fähigkeit zur Selbstversorgung und in der Mobilität zu erfassen.</p> <p><u>Gesamteindruck (CGI „Clincial global impression“):</u> Der CGI Fragebogen wurde verwendet, um die allgemeine Funktionsfähigkeit der Patienten vor und nach Beginn der Behandlung zu analysieren. Der CGI wurde um MPS VII spezifische Punkte erweitert, u.a. herabgesetzte Gehfähigkeit, Nutzung von Gehhilfen, geringere Energie. Der Arzt und der Patient bzw. die Eltern/Pflegenden/Betreuer dokumentierten unter Verwendung einer Punkteskala die Funktionsfähigkeit.</p> <p><u>Pharmakokinetik (PK) Parameter:</u> Die PK Parameter umfassen die Clearance (CL)- und Volumen-Schätzungen zusammen mit Parametern von AUC (Area Under the Curve), Cmax (maximale Konzentration), Zeit bis maximaler</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		beobachteter Konzentration (T <sub>max</sub> ) und terminaler Halbwertszeit (t <sub>1/2</sub> ).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Folgende Zielkriterien, wurden nach Studienbeginn geändert:</p> <p>Um eine vollständigere Charakterisierung des PK-Profiles zu erhalten, wurden zusätzlich zu Woche 24 auch an Woche 16 und 46 die PK-Parameter gemessen. Zusätzliche Blutproben werden 6-8 Stunden nach der Infusion für Woche 16, 24, und 46 gesammelt (Amendment 4).</p> <p>Um eine vollständige Bewertung der Immunogenität von Vestronidase alfa zu ermöglichen, wurden zusätzliche Zeitpunkte für die Messung von Antikörpern, die sich gegen Vestronidase richten, hinzugefügt: Alle vier Wochen bis Woche 40 anstelle alle acht Wochen sowie eine Messung an Woche 46 (Amendment 4).</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das Design und die Analyse dieser Studie sollten ausreichende Daten liefern, um eine wesentliche Verringerung des GAG-Spiegels im Urin nachzuweisen. Umfangreiche Tierstudien sowie humane Studien zeigten bereits, dass eine Verringerung an GAG im Urin, Serum und Gewebe im Zusammenhang mit der Verbesserung pathologischer Symptome und klinischer Ergebnisse steht. Da es nicht möglich ist, die GAG-Level direkt in den Geweben zu testen, wurde die Messung im Urin gewählt. Weitere Messungen im Blut wurden in der Studie durchgeführt.</p> <p>Da es sich bei UX003-CL301-Studie um eine Crossover-Studie handelt, lagen für die meisten Patienten Daten für Placebo als auch für die Behandlung mit Vestronidase alfa vor. Dieses Studiendesign erlaubt die Analyse sowie die Interpretation der Ergebnisse in einer kleinen Studienkohorte. Eine zuvor durchgeführte Modellierung des vorliegenden Studiendesigns (randomisierte Blind-Start-Crossover-Studie), zeigte, dass eine Fallzahl von 12 Patienten eine Wahrscheinlichkeit von 88 % liefert, dass eine Änderung der uGAG-Ausscheidung zur Baseline eintreten wird.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Interimsanalyse geplant. Die Auswertung fand planmäßig nach Beenden der 48-wöchigen Studie statt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Studienteilnehmer wurden anhand von Identifikationsnummern, die sequentiell vergeben wurden, in die Studie aufgenommen. Die aufgenommenen Studienteilnehmer wurden anhand eines Randomisierungsschemas auf die Studienarme verteilt. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen, externen Dienstleister (Bioclinica) entwickelt und verwaltet. Damit wussten weder Ultragenyx noch das Studienpersonal, welchem Behandlungsarm der jeweilige Patient zugeteilt war.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Gruppenzuteilung erfolgte durch IWRS ( <i>Interactive Web Response System</i> ).
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
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	Studienteilnehmer wurden anhand von Identifikationsnummern, die sequentiell vergeben wurden, in die Studie aufgenommen. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Anbieter (Bioclinica) durchgeführt, so dass Ultragenyx, das Studienpersonal und die Patienten hinsichtlich der Gruppenzuordnung verblindet waren. Die Gruppenzuteilung erfolgte durch das IWRS ( <i>Interactive Web Response System</i> ).  Die Geheimhaltung der Randomisierung wurde durch folgende Maßnahmen im Laufe der Studie sichergestellt: Die Studienmedikation wurde den Studienzentren unter Einhaltung der Verblindung verpackt und zugeteilt. Das Prüfpräparat wurde mit der Studiennummer und einer eindeutigen Kitnummer versehen. Vestronidase alfa und Placebo Medikation unterschieden sich nicht in der äußeren Form oder der Packung Behandelnde Personen blieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet
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?	Studienteilnehmer wurden anhand von Identifikationsnummern, die sequentiell vergeben wurden, in die Studie aufgenommen. Das Randomisierungsschema wurde durch einem unabhängigen Dritten (Bioclinica) entwickelt. Die Gruppenzuteilung erfolgte durch das IWRS ( <i>Interactive Web Response System</i> ).
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 ist eine doppelblinde Studie und die Prüfpräparate waren äußerlich nicht unterscheidbar. Sponsor der Studie, Studienärzte sowie -personal und Patienten waren über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet. Im Ausnahmefall konnte die Behandlung bei einem medizinischen Notfall entblindet werden, was in der Studie allerdings nicht vorgekommen ist.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vestronidase alfa und Placebo wurden intravenös verabreicht. Beide Produkte waren identisch und wurden als Infusionen gleicher Menge verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Populationen, die zur Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit genommen wurde, umfassen jeweils alle 12 eingeschlossenen Patienten. Die durchgeführten statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzlevel von $\alpha=0,05$ . Die p-Werte wurden als nominale p-Werte

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden beschrieben mit dem Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Kategoriale Variablen wurden durch die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten der entsprechenden Kategorie dargestellt.</p> <p>Für alle Wirksamkeitsendpunkte wurden die Veränderungen seit Studienbeginn mit der Methode einer verallgemeinerten Schätzgleichung (<i>Generalized estimating equation</i>, GEE) berechnet. Diese Methode eignet sich besonders für die Analyse von Daten mit wiederholten Messungen und berücksichtigt in der vorliegenden Studie die Ergebnisse aller Messzeitpunkte (Baseline bis Woche 48). Zudem wurden verschiedene Kovariablen berücksichtigt. Weiter wird in dem Modell angenommen, dass die Beobachtungen innerhalb eines Patienten korrelieren und eine zusammengesetzte Symmetrie wurde als Struktur der Kovarianz verwendet.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, wurden fehlende Daten als fehlend behandelt. Wenn die Veränderung zur Baseline analysiert worden ist, wurden nur Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Wert nach der Baseline eingeschlossen. Unter Verwendung der GEE-Methode, wurden fehlende Daten nicht ersetzt, alle verfügbaren Daten wurden verwendet und die Modellparameter schätzen diese Daten zeitgleich mittels der anderen aufgezeichneten, beobachteten Daten.</p> <p>Die Baseline wurde definiert als die letzte Messung vor oder an dem Tag des Beginns der Behandlung mit Vestronidase alfa. Für uGAG war die Baseline definiert als der Durchschnittswert aller Messungen vor Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa (exklusive Screening).</p> <p><b>Primäre Zielkriterien</b></p> <p>Die mittlere prozentuale Veränderung des Levels an GAG Dermatansulfat (DS) im Urin vor (Baseline) und nach der 24-wöchigen Behandlung mit Vestronidase alfa wurde mittels GEE-Modell berechnet (kategoriale Variable).</p> <p>Folgende Veränderungen der jeweiligen Behandlungsgruppen (24-wöchige Behandlung mit Vestronidase alfa) wurden gebündelt:</p> <p>Patienten der Gruppe A: Veränderung von Behandlungswoche 0 zu Behandlungswoche 24</p> <p>Patienten der Gruppe B: Veränderung von Behandlungswoche 8 zu Behandlungswoche 32</p> <p>Patienten der Gruppe C: Veränderung von Behandlungswoche 16 zu Behandlungswoche 40</p> <p>Patienten der Gruppe D: Veränderung von Behandlungswoche 24 zu Behandlungswoche 48</p> <p><u>Responder Analyse</u></p> <p>Verschiedene klinische Studien zu anderen MPS-Erkrankungen haben gezeigt, dass eine Reduktion des uGAG-Levels um mehr als 50 % eher einen klinischen Nutzen voraussagt als eine Reduktion um weniger als 50 %.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Insbesondere in den Phase-3-Studien der MPS I, MPS II und MPS VI konnten uGAG um über 50 % reduziert werden, was mit einem klinischen Nutzen in Zusammenhang stand. Auch nicht-klinische Studien konnten bestätigen, dass eine Reduktion an uGAGs von über 50 % einen größeren Nutzen in der Reduktion der Pathologie im Gewebe zeigte.</p> <p>Der Anteil an Patienten, die eine Reduktion von <math>\geq 50</math> % an uGAGs innerhalb der ersten 24-Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa zeigten, wurde zusammen mit dem Agresti-Coull Kondidenzintervall von <math>\geq 95</math> % berechnet</p> <p><u>Parallelgruppenanalyse</u></p> <p>Die Behandlung mit Vestronidase alfa wurde zudem mit der Placebo-Behandlung wie folgt verglichen:</p> <p>Die mittlere prozentuale uGAG-Reduktion während der Vestronidase alfa-Behandlung wurde mit der uGAG-Reduktion der Placebo-Behandlung zu Woche 8, 16 und 24 mittels dem GEE-Modell verglichen (Wert in Woche 0 ist die kovariante Komponente; Behandlung, Studienwoche und Behandlung zur Studienwoche sind fixe Komponenten). Der uGAG-Wert in Woche 0 wurde definiert als der Durchschnitt der Werte, die während der Randomisierung gemessen wurden (vor der ersten Behandlung).</p> <p>Um die statistische Power zu maximieren, wurden die Daten gepoolt und wie folgt statistische gegeneinander getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 8: Behandlung mit Vestronidase alfa der Gruppen A (Woche 0 bis Woche 8), B (Woche 9 bis Woche 16), C (Woche 17 bis Woche 24) und D (Woche 25 bis Woche 32) gegen Behandlung mit Placebo der Gruppen B, C und D (jeweils Woche 0 bis Woche 8)</li> <li>• Woche 16: Behandlung mit Vestronidase alfa der Gruppen A (Woche 0 bis Woche 16), B (Woche 9 bis Woche 24), C (Woche 17 bis Woche 32) und D (Woche 25 bis Woche 40) gegen Behandlung mit Placebo der Gruppen C und D (jeweils Woche 0 bis Woche 16)</li> <li>• Woche 24: Behandlung mit Vestronidase alfa der Gruppen A (Woche 0 bis Woche 24), B (Woche 9 bis Woche 32), C (Woche 17 bis Woche 40) und D (Woche 25 bis Woche 48) gegen Behandlung mit Placebo der Gruppe D (Woche 0 bis Woche 24)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <p>Die Messung der sekundären Endpunkte fand alle 8 Wochen statt (von Woche 0 bis Woche 48).</p> <p><u>Multidimensionale klinische Symptomatik (MDRI):</u></p> <p>Der kombinierte Endpunkt schließt folgende Wirksamkeitsdomänen ein: 6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2 Fein- und Grobmotorik. Für jede Domäne wurde eine MID (<i>Minimally</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>important difference</i>) festgelegt (basierend auf Daten anderer ähnlicher Erkrankungen). Die Änderung über der Zeit (Baseline bis 24 Behandlungswoche mit Vestronidase alfa) wurde für jede Domäne bestimmt. Eine Verbesserung oder Verschlechterung bezogen auf die MID wurde mit +1 oder -1 bewertet. Eine Veränderung, die weniger als dem MID entsprach wurde mit 0 bewertet. Um einen Patientenspezifischen MDRI zu erhalten, wurden diese Ergebnisse (+1, 0, -1) für alle Domänen zusammengefasst. Wenn ein Patient, einen Test (eine ganze Domäne) nicht durchführen konnte, wurde dieser in der Domäne mit 0 bewertet. Da es sich um eine progressive Erkrankung handelt, wurden als <i>post-hoc</i> Analyse Patienten, die einen Test nicht durchführen konnten, in der Domäne mit -1 bewertet. Über observierte und imputierte Daten wurde über zwei verschiedene Wege die MRDI berechnet:</p> <p>Observierte Werte: Wenn Daten der Behandlungswoche 24 (mit Vestronidase alfa) fehlen sollten, wurde die Domäne mit 0 bewertet.</p> <p>Imputierte Daten: Wenn Daten der Behandlungswoche 24 (mit Vestronidase alfa) für einen Patienten fehlen sollte, wurden Daten der Behandlungswoche 32 verwendet. Wenn ebenfalls Daten der Woche 32 fehlen sollten, wurde die Daten von Behandlungswoche 16 zur Kalkulation verwendet.</p> <p>Zudem wurde <i>post hoc</i> zusätzlich zum t-Test das GEE-Modell verwendet sowie die Domäne Fatigue mit eingeschlossen.</p> <p><u>Andere Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>Für die weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde die Veränderung ab Studienbeginn mit der GEE-Methode berechnet. Die Baseline und die nachfolgenden Behandlungszeiträume sind kategoriale Variablen. Es wurde angenommen, dass die Kovarianzstruktur innerhalb der Patienten austauschbar ist. Wenn das GEE-Modell nicht angewendet werden konnte (aufgrund von limitierenden Stichprobengrößen), wurden die Daten deskriptiv dargestellt.</p> <p><u>Sicherheit:</u></p> <p>Für die Sicherheitsanalyse wurden die auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) und schweren UEs (SUEs) pro Behandlungsgruppe sowie Vestronidase alfa Behandlung und Placebobehandlung bis zum Studienende (Woche 48) zusammengefasst und gelistet, sowie deren Häufigkeit. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die Vestronidase alfa oder Placebo zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie erhalten haben. Alle UEs wurden mittels MedDRA (Version 19.0) kodiert. UEs wurden pro Behandlungsgruppe mit den entsprechenden SOCs (<i>System Organ Class</i>), der bevorzugten Begriffe (<i>Preferred Term</i>, PT), Bezug zum Prüfmedikament, und deren Schwere zusammengefasst. Die Patienten, die ein SAE hatten, wurden einzeln aufgelistet.</p> <p>Daten bezüglich der Antikörper wurden im Verlauf der Studie als Tabellen dargestellt. Die Anzahl der Patienten, die einen positiven Antikörper-Wert aufzeigten, bei denen der Titer um mehr als das Vierfache bezogen auf die Baseline erhöht war,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		sowie der Zeitpunkt des Beginns der positiven Antikörperantwort wurden dargestellt. Zudem wurden Informationen zu neutralisierenden Antikörpers gesammelt und dargestellt. Bei Patienten, die einen positiven Antikörperwert und/oder eine IAR auswiesen, wurden zusätzliche Laborwerte analysiert (z.B. Antikörper, Komplement).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine weiteren Analysen wurden durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
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	Die 12 Studienpatienten wurden auf vier verschiedene Gruppe randomisiert. <u>In Gruppe A wurden 3 Patienten randomisiert:</u> 48-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen <u>In Gruppe B wurden 3 Patienten randomisiert:</u> 8-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 40-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen <u>In Gruppe C wurden 3 Patienten randomisiert:</u> 16-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 32-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen <u>In Gruppe D wurden 3 Patienten randomisiert:</u> 24-wöchige Behandlung mit Placebo i.v. alle 2 Wochen und anschließende 24-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen Alle 12 eingeschlossenen Patienten haben die geplante Behandlung erhalten. Alle 12 eingeschlossenen Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (uGAG-Reduktion) berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	12 Patienten wurden randomisiert, alle haben die Studie beendet. Es wurden somit keine Patienten nach der Randomisierung ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die 12 Patienten wurden über einem Zeitraum von ungefähr 6 Monaten in die Studie aufgenommen (erste Aufnahme 02.12.2014, letzte Aufnahme 26.05.2015). Die gesamte Studie lief zwischen dem 02.12.2014 (erste Aufnahme eines Patienten) und dem 04.05.2016 (letzte Visite des letzten Patienten). Der Studienbericht wurde am 09.01.2017 finalisiert.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Teilnehmer der Studie hatten die Möglichkeit an einer nachfolgenden offenen Studie UX003-CL202 teilzunehmen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX003-CL203

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerierbarkeit von 4 mg/kg Vestronidase alfa, verabreicht alle zwei Wochen zur Behandlung von Patienten im Alter von bis zu 5 Jahren, die an MPS VII leiden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Laufende, offene, einarmige, multizentrische Phase-2-Studie, die in zwei Studienphasen eingeteilt war: eine 48-wöchige Behandlungsphase und eine Fortsetzungsphase mit einer Dauer von bis zu 190 Wochen. Die Dosierung und Applikation war in beiden Phasen gleich: Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa, intravenöse (i.v.) Gabe alle zwei Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Original-Studienprotokoll ist auf dem 09.01.2015 datiert. Im Hinblick auf den Stichtag des vorliegenden Studienberichts wurde der ursprüngliche Prüfplan zweimal nach Studienbeginn geändert. Die Änderungen des Prüfplans sind in Abschnitt 8.8 des Studienberichts ausführlich dargestellt. Ausgewählte Änderungen der Einschluss-/Ausschlusskriterien, Dosierung und Studienendpunkte sind nachstehend dargestellt. <b>Relevante Änderungen zu Amendment 1 – Nach Studienbeginn (05.10.2015):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Größe der Studie bezüglich der Patienten wurde geändert. Die Studie wurde von 7 zu ca. 15 Patienten, die in die Studie aufgenommen werden, geändert, einschließlich 5 Säuglinge mit Hydrops fetalis. <i>Rationale: Eine Vergrößerung der Studienprobengröße ermöglicht eine robustere Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit.</i></li> <li>Es wurden mehrere Aktualisierungen vorgenommen, um das Prüfverfahren zu präzisieren oder zu ergänzen. In Anbetracht des Alters der Studienpatienten, der Anzahl der durchgeführten Bewertungen und der maximalen zulässigen Blutmenge, die sich auf die Richtlinien für das Blutvolumen für Patienten bezieht, waren Bewertungen für einzelne</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten nicht erforderlich. Folgende Verfahren, die verändert wurden, sind dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GAG gemessen um Urin und Blut: NRE als die primäre Messmethode für GAGs im Urin und Blut wurden aus dem Protokoll entfernt. <i>Rationale: Mehrere Assays für die Messung der pathologisch akkumulierten GAGs stehen zur Verfügung.</i></li> <li>• Funktionale Entwicklung: Der Bayley-III-Test (<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development®- Third Edition</i>) wurde nicht bewertet, wenn der Patient den höchsten Wert des Instruments aufwies (gemäß der Rohdaten) oder wenn basierend auf den Angaben des Prüfarztes eine valide und zuverlässige Durchführung des Tests am spezifischen Messtag nicht möglich ist. <i>Rationale: Im Protokoll wurde zunächst angegeben, dass der Bayley-III-Test nicht bewertet werden sollte, wenn der Patient den höchsten Wert des Tests, äquivalent zum Alter, aufwies. Die Änderung der Verwendung des Rohwertes bietet hingegen einen einfacheren Schwellenwert. Des Weiteren bietet die Option, dass die Beurteilung des Tests nach Einschätzung des Prüfarztes nicht durchgeführt werden sollte, ein gewisses Maß an Flexibilität, wodurch unzuverlässige oder falsche Ergebnisse vermieden werden sollten.</i></li> <li>• Motorische Fähigkeiten: Um motorischen Fähigkeiten der Patienten zu bewerten, wurde die <i>Gross Motor Milestone Checklist</i> als tertiärer Endpunkt hinzugefügt. <i>Rationale: Die Checkliste wurde hinzugefügt, um die motorischen Fähigkeiten der Patienten zu bewerten.</i></li> <li>• Lungenfunktionstest: In der Fortsetzungsphase der Studie wurde der Pulsoxymetrie-Test (durchgeführt alle 12 Wochen) als Lungenfunktionstest hinzugefügt. <i>Rationale: Die kontinuierliche Begutachtung der Lungenfunktion bietet ein Maß für die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit.</i></li> <li>• Biochemische Marker für den Knochenumsatz: Um im Serum die Knochenbildung und -resorption zu messen, wurden zur Baseline (Woche 0) und 2 und anschließend alle 8 Wochen während der Behandlungsperiode (z.B. Woche 8-48) und alle 24 Wochen in der Fortsetzungsphase P1NP (Prokollagen Type 1 N-terminale Propeptide), CTX-1 (C-terminale Telopeptide des Typ 1 Kollagens), BALP (knochenspezifische alkaline Phosphatase) und Vitamin D gemessen. <i>Rationale: Anomalitäten des Skeletts sind Charakteristiken der MPS VII-Erkrankung. Die Messung von biochemischen Markern des Knochenumsatzes können potenziell Wirksamkeitseffekte der Vestronidase alfa Behandlung auf das Skelettgewebe zeigen.</i></li> <li>• Pharmakokinetik: Spezifische Zeitpunkte für die Erhebung der pharmakokinetischen Daten wurden zur Verfügung gestellt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitalparameter: Verfahren zur Messung der Vitalparameter wurden für pädiatrische Patienten näher erläutert.</li> <li>• Ein neuer Abschnitt wurde hinzugefügt, um den zuständigen Aufsichtsbehörden (einschließlich der Behörden in allen betroffenen Mitgliedsstaaten), den Ethikkommissionen, Studienärzten Anweisungen bezüglich der Meldepflichten für mutmaßliche unerwarteten schwerwiegenden Ereignisse (SUSAR, <i>Suspected unexpected serious adverse reaction</i>) nach lokalen Gesetzen und Vorschriften zu geben.</li> </ul> <p><b>Relevante Änderungen zu Amendment 2 – Nach Studienbeginn (07.04.2016):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde angepasst, dass die kommerzielle Verfügbarkeit von Vestronidase alfa kein Grund für die Beendigung der Studie darstellt. Darüber hinaus wurde das Ende der Studie als letzte Visite des letzten in der Studie bewerteten Patient definiert. Da die geplante Behandlungsdauer in dieser Studie bis zu 240 Wochen beträgt, ist das Ende der Studie als der 240-wöchige Visite des letzten Patienten definiert. Falls die Studie vom Sponsor vor Woche 240 beendet wird, sollten alle Patienten eine letzte Bewertung erhalten. Das Datum der letzten Visite des letzten Patienten ist als das Ende der Studie definiert. <i>Rationale: Diente zum Verständnis und um mit den aktuellen regulatorischen Richtlinien konform zu sein.</i></li> <li>• Mutationsanalysen wurden zu jedem Zeitpunkt der Studie erlaubt. <i>Rationale: Um weitere Informationen der MPS VII-Erkrankung hinsichtlich ihrer Manifestation, Schwere und Progression zu erhalten, war das Ziel des Sponsors für alle Patienten die spezifische genetische Mutation zu kennen.</i></li> <li>• Abklärung über den Umgang von Rückenmarkskompressionen: <i>Rationale: Aufgrund von Krankheits-spezifischen Skelettanomalitäten, haben MPS VII-Patienten ein erhöhtes Risiko von Rückenmarkskompressionen. Enzymersatztherapien führen potenziell zu einer erhöhten Flexibilität der Gelenke, das wiederum das Risiko erhöht, dass Verletzungen des Rückenmarks auftreten können. Erläuterungen wurden gemacht, um Empfehlungen bezüglich der Überwachung und Behandlung von potenziellen Rückenmarkskompressionen zu geben.</i></li> <li>• GAG-Messungen im Serum während der Fortsetzungsphase wurden gestrichen. <i>Rationale: Klinische und nicht-klinische Studien konnten zeigen, dass uGAG ein direkter pathophysiologischer Marker der MPS VII-Erkrankung ist und einen Behandlungseffekt sowie klinischen Nutzen prognostizieren kann. Daher wird die Messung der GAGs im Urin als ausreichend angesehen. Da keine GAG-Messungen im Serum erforderlich sind, reduziert sich entsprechend die Anzahl der Blutentnahmen.</i></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde geändert, dass alle Studieneinträge 25 Jahre nach Beendigung der Studie oder entsprechend der Vorgaben des jeweiligen Landes aufbewahrt werden müssen. <i>Rationale: Zukünftige Veränderung der EU Richtlinie zu klinischen Studien.</i></li> <li>• Vitalparameter: Verfahren zur Messung der Vitalparameter wurden für pädiatrische Patienten näher erläutert.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte Diagnose von MPS VII, die mittels Leukozyten- oder Fibroblasten-Glucuronidase-Enzymassay oder mittels Gentests durchgeführt worden ist.</li> <li>• Probanden unter 5 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung.</li> <li>• Das Formblatt zur schriftlichen Einwilligungserklärung musste von einem gesetzlich ermächtigten Vertreter unterschrieben werden. Dies erfolgte, nachdem die Art der Studie erklärt wurde. Zusätzlich musste die schriftliche Einwilligung vor Beginn aller forschungsbezogenen Verfahren erfolgen.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probanden, die sich einer erfolgreichen Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation unterzogen hatten oder die jeglichen nachweisbaren Chimärismus mit Spenderzellen zeigten.</li> <li>• Vorhandensein oder eine Krankheitsgeschichte einer Überempfindlichkeit gegen Vestronidase alfa oder dessen weitere Bestandteile, durch die (aus der Sicht des Untersuchenden) der Proband einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse ausgesetzt gewesen wäre.</li> <li>• Verwendung anderer Prüfpräparate (Arzneimittel oder Geräte oder in Kombination) innerhalb von 30 Tagen vor Screening oder vor Fertigstellung der geplanten Studienbewertungen.</li> <li>• Ein derart schlechter gesundheitlicher Zustand des Patienten, dass nach Ansicht des Untersuchenden eine sofortige chirurgische Intervention oder andere Behandlungen hätten zugesichert werden müssen, die eine sichere Teilnahme an der Studie nicht erlaubt hätten.</li> <li>• Gleichzeitige Erkrankung, Zustand oder Laborauffälligkeiten, die nach Auffassung des Untersuchenden, den Probanden einem höheren Risiko ausgesetzt hätten, die Studie nicht zu beenden, oder die die Studienbeteiligung beeinträchtigt hätten oder zusätzliche Sicherheitsbedenken hätten entstehen lassen. Da Patienten mit einem Hydrops fetalis ein höheres Mortalitätsrisiko besitzen, sollte das Risiko vor dem ersten Lebensjahr zu versterben nicht als ausreichend erachtet werden, um den</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten von der Studie aus Compliance-Gründen auszuschließen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sponsor war Ultragenyx Pharmaceutical Inc., 60 Leveroni Court, Novato, CA, 94949</li> <li>• Es sind insgesamt 5 Studienzentren an der Studie beteiligt. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (10.02.2017) wurden Studienpatienten in den folgenden Zentren in den USA behandelt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- New York: New York University of Medicine, New York, NY</li> <li>- Utah: University of Utah, UT</li> </ul> </li> <li>• Weitere Studienzentren in den USA, Spanien, Portugal (noch keine Patienten): <ul style="list-style-type: none"> <li>- USA Children's National Medical Center, Washington, DS</li> <li>- Spanien: Hospital Virgen del Rocío, Sevilla</li> <li>- Portugal: Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto</li> </ul> </li> <li>• Verschiedene zentralisierte Labore und spezialisierte Einrichtungen waren für das Testen der klinischen Proben zuständig.</li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die UX003-CL203 Studie ist eine offene, einarmige Studie, die in zwei Phasen eingeteilt ist: Der Behandlungs- und Fortsetzungsphase.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> 48-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen.</p> <p><u>Fortsetzungsphase:</u> Im Anschluss an die Behandlungsphase sind die Patienten in die Fortsetzungsphase übergegangen, die eine Dauer von bis zu 190 Wochen hatte. In dieser Phase erhielten die Patienten weiterhin 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen.</p> <p>Vestronidase alfa wurde mit Kochsalzlösung verdünnt (entsprechend des Körpergewichts) und über 4 Stunden dem Patienten i.v. verabreicht. Um Infusions-assoziierte Reaktionen zu minimieren, wurde Vestronidase alfa mit Hilfe eines Infusionsgeschwindigkeits-Schemas i.v. zugefügt. Zunächst wurde das Arzneimittel langsam appliziert und dann im Verlauf graduell erhöht, insofern der Patient das Arzneimittel vertragen hat, bis die maximale Infusionsgeschwindigkeit erreicht wurde. Zudem wurden die Patienten vor der Infusion vorbehandelt (z.B. mit Antihistaminika), um Infusionsassoziierte Reaktionen zu verringern.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p><b>Primärere Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>uGAG-Reduktion:</u> Als primärer Endpunkt wurde die mittlere prozentuale Änderung der GAG-Ausscheidung Dermatansulfat (DS) im Urin gewählt und mittels Flüssigkeitschromatographie („Liquid chromatography“ –</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>LC) und Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) detektiert und zur Kreatinkonzentration im Urin normalisiert. Die durchschnittliche prozentuale Veränderung bezogen auf die Baseline wurde berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sicherheit und Verträglichkeit:</b> Die Sicherheitsparameter schließen das Erfassen von unerwünschten Ereignissen (UEs) schwerwiegenden AEs (SAE) ein sowie ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter, Serumanalysen und hämatologische Analysen, Analyse des Urins, Begleitmedikation und weitere Routineverfahren. Zudem wurde die Immunogenität untersucht. Dazu wurden Serumproben auf IgG-Antikörper, die gegen Vestronidase alfa gerichtet sind, getestet. Für Patienten mit positiven Ergebnissen und/oder einer Infusions-assoziierten Reaktion (IAR), wurden weitere Laborbewertungen durchgeführt. Um eine Immunantwort nach einer IAR zu charakterisieren, wurden Komplementkomponenten analysiert. Für Patienten mit einer IAR, die potentiell eine komplement-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion (anaphylaktoid) darstellt, wurden Blutproben vor und nach der Infusion für die Messung der Level von C3, C4 und CH50 entnommen.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wachstum:</b> Um eine Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit zu messen, wurden während der Studie anthropometrische Messungen (Körpergröße, Kopfumfang, Gewicht) alle 12 Wochen vorgenommen. Wenn Daten vorhanden, wurde die Wachstumsgeschwindigkeit mit der vor der Behandlung verglichen.</li> <li>• <b>Hepatosplenomegalie:</b> Das Volumen der Leber und Milz wurden mittels Ultraschall bestimmt und mit Normalwerten für das entsprechende Alter und Geschlecht, wenn vorhanden, verglichen. Wenn das Volumen nicht mittels Ultraschall gemessen werden konnte, wurde eine qualitative Abschätzung der Leber und Milz durch eine ärztliche Untersuchung vorgenommen. Die behandlungsbedingte prozentuale Reduktion bezogen auf die Baseline wurde bestimmt.</li> </ul> <p><b>Andere Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zusätzliche Messungen der GAGs:</b> Zusätzlich zu DS wurden Chondroitinsulfat (CS) und Heparansulfat (HS) im Urin mit Hilfe der LC-MS/MS Methode analysiert. Des Weiteren wurde die Methode der NRE („Non-reducing ends“ – nicht reduzierende Enden) angewendet, um die Konzentration an CS/DS und HS zu analysieren. Zusätzlich zu den GAG-Konzentrationen im Urin, wurden die Konzentration im Serum bestimmt. Die behandlungsbedingte Reduktion bezogen auf die Baseline wurde berechnet.</li> <li>• <b>CGI („Clincial global impression“ - Klinischer Gesamteindruck):</b> Der CGI Fragebogen wurde verwendet, um die allgemeine Funktionsfähigkeit der Patienten vor und nach Beginn der Behandlung zu analysieren. Der CGI</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde um MPS VII spezifische Punkte erweitert. Der behandelnde Arzt beurteilt auf einer 7-Punkteskala ( -3 starke Verschlechterung, +3 signifikante Verbesserung) die allgemeine Veränderung des Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Funktionelle Entwicklung:</u> Um die motorische Fähigkeiten (Grob- und Feinmotorik), sowie sprachliche (rezeptiv und expressiv) und kognitive Entwicklung bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 1 bis 42 Monaten zu messen, wurde der „Bayley-Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition“ - Bayley-III-Test – angewendet. Dieser umfasst eine Reihe von spielerischen Aufgaben, die im Schnitt 45 – 60 Minuten andauern. Um die Ergebnisse mit gleichaltrigen Kindern zu vergleichen, wurde die erreichte Punktzahl auf eine skalierte Punktzahl und eine Punktzahl, die sich auf eine Perzentile bezieht, umgewandelt. Sofern ein Patient nicht die höchste Punktzahl im Bayley-III-Tests erreichte, wurde der Test während der gesamten Studie fortgesetzt, um den Fortschritt zu dokumentieren. Wenn der Test gemäß des Prüfarzts nicht valide und/oder nicht zuverlässig durchgeführt werden konnte, konnte der Test weggelassen werden.</li> <li>• <u>Motorische Fähigkeiten:</u> Die „Gross Motor Milestone“ Checkliste wurde verwendet, um grobmotorische Fähigkeiten zu untersuchen. Behandlungsbedingte Veränderungen bezogen auf die Baseline wurden bestimmt.</li> <li>• <u>Ventrikuläre Muskelmasse und Funktion:</u> Die ventrikuläre Muskelmasse und Funktion wurde mittels eines Echokardiogramms (ECHO) bestimmt. Die Muskelmasse wurde als z-Score relativ zu einer normalen ventrikulären Muskelmasse dargestellt. Die behandlungsbedingten Veränderungen der ECHO Parameter wurden bezogen auf die Baseline bestimmt.</li> <li>• <u>Respiratorische Funktion:</u> In sehr jungen Patienten kann eine genaue Bewertung, wie bei einer Spirometrie, nicht durchgeführt werden. Daher wurde bei dieser Patientengruppe die Lungenfunktion unter Verwendung der Pulsoxymetrie untersucht. Dabei wurde die Sauerstoffsättigung im Ruhezustand analysiert und die behandlungsbedingte Veränderung bezogen zur Baseline bestimmt.</li> <li>• <u>Biochemische Marker zur Bestimmung des Knochenumsatzes:</u> Für die Bestimmung des Knochenumsatzes wurden die biochemischen Marker Prokollagen Typ 1 N-Propeptid (PINP), Kollagen Typ 1 Telopeptid (CTX-1), die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BALP) und Vitamin D, gemessen. Die behandlungsbedingte Veränderung bezogen auf die Baseline wurde bestimmt.</li> <li>• <u>Pharmakokinetik:</u> Messungen der Konzentration an Vestronidase alfa im Serum wurden analysiert. Dafür wurden Serumproben vor der Infusion, 60 min nach Beginn der Infusion, am Ende der Infusion sowie 30-120 Minuten sowie 4-6 Stunden nach Ende der Infusion gesammelt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Folgende Zielkriterien, wurden nach Studienbeginn geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GAG gemessen im Urin und Blut: NRE als die primäre Messmethode für GAGs im Urin und Blut wurden aus dem Protokoll entfernt (Amendment 1).</li> <li>• Funktionale Entwicklung: Der Bayley-III-Test (<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development®- Third Edition</i>) wurde nicht bewertet, wenn der Patient den höchsten Wert des Instruments aufwies (gemäß der Rohdaten) oder wenn basierend auf den Angaben des Prüfarztes eine valide und zuverlässige Durchführung des Tests am spezifischen Messtag nicht möglich ist (Amendment 1).</li> <li>• Um die motorischen Fähigkeiten der Patienten zu bewerten, wurde die <i>Gross Motor Milestone Checklist</i> als tertiärer Endpunkt hinzugefügt (Amendment 1).</li> <li>• In der Fortsetzungsphase der Studie wurde der Pulsoxymetrie-Test (durchgeführt alle 12 Wochen) und dem Lungenfunktionstest hinzugefügt (Amendment 1)</li> <li>• Um im Serum die Knochenbildung und -resorption zu messen, wurden zur Baseline (Woche 0) und 2 und anschließend alle 8 Wochen während der Behandlungsphase (z.B. Woche 8-48) und alle 24 Wochen in der Fortsetzungsphase P1NP (Prokollagen Type 1 N-terminale Propeptide), CTX-1 (C-terminale Telopeptide des Typ 1 Kollagens), BALP (knochenspezifische alkaline Phosphatase) und Vitamin D gemessen (Amendment 1).</li> <li>• GAG-Messungen im Serum während der Fortsetzungsphase wurden nicht durchgeführt, um die Anzahl der Blutentnahmen zu reduzieren. Die Messung der GAGs im Urin bleibt weiterhin bestehen (Amendment 2).</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde geplant, dass ca. 15 Patienten, die eine bestätigte Diagnose an MPS VII aufwiesen, eingeschlossen werden, von denen fünf Patienten einen Hydrops fetalis aufweisen. Aufgrund der äußerst geringen Prävalenz der MPS VII-Erkrankung, basierte die Fallzahl primär auf der Fähigkeit, geeignete Studienpatienten zu finden</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalysen konnte zu jedem Zeitpunkt nach im Ermessen des Sponsors während der Studie durchgeführt werden. Es gab keine Entblindung während der Studie, da es sich um eine offene Studie handelt. Im Protokoll oder SAP wurden keine formellen Richtlinien für eine frühere Beendigung der Studie festgelegt.</p> <p>Es wurde eine Interimsanalyse mit dem Stichtag vom 08.06.16, die insgesamt vier Patienten einschloss, durchgeführt. Das Datum des finalen Reports ist der 10.02.2017.</p> <p>Eine weitere Interimsanalyse, die ein Update der Wirksamkeit und Sicherheit von Vestronidase enthält, betrachtete weitere 4 Patienten, sodass für das Update der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse insgesamt 8 Patienten analysiert wurden (11, 12). Der Stichtag für die Wirksamkeitsanalyse war der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		13.07.17, der für die Sicherheitsanalyse war am 28.02.2017. Um für das Sicherheitsupdate neuere Daten zur Verfügung zu stellen, wurden therapiebedingte UEs bis zum 23.05.2017 dokumentiert.  Beide Updates waren Teil der Antwort für den Tag 120 EMA MAA Prozess und wurden am 17.12.2017 finalisiert. Ein Finaler Bericht liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor und ist für das erste Quartal 2019 geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Randomisierung, daher nicht relevant.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Randomisierung, daher nicht relevant.
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	Keine Randomisierung, daher nicht relevant.
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?	Keine Randomisierung, daher nicht relevant.
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?	Keine Verblindung, daher nicht relevant.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Verblindung, daher nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Populationen, die zur Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit genommen wurde, umfassen jeweils alle 8 eingeschlossenen Patienten.  Die statistischen Daten wurden zusammenfassend deskriptiv dargestellt. Für kontinuierliche Variablen wurde der Mittelwert, die Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum-Werte angegeben. Kategoriale Variablen wurden

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit der Anzahl und dem prozentualen Anteil der Patienten der entsprechenden Gruppe beschrieben.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, wurden fehlende Daten als fehlend behandelt. Wenn die Veränderung zur Baseline analysiert worden ist, wurden nur Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Wert nach der Baseline eingeschlossen.</p> <p>Die Baseline wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uGAG: Die Baseline ist definiert als durchschnittlicher Wert aller Messungen während der Studie vor oder zum Zeitpunkt der ersten Gabe von Vestronidase alfa. Für den Patienten, der Vestronidase alfa zuvor durch einen eIND erhalten hat, ist die Baseline definiert als der durchschnittliche Wert aller Messungen vor dem Beginn der Vestronidase alfa Behandlung.</li> <li>• Die Baseline des Endpunkts Wachstum ist definiert als die letzte Messung vor oder zum Zeitpunkt der ersten Gabe von Vestronidase alfa. Für den Patienten, der Vestronidase alfa zuvor durch einen eIND erhalten hat, ist die Baseline definiert als die letzte Messung vor der initialen Behandlung mit Vestronidase alfa.</li> <li>• Sofern nicht anders angegeben, wurde der Baseline-Wert für die anderen Endpunkte als die letzte nicht-verpasste Messung vor oder zum Zeitpunkt der initialen Behandlung mit Vestronidase alfa angesehen.</li> </ul> <p><b>Primäre Zielkriterien</b></p> <p>Die durchgeführten statistischen Tests für den Endpunkt uGAG waren zweiseitig mit einem Signifikanzlevel von <math>\alpha=0,05</math>. Die p-Werte wurden als nominale p-Werte dargestellt.</p> <p>Für den Endpunkt wurden die Veränderungen seit Studienbeginn mit der Methode einer verallgemeinerten Schätzgleichung (<i>Generalized estimating equation, GEE</i>) berechnet. Diese Methode eignet sich besonders für die Analyse von Daten mit wiederholten Messungen und berücksichtigt in der vorliegenden Studie die Ergebnisse aller Messzeitpunkte. Weiter wird in dem Modell angenommen, dass die Beobachtungen innerhalb eines Patienten austauschbar sind.</p> <p>Die absolute und prozentuale Änderung der Baseline, die Änderung über den normalen Wert der uGAG-Ausscheidung und die Identifikation der uGAG-Responder (definiert als Patienten mit einer Verringerung an uGAG von über <math>\geq 50</math> % bezogen auf die Baseline) werden pro Patient dargestellt. Für die Patienten, die eine eIND (<i>Emergency IND</i>) erhalten haben, die prozentuale Änderung der initialen Baseline wurde kalkuliert.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Wachstumsgeschwindigkeit</u></p> <p>Die Wachstumsgeschwindigkeit der Stehgröße wurde durch einen modellbasierten Ansatz bewertet. Ein lineares Regressionsmodell wurde für jeden Patienten für ausgewählte Daten vor und nachher der Behandlung erstellt.</p> <p><b>Sicherheit:</b></p> <p>Für die Sicherheitsanalyse wurden die auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) und schweren UEs (SUEs) bis zum Studienende (Woche 48) sowie deren Häufigkeit zusammengefasst und gelistet. In die Analyse wurden alle 8 Patienten eingeschlossen. Alle UEs wurden mittels MedDRA (Version 19.0) kodiert. UEs wurden pro Behandlungsgruppe mit den entsprechenden SOCs (<i>System Organ Class</i>) und deren Schwere zusammengefasst. Die Patienten, die einen SAE hatten, wurden einzeln aufgelistet. Zudem wurden auftretende IARs in 4 verschiedene Typen eingeteilt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine Subgruppenanalyse wurde hinsichtlich der eIND (Emergency IND) gemacht. Die Ergebnisse der Endpunkte wurden separat für Patienten, die unter einer eIND (1 Patient) die Behandlung mit Vestronidase alfa bekommen haben oder Patienten, die die Behandlung nur als Teil der UX003-CL203-Studie erhalten haben, ausgewertet. Die Endpunkte uGAG und die Wachstumsgeschwindigkeit wurden für beide Gruppen zusammenfassend dargestellt, da Daten bezüglich dieser Endpunkte vor der initialen Behandlung von Vestronidase alfa zur Verfügung standen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
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	<p>a) <u>Anzahl aller randomisierten Patienten</u> Keine Randomisierung, nicht relevant</p> <p>b) <u>Anzahl der Patienten, die tatsächlich die Behandlung erhalten haben:</u> 8 Patienten</p> <p>c) <u>Anzahl der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden:</u> Sicherheitsanalyse 4 Patienten (Interimsanalyse Stichtag 08.06.2016) Wirksamkeitsanalyse 8 Patienten (Interimsanalyse Stichtag 13.07.2017)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von abhängigen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden bisher keine Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Ein Patient, der Vestronidase alfa zuvor durch eine eIND erhalten hatte, beendete seine letzte Studienvisiten innerhalb der UX003-CL203-Studie in der Studienwoche 42 (06.09.2106). Dieser Patient wurde zur IND 132431 transferiert, die durch einen neuen klinischen Prüfer gesponsert wurde.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Bei der UX003-CL203 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Die Studie begann am 02.12.2014 (erste Aufnahme eines Patienten).</p> <p>Es wurde zunächst eine Interimsanalyse mit dem Stichtag vom 08.06.2016 durchgeführt, in der insgesamt 4 Patienten gescreent wurden, die zudem die Einschlusskriterien erfüllt und mindestens die Studienwoche 12 abgeschlossen haben (erste Aufnahme 21.07.2015). Drei Patienten vollendeten die Studienwoche 24, ein Patient Studienwoche 12. Zusätzlich zu den vier Patienten waren zum Zeitpunkt des Stichtages der Interimsanalyse bereits zwei Patienten in die Studie eingeschlossen, haben jedoch noch nicht die Studienwoche 12 abgeschlossen. Einer der zwei Patienten hatte bereits die erste Dosierung von Vestronidase alfa bekommen (07.06.2016). Es wurde keine SUE dokumentiert. Der andere Patient hatte noch keine Behandlung mit Vestronidase alfa erhalten. Der Studienbericht dieser Interimsanalyse wurde am 10.02.2017 finalisiert.</p> <p>Eine weitere Interimsanalyse, die ein Update der Wirksamkeit und Sicherheit von Vestronidase alfa enthält, betrachtete weitere 4 Patienten, sodass für das Update der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse insgesamt 8 Patienten analysiert wurden (11, 12). Der Stichtag für die Wirksamkeitsanalyse war der 13.07.17, der für die Sicherheitsanalyse war am 28.02.2017. Um für das Sicherheitsupdate neuere Daten zur Verfügung zu stellen, wurden therapiebedingte UEs bis zum 23.05.2017 dokumentiert. Beide Updates waren Teil der Antwort für den Tag 120 EMA MAA Prozess und wurden am 17.12.2017 finalisiert.</p> <p>Der finale Bericht der Studie UX003-CL203 ist für das erste Quartal 2019 geplant.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung läuft die Studie noch. Der finale Bericht wird im ersten Quartal 2019 erwartet.
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX003-CL201

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Dosierung von 1, 2 und 4 mg/kg Vestronidase alfa, verabreicht alle zwei Wochen zur Behandlung von Patienten im Alter von 5 Jahren bis 30 Jahren, die an MPS VII leiden.
Methoden		
3	Studiendesign	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene, multizentrische, einarmige, Phase 1/2 Studie, die aus zwei Studienteilen besteht:</p> <p>Der erste Studienteil besteht aus der initialen Behandlungsphase, der Dosisfindungsphase und der Fortsetzungsphase:</p> <p>Initiale Behandlungsphase: 2 mg/kg Vestronidase alfa, intravenös (i.v.) alle 2 Wochen für 12 Wochen (diese entspricht einer Behandlungsdauer von 14 Wochen, da der Effekt von Vestronidase alfa zwei Wochen lang anhält)</p> <p>Dosisfindungsphase (insgesamt 24 Wochen, Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen, 3 Dosierungen): 1 mg/kg Vestronidase alfa, anschließend 4 mg/kg Vestronidase alfa und anschließend 2 mg/kg Vestronidase alfa für jeweils 8 Wochen</p> <p>Fortsetzungsphase: 2 mg/kg Vestronidase alfa, i.v. alle 2 Wochen für bis zu 36 Wochen</p> <p>Der zweite Studienteil knüpft an den ersten Studienteil an, der aus einer Langzeit-Extensionsphase besteht, in der Patienten 4 mg/kg Vestronidase alfa alle 2 Wochen i.v. für bis zu 168 Wochen verabreicht bekommen haben.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Original-Studienprotokoll ist auf den 02.05.2013 datiert. Im Hinblick auf den Stichtag des vorliegenden Studienberichts wurde der ursprüngliche Prüfplan zweimal nach Studienbeginn geändert. Die Änderungen des Prüfplans sind in Abschnitt 8.9 des Studienberichts ausführlich dargestellt. Ausgewählte Änderungen der Einschluss-/Ausschlusskriterien, Dosierung und Studienendpunkte sind nachstehend dargestellt.</p> <p>Relevante Änderungen zu Amendment 1 – Nach Studienbeginn (22.11.2013):</p> <p>Die Anzahl der Studienzentren wurde von einem in UK zu ca. 6 weltweiten Studienzentren erweitert.</p> <p>Rationale: Option weitere Studienzentren hinzuzufügen.</p> <p>Wenn kein MRI zur Verfügung steht, kann die Leber und/Milz mit einem abdominalen Ultraschall evaluiert werden.</p> <p>Rationale: Dies ermöglicht dem Studienarzt eine weitere Evaluierungsmethode zu nutzen, wenn MRI nicht zur Verfügung stand.</p> <p>Einschlusskriterium uGAG: Erläuterung des referenzierten Normalbereichs.</p> <p>Rationale: Der Normalbereich des uGAGs wurde als der altersspezifische Durchschnitt erläutert.</p> <p>6MWT: Es wurde geändert, sodass ein Rollator als Gehhilfe verwendet werden konnte.</p> <p>Rationale: Rollator, jedoch nicht Rollstühle, waren akzeptabel für die Evaluierung des 6MWT.</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Körpergröße: Es wurde geändert, dass die stehende Körpergröße auch aus der Messung der Länge der Ulna erhoben werden konnte.</p> <p>Rationale: Dies ist relevant für die Patienten, für die es nicht möglich war zu stehen.</p> <p>BOT-2: Die Anzahl der zu untersuchenden Domänen wurde auf vier reduziert. Folgende Domänen wurden entfernt: feinmotorische Integration, bilaterale Koordination, Koordination und Kraft der oberen Extremitäten).</p> <p>Rationale: Die Anzahl der Unterdomänen wurde limitiert, um die Belastung der untersuchenden Patienten zu reduzieren und um nur Fähigkeiten der Patienten zu evaluieren, für die sie die entsprechenden Messungen durchführen können.</p> <p>Bei Patienten, bei denen ein unerwartetes, schweres unerwünschtes Ereignis stattgefunden hat, das in Verbindung mit dem Arzneimittel steht, sollte zunächst beurteilt werden, ob die Patienten die Studie fortsetzen sollten und dass Patienten, bei denen eine nicht akzeptable Toxizität auftrat von der Studie ausgeschlossen werden sollten. Außerdem wurde geändert, dass allgemeine unerwartete Ereignisse, die in Verbindung mit der MPS VII-Erkrankung standen und die sich nicht in der Anzahl und der Schwere veränderten, nicht zur Toxizität gezählt wurden.</p> <p>Rationale: Klärung der Definition einer nicht akzeptablen Toxizität bei unerwünschten Ereignissen, die nicht zu allergischen Hypersensitivitätsreaktionen führen. Definition der Ereignisse, die in Verbindung mit der MPS-Erkrankung standen, die sich nicht in der Anzahl und Schwere veränderten, werden nicht als toxisch definiert.</p> <p>Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich Anaphylaxis und andere Reaktionen, sind Risiken der Enzyersatztherapie, einschließlich der Enzyersatztherapie mit Vestronidase alfa. Für Hypersensitivitätsreaktionen, die eine nicht akzeptierte Toxizität darstellen, musste das Ereignis wiederholt auftreten oder in dem Maße schwerwiegend sein, dass bei dem Patienten keine sichere Infusion durchzuführen ist, auch nicht mit einer Prämedikation, einer Änderung der Infusionsrate und unterstützenden Betreuung.</p> <p>Rationale: Basierend auf anderen Enzyersatztherapien in Patienten mit MPS (MPS I, MPS II, MPS IV) sowie Enzyersatztherapien in relevanten MPS VII-Tiermodellen, ist davon auszugehen, dass Infusionen mit Vestronidase alfa sicher und gut tolerierbar sind.</p> <p>Schwangerschaftstest: Erläuterungen wurden gegeben, die die akzeptablen Formen der Kontrazeption beschreiben sowie den Zeitraum nach der letzten Dosierung des zu untersuchenden Arzneimittels angeben, in dem der Patienten diese Formen der Kontrazeption fortsetzen soll.</p> <p>Rationale: Dies war eine Anforderung der MHRA.</p> <p>Ursächlicher Zusammenhang der Kategorien zwischen unerwünschten Ereignissen und Arzneimittel: „wahrscheinlich nicht zusammengehörig“ und „definitiv zusammengehörig“.</p> <p>Zusätzlich wurden zwei Subkategorien hinzugefügt: „zusammengehörig (definitiv, wahrscheinlich,</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>möglicherweise) und „nicht zusammengehörig“ (definitiv nicht oder wahrscheinlich nicht).</p> <p>Rationale: Dieser Punkt wurde aktualisiert, damit er mit den industriellen Standards und dem Protokoll konsistent ist.</p> <p>Relevante Änderungen zu Amendment 2 – Nach Studienbeginn (01.12.2014):</p> <p>Abschnitte 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 und 5.5 wurden aktualisiert, um zusätzliche Informationen zu Enzymersatztherapien der MPS-Erkrankungen zu geben. Es wurde zudem die Rationalität der Studie bzgl. der Langzeit-Extensions-Studienzeit aktualisiert. In dem Abschnitt 5.3.1 wurde erklärt, dass ein 10 ml Glasfläschchen, das das zu untersuchende Arzneimittel enthält, befüllt wird, umso eine Entnahme von 5 ml Zielvolumen zu garantieren. Abschnitt 5.3.4 (Vorherige klinische Studien) wurde um die erste im Menschen durchgeführte Studie mit Vestronidase alfa aktualisiert.</p> <p>Rationale: Besseres Verständnis und aktualisierte Informationen.</p> <p>Es wurde in den Abschnitten 7.1, 7.2 und 7.4.1. aktualisiert, dass eine Langzeit-Extensionsstudie von Woche 74 bis Woche 240 mit einer Dosierung von 4 mg/kg stattfinden sollte. Es wurde zudem klargelegt, dass ca. 5 Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollten, jedoch 3 Patienten eingeschlossen wurden und diese wahrscheinlich an den Langzeit-Extensions-Studienteil teilnehmen werden.</p> <p>Rationale: Die Studie wurde erweitert um Patienten, die den ersten Studienteil abgeschlossen haben, die Möglichkeit einer Verlängerung zu geben. Eine vorläufige Analyse ergab, dass eine Dosierung von 4 mg/kg einer Dosierung von 2 mg/kg überlegen war.</p> <p>In Abschnitt 7.4.2 wurde aktualisiert, dass der Pufferansatz im der Apothekenanleitung beschrieben ist.</p> <p>Rationale: Zur Spezifikation.</p> <p>In dem Abschnitt 7.4.4 wurde in die Diskussion zur Dosierung MPS IVA hinzugefügt. Zusätzlich wurden weitere Punkte zur Unterstützung der Dosierung von 4 mg/kg hinzugefügt.</p> <p>Rationale: Für die Langzeit-Extensions-Studie wurde eine Dosierung von 4 mg/kg gewählt. Ergebnisse einer vorläufigen Analyse ergab, dass mit einer Dosierung von 4 mg/kg eine uGAG Reduktion von ca. 60 % erzielt werden konnte. Bei einer Dosierung von 2 mg/kg lag die uGAG-Reduktion bei 40-50 %.</p> <p>Folgende Endpunkte wurden in dem zweiten Studienteil der Langzeit-Extensionsphase eingeschlossen (Messung alle 6 Monate bis Woche 240 sowie Messung an Woche 84): Serum GAG, 6MWT, 3MSCT, BOT-2, Lungenfunktion, anthropometrische Messungen, Goniometrie, MPS HAQ, Sehschärfe und klinischer Gesamteindruck (evaluiert durch den Arzt). Ein Echokardiogramm wird jährlich durchgeführt. Erfassung von pharmakologischen Daten erfolgte nur in Woche 84.</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rationale: Untersuchung der Langzeiteffekte hinsichtlich der Wirksamkeit von Vestronidase alfa.</p> <p>Folgende Sicherheits-Endpunkte wurden in dem zweiten Studienteil der Langzeit-Extensionsphase eingeschlossen (Messung alle 6 Monate bis Woche 240): Ärztliche Untersuchung, Messung klinischer Laborparameter, Schwangerschaftstests. Vitalparameter, unerwünschte Ereignisse, Begleitmedikation wird jede Woche durchgeführt/dokumentiert. Messung von Antikörpern wird jedes Vierteljahr bis Woche 240 sowie in Woche 84 durchgeführt.</p> <p>Rationale: Untersuchung der Langzeiteffekte hinsichtlich der Sicherheit von Vestronidase alfa.</p> <p>Abschnitt 7.5.2.1 wurde bzgl. weiterer Messung von uGAG für die Wochen 84, 85, 96, 97, 108, 109 aktualisiert. Die Tests werden weiterhin vierteljährlich bis Woche 240 durchgeführt.</p> <p>Rationale: Weitere Untersuchung von Langzeiteffekten.</p> <p>Das Volumen an Blut, das für jede Probe genommen wurde, wurde in Abschnitt 7.5.2.3 entfernt.</p> <p>Rationale: Information steht im Laborhandbuch der Studie zur Verfügung.</p> <p>Abschnitt 7.5.3.10 wurde aktualisiert, dass eine Komplementmessung innerhalb der Fortsetzungsphase und der Langzeit-Extensionsphase nur im Falle einer IAR durchgeführt wird. Zudem findet keine Messung zum Zeitpunkt „Vorzeitiges Studienende“ statt.</p> <p>Rationale: In den ersten 36 Wochen der Studie konnte keine Komplementaktivierung beobachtet werden. Es wird keine Messung zum Zeitpunkt „vorzeitiges Studienende“ vorgenommen, da keine Infusion stattfindet.</p> <p>Abschnitt 7.5.4 wurde aktualisiert. Die Zeitpunkte für die Erfassung von pharmakologischen Daten wurde für die Woche 84 modifiziert. Proben, gesammelt 5 Minuten nach Infusion und 120 Minuten nach Beginn der Infusion wurden entfernt. Pharmakologische Proben, gesammelt 6-8 Stunden nach Infusionsende wurden hinzugefügt. Eine Probe, gesammelt zum Zeitpunkt „Vorzeitiges Studienende“, wurde entfernt.</p> <p>Rationale: Um weiteres Verständnis der Pharmakokinetik zu generieren (z.B. Fläche unter der Kurve, bei der die Plasmakonzentration gegen die Zeit aufgetragen wurde). Zum Zeitpunkt „Vorzeitiges Studienende“ wird keine Infusion durchgeführt. Die Sammlung von PK-Daten wird daher zu diesem Zeitpunkt entfernt.</p> <p>Änderungen wurden in Abschnitt 7.6.1 eingefügt, um Analysen der Daten generiert in der Langzeit-Extensionsstudie zu beschreiben sowie die Interimsanalysen beschrieben in Abschnitt 7.6.3.</p> <p>Rationale: Weitere Einzelheiten wurden bereitgestellt, um Analysen der Langzeit-Extensionsstudie sowie Interimsanalysen zu beschreiben.</p>
4	Probanden / Patienten	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Bestätigte Diagnose von MPS VII, die mittels Leukozyten- oder Fibroblasten-Glucuronidase-Enzymassay oder mittels Gentest durchgeführt worden ist.</p> <p>Erhöhte Exkretion an urinären Glykosaminoglykanen (uGAG), mindestens zweifach über dem für das Alter normalen Mittelwert.</p> <p>Probanden im Alter von 5 bis 30 Jahren (inklusive).</p> <p>Probanden, die bereit und in der Lage waren, das Formblatt zur schriftlichen Einwilligungserklärung zu unterzeichnen. Im Falle von Probanden unter 18 Jahren (oder 16 Jahren, abhängig von der Region) musste eine schriftliche Zustimmung von einem gesetzlich ermächtigten Vertreter zur Verfügung gestellt werden (wenn nötig), sowie das Formblatt zur schriftlichen Einwilligungserklärung von diesem unterzeichnet werden. Die schriftliche Einwilligungserklärung konnte erst unterzeichnet werden, nachdem die Art der Studie erklärt wurde. Zusätzlich musste die schriftliche Einwilligung vor Beginn aller forschungsbezogenen Verfahren erfolgen.</p> <p>Sexuell aktive Probanden mussten gewillt gewesen sein, während der Studie eine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung zu verwenden.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest bei Screening vorweisen und mussten gewillt sein, zusätzliche Schwangerschaftstests während der Studie durchführen zu lassen. Frauen wurden als nicht gebärfähig eingestuft, wenn sie keine Menarche erlebt hatten oder wenn sie sich mindestens ein Jahr vor Screening einer Ligatur der Eileiter sowie einer Hysterektomie unterzogen hatten.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Probanden, die sich einer erfolgreichen Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation unterzogen haben oder die jeglichen nachweisbaren Chimärismus mit Spenderzellen zeigten.</p> <p>Vorhandensein oder Krankheitsgeschichte einer Überempfindlichkeit gegen Vestronidase alfa oder dessen weitere Bestandteile, durch die (aus der Sicht des Untersuchenden) der Proband einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse ausgesetzt gewesen wäre.</p> <p>Beim Screening schwangere oder stillende Frauen sowie Frauen oder deren Partner, die eine Schwangerschaft während der Studie planten.</p> <p>Verwendung anderer Prüfpräparate (Arzneimittel oder Geräte oder in Kombination) innerhalb von 30 Tagen vor Screening oder vor Fertigstellung der geplanten Studienbewertungen.</p> <p>Ein derart schlechter gesundheitlicher Zustand des Patienten, dass nach Ansicht des Untersuchenden eine sofortige chirurgische Intervention oder andere Behandlungen hätten zugesichert werden müssen, die eine sichere Teilnahme an der Studie nicht erlaubt hätten.</p> <p>Gleichzeitige Erkrankung, Zustand oder Laborauffälligkeiten, die nach Auffassung des Untersuchenden den Probanden einem höheren Risiko ausgesetzt hätte, die Studie nicht zu</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		beenden, oder die die Studienbeteiligung beeinträchtigt hätten oder zusätzliche Sicherheitsbedenken hätten entstehen lassen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor war Ultragenyx Pharmaceutical Inc., 60 Leveroni Court, Novato, CA, 94949</p> <p>Es waren insgesamt 3 Zentren an der Studie beteiligt:</p> <p>Türkei: Ege Universität, Fakultät Medizin, Izmir</p> <p>Spanien: Hospital Universitario Virgen del Rocio, Sevilla</p> <p>Vereinigtes Königreich (UK): NIHR Wellcome Trust Clinical Research Facility, Manchester</p> <p>Verschiedene zentralisierte Labore und spezialisierte Einrichtungen waren für das Testen der klinischen Proben zuständig.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die UX003-CL201 Studie ist eine offene, einarmige Studie, die aus zwei Studienteilen besteht: der Behandlungs- und Fortsetzungsphase.</p> <p>Der erste Studienteil besteht aus der initialen Behandlungsphase, der Dosisfindungsphase und der Fortsetzungsphase:</p> <p>Initiale Behandlungsphase: 2 mg/kg Vestronidase alfa, intravenös (i.v.) alle 2 Wochen für 12 Wochen (diese entspricht einer Behandlungsdauer von 14 Wochen, da der Effekt von Vestronidase alfa zwei Wochen lang anhält)</p> <p>Dosisfindungsphase (insgesamt 24 Wochen, Vestronidase alfa i.v. alle 2 Wochen, 3 Dosierungen): 1 mg/kg Vestronidase alfa, anschließend 4 mg/kg Vestronidase alfa und anschließend 2 mg/kg Vestronidase alfa für jeweils 8 Wochen</p> <p>Fortsetzungsphase: 2 mg/kg Vestronidase alfa, i.v. alle 2 Wochen für bis zu 36 Wochen</p> <p>Der zweite Studienteil knüpft an den ersten Studienteil an, der aus einer Langzeit-Extensionsphase besteht, in der Patienten 4 mg/kg Vestronidase alfa alle 2 Wochen i.v. für bis zu 168 Wochen verabreicht bekommen haben.</p> <p>Vestronidase alfa wurde mit Kochsalzlösung verdünnt (entsprechend des Körpergewichts) und über 4 Stunden dem Patienten i.v. verabreicht. Um Infusions-assoziierte Reaktionen zu minimieren, wurde Vestronidase alfa mit Hilfe eines Infusionsgeschwindigkeits-Schemas i.v. verabreicht. Zunächst wurde das Arzneimittel langsam appliziert und dann im Verlauf graduell erhöht, insofern der Patient das Arzneimittel vertragen hat, bis die maximale Infusionsgeschwindigkeit erreicht wurde. Zudem wurden die Patienten vor der Infusion vorbehandelt (z.B. Antihistaminika). Aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen wurden Patienten ca. 30-60 Minuten vor jeder Infusion Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) verabreicht. Bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion war eine Prämedikation mit sedierenden</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin oder Chlorpheniramin) möglich. Die Gabe von Antipyretika (z.B. Ibuprofen oder Acetaminophen) lag im Ermessen des Arztes. Zudem war es für Patienten mit bekannten Infusionsreaktionen möglich eine Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H1-Blockern oder Steroiden zu bekommen.
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	<p><b>Primäre Endpunkt</b></p> <p><u>uGAG-Exkretion:</u> Als primärer Endpunkt wurde die Ausscheidung der GAGs (Dermatansulfat (DS), Chondroitinsulfat (CS) und Heparansulfat (HS)) im Urin mittels Flüssigkeitschromatographie („Liquid chromatography“ – LC) und Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) sowie mittels der Methode der NREs („Non-reducing ends“) analysiert. Die NRE-Methode liefert kombinierte Resultate der Levels an CS und DS sowie einen separaten Wert für HS. Bei beiden Methoden wird die Konzentration an uGAGs bestimmt und zur Kreatinkonzentration im Urin normalisiert. bezogen auf die Baseline.</p> <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit:</u> Die Sicherheitsparameter schließen das Erfassen von unerwünschten Ereignissen (UEs) schwerwiegenden AEs (SAE) ein sowie ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter, Serumanalysen und hämatologische Analysen, Analyse des Urins, Begleitmedikation und weitere Routineverfahren.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Um die optimale Dosierung zu beurteilen, wurde die gesamte uGAG-Exkretion mittels des Dosis-Titrationsversuches bestimmt.</p> <p><u>Gehstrecken: 6MWT (Six minute walk test - 6-Minuten-Gehstreckentest):</u> Die in einem Zeitraum von 6 Minuten gelaufene Gesamtstrecke (in Metern) wurde entsprechend der ATS-Richtlinie gemessen und bestimmt. Der Prozentsatz der prognostizierten Normalstrecke, die auf der Grundlage veröffentlichter, normativer Daten beruht, wurde ebenfalls bestimmt. Die behandlungsbedingte Veränderung der Länge der Gehstrecke wurde zur Baseline berechnet. Um die kardiovaskuläre Ausdauer zu testen, wurde der Index des Energieverbrauches („Energy expenditure index“, EEI) bestimmt. Patienten, die nicht in der Lage waren zu laufen, konnten den Test auslassen.</p> <p><u>Treppensteigen: 3MSCT („Three minute step climbing test“ – Drei-Minuten Treppensteigen Test):</u> Im 3MSCT wurde die Anzahl der Treppenstufen dokumentiert, die der Patient innerhalb eines Zeitraumes von drei Minuten erklimmen konnte. Die behandlungsbedingte Veränderung der Anzahl der Treppenstufen wurde zur Baseline berechnet. Patienten, die nicht in der Lage waren Treppen zu steigen, konnten den Test auslassen.</p> <p><u>Respiratorische Funktion:</u> Die Lungenfunktion wurde mittels Spirometrie gemessen und umfasste die Messung der drei</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Parameter maximale willkürliche Ventilation („Maximum ventilatory ventilation“ – MVV), sowie die forcierte expiratorische Vitalkapazität („Forced vital capacity“ – FVC) und die Einsekundenkapazität („Forced expiratory volume in 1 second“ – FEV1). Die prognostizierten Prozentwerte der drei Parameter wurden mittels publizierter Normalwerte vor und nach der Behandlung bestimmt. Eine Messung der respiratorischen Funktion wurde nicht an Patienten durchgeführt, die eine Tracheotomie hatten und die eine invasive Beatmungsunterstützung (jegliche Form der Beatmungsunterstützung mittels eines endotrachealen Tubus) hatten. Die Spirometrie wurde gemäß der ATS/ERS Leitlinien durchgeführt.</p> <p><u>Wachstum:</u> Um eine Veränderung in der Wachstumsgeschwindigkeit zu messen, wurden während der Behandlung anthropometrische Messungen (Körpergröße und Gewicht) für Jungen &lt; 18 Jahre und Mädchen &lt; 15 Jahre durchgeführt. Wenn Daten vorhanden waren, wurde die Wachstumsgeschwindigkeit mit der vor der Behandlung verglichen.</p> <p><u>Schultergelenksbeweglichkeit:</u> Die maximale passive Flexion und Extension der Schultergelenke (in Grad) wurden mittels Goniometrie gemessen. Der Mittelwert von drei Messungen wurde für jede Seite des Arms berechnet und die behandlungsbedingte Veränderung bezogen auf die Baseline bestimmt.</p> <p><b>Andere Endpunkte</b></p> <p><u>Zusätzliche Messungen der GAGs im Serum:</u> Die Konzentration der GAGs im Serum wurde mit Hilfe der NRE-Methode analysiert und die behandlungsbedingte Reduktion wurde, bezogen auf die Baseline, bestimmt.</p> <p><u>Motorische Fähigkeit: BOT-2 („Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency“):</u> Der BOT-2 Test dient zur Feststellung der motorischen Fähigkeiten. In vier Domänen wird die Fein- und Grobmotorik gemessen: Feinmotorische Präzision, manuelle Fertigkeit, Gleichgewicht, Laufgeschwindigkeit, und Beweglichkeit. Der BOT-2 wurde angewendet, um behandlungsbedingte Veränderungen der Fein- und Grobmotorik verglichen zur individuellen Baseline zu bestimmen.</p> <p><u>Gesamteindruck: PGI-C („Physician Global Impression of Change“ – Veränderter klinischer Gesamteindruck des Arztes):</u> Der PGI-C Fragebogen wurde verwendet, um die allgemeine Funktionsfähigkeit der Patienten vor und nach Beginn der Behandlung zu analysieren. Der Arzt dokumentierte unter Verwendung einer Punkteskala die Funktionsfähigkeit.</p> <p><u>Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen:</u> Der MPS <u>HAQ</u> („Health Assessment Questionnaire“) wurde angewendet, um eine behandlungsbedingte Veränderung in der Fähigkeit zur Selbstversorgung und in der Mobilität zu erfassen.</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sehschärfe:</u> Die behandlungsbedingte Änderung der Sehschärfe bezogen auf die Baseline wurde mit Hilfe der standardisierten Snellen-Sehprobentafel gemessen. Die Ergebnisse des Snellen-Tests wurden für jedes Auge unabhängig dokumentiert (korrigiert und nicht korrigiert).</p> <p><u>Hepatosplenomegalie:</u> Die Größe der Leber und der Milz wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRI) oder Ultraschall bestimmt und mit Normalwerten für das entsprechende Alter und der entsprechenden Größe verglichen. Zusätzlich wurde die behandlungsbedingte Veränderung bezogen auf die Baseline analysiert.</p> <p><u>Ventrikuläre Muskelmasse und Funktion:</u> Die ventrikuläre Muskelmasse und Funktion wurden mittels eines Echokardiogramms (ECHO) bestimmt. Die behandlungsbedingten Veränderungen der ECHO Parameter wurden bezogen auf die Baseline bestimmt.</p> <p><u>Pharmakokinetik (PK) Parameter:</u></p> <p>Um die Immunogenität zu untersuchen, wurden zunächst Serumproben auf IgG-Antikörper, die gegen Vestronidase alfa gerichtet sind, getestet. Bei Patienten mit positiven Ergebnissen wurde auf neutralisierende Antikörper getestet.</p> <p>Um eine Immunantwort nach einer IAR zu charakterisieren, wurden Komplementkomponenten analysiert. Für Patienten mit einer IAR, die potentiell eine komplement-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion (anaphylaktoid) aufweisen, wurden Blutproben vor und nach der Infusion für die Messung der Level von C3, C4 und CH50 entnommen.</p> <p>Die PK Parameter umfassen die Clearance (CL)- und Volumen-Schätzungen zusammen mit Parametern von AUC (Area Under the Curve), Cmax (maximale Konzentration), Zeit bis maximaler beobachteter Konzentration (Tmax) und terminaler Halbwertszeit (t1/2).</p> <p>Langzeituntersuchung der Sicherheit und Persistenz des Effekts</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Folgende Zielkriterien, wurden nach Studienbeginn geändert:</p> <p>Relevante Änderungen zu Amendment 1</p> <p>Wenn kein MRI zur Verfügung steht, kann die Leber und/Milz mit einem abdominalen Ultraschall evaluiert werden.</p> <p>Rationale: Dies ermöglicht dem Studienarzt eine weitere Evaluierungsmethode zu nutzen, wenn MRI nicht zur Verfügung stand.</p> <p>Einschlusskriterium uGAG: Erläuterung des referenzierten Normalbereichs.</p> <p>Rationale: Der Normalbereich des uGAGs wurde als der altersspezifische Durchschnitt erläutert.</p> <p>6MWT: Es wurde geändert, sodass ein Rollator als Gehhilfe verwendet werden konnte.</p> <p>Rationale: Rollator, jedoch nicht Rollstühle, waren akzeptabel für die Evaluierung des 6MWT.</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Körpergröße: Es wurde geändert, dass die stehende Körpergröße auch aus der Messung der Länge der Ulna erhoben werden konnte.</p> <p>Rationale: Dies ist relevant für die Patienten, für die es nicht möglich war zu stehen.</p> <p>BOT-2: Die Anzahl der untersuchenden Domänen wurde auf vier reduziert. Folgende Domänen wurden entfernt: feinmotorische Integration, bilaterale Koordination, Koordination und Kraft der oberen Extremitäten).</p> <p>Rationale: Die Anzahl der Unterdomänen wurde limitiert, um die Belastung der zu untersuchenden Patienten zu reduzieren und um nur Fähigkeiten der Patienten zu evaluieren, für die sie die entsprechenden Messungen durchführen können.</p> <p>Bei Patienten, bei denen ein unerwartetes, schweres unerwünschtes Ereignis stattgefunden hat, das in Verbindung mit dem Arzneimittel steht, sollte zunächst beurteilt werden, ob die Patienten die Studie fortsetzen sollten und das Patienten, bei denen eine nicht akzeptable Toxizität auftrat von der Studie ausgeschlossen werden sollten. Außerdem wurde geändert, dass allgemeine unerwartete Ereignisse, die in Verbindung mit der MPS VII-Erkrankung standen und die sich nicht in der Anzahl und der Schwere veränderten, nicht zur Toxizität gezählt wurden.</p> <p>Rationale: Klärung der Definition einer nicht akzeptablen Toxizität für unerwünschten Ereignisse, die nicht zu allergischen Hypersensitivitätsreaktionen führen. Definition der Ereignisse, die in Verbindung mit der MPS-Erkrankung standen, die sich nicht in der Anzahl und Schwere veränderten werden nicht als toxisch definiert.</p> <p>Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich Anaphylaxis und andere Reaktionen, sind Risiken der Enzyersatztherapie, einschließlich der Enzyersatztherapie mit Vestronidase alfa. Für Hypersensitivitätsreaktionen, die eine nicht akzeptierte Toxizität darstellen, musste das Ereignis wiederholt auftreten oder in dem Maße schwerwiegend sein, dass bei dem Patienten keine sichere Infusion durchzuführen ist, auch nicht mit einer Prämedikation, durch Änderungen der Infusionsrate und unterstützender Betreuung.</p> <p>Rationale: Basierend auf anderen Enzyersatztherapien in Patienten mit MPS (MPS I, MPS II, MPS IV) sowie Enzyersatztherapien in relevanten MPS VII-Tiermodellen, ist davon auszugehen, dass Infusionen mit Vestronidase alfa als sicher und gut tolerierbar anzusehen sind.</p> <p>Ursächlicher Zusammenhang der Kategorien zwischen unerwünschten Ereignissen und Arzneimittel: „wahrscheinlich nicht zusammengehörig“ und „definitiv zusammengehörig“. Zusätzlich wurden zwei Subkategorien hinzugefügt: „zusammengehörig (definitiv, wahrscheinlich, möglicherweise) und „nicht zusammengehörig“ (definitiv nicht oder wahrscheinlich nicht).</p> <p>Rationale: Dieser Punkt wurde aktualisiert, damit es mit den industriellen Standards und dem Protokoll konsistent ist.</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Relevante Änderungen zu Amendment 2:</p> <p>Folgende Endpunkte wurden in dem zweiten Studienteil der Langzeit-Extensionsphase eingeschlossen (Messung alle 6 Monate bis Woche 240 sowie Messung an Woche 84): Serum GAG, 6MWT, 3MSCT, BOT-2, Lungenfunktion, anthropometrische Messungen, Goniometrie, MPS HAQ, Sehschärfe und klinischer Gesamteindruck (evaluiert durch den Arzt). Ein Echokardiogramm wird jährlich durchgeführt. Erfassung von pharmakologischen Daten erfolgte nur in Woche 84.</p> <p>Rationale: Untersuchung der Langzeiteffekte hinsichtlich der Wirksamkeit von Vestronidase alfa.</p> <p>Folgende Sicherheits-Endpunkte wurden in dem zweiten Studienteil der Langzeit-Extensionsphase eingeschlossen (Messung alle 6 Monate bis Woche 240): Ärztliche Untersuchung, Messung klinischer Laborparameter, Schwangerschaftstests. Vitalparameter, unerwünschte Ereignisse, Begleitmedikation wird jede Woche durchgeführt/dokumentiert. Messung von Antikörpern wird jedes Vierteljahr bis Woche 240 sowie in Woche 84 durchgeführt.</p> <p>Rationale: Untersuchung der Langzeiteffekte hinsichtlich der Sicherheit von Vestronidase alfa.</p> <p>Abschnitt 7.5.2.1 wurde bzgl. weiterer Messung von uGAG für die Wochen 84, 85, 96, 97, 108, 109 aktualisiert. Die Tests werden weiterhin vierteljährlich bis Woche 240 durchgeführt.</p> <p>Rationale: Weitere Untersuchung von Langzeiteffekten.</p> <p>Das Volumen an Blut, das für jede Probe genommen wurde, wurde in Abschnitt 7.5.2.3 entfernt.</p> <p>Rationale: Information steht im Laborhandbuch der Studie zur Verfügung.</p> <p>Abschnitt 7.5.3.10 wurde aktualisiert, dass eine Komplementmessung innerhalb der Fortsetzungsphase und der Langzeit-Extensionsphase nur im Falle einer IAR durchgeführt wird. Zudem findet keine Messung zum Zeitpunkt „Vorzeitiges Studienende“ statt.</p> <p>Rationale: In den ersten 36 Wochen der Studie konnte keine Komplementaktivierung beobachtet werden. Es wird keine Messung zum Zeitpunkt „vorzeitiges Studienende“ vorgenommen, da keine Infusion stattfindet.</p> <p>Abschnitt 7.5.4 wurde aktualisiert. Die Zeitpunkte für die Erfassung von pharmakologischen Daten wurde für die Woche 84 modifiziert. Proben, gesammelt 5 Minuten nach Infusion und 120 Minuten nach Beginn der Infusion wurden entfernt. Pharmakologische Proben, gesammelt 6-8 Stunden nach Infusionsende wurden hinzugefügt. Eine Probe, gesammelt zum Zeitpunkt „Vorzeitiges Studienende“, wurde entfernt.</p> <p>Rationale: Um weiteres Verständnis der Pharmakokinetik zu generieren (z.B. Fläche unter der Kurve, bei der die Plasmakonzentration gegen die Zeit aufgetragen wurde). Zum Zeitpunkt „Vorzeitiges Studienende“ wird keine Infusion</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt. Die Sammlung von PK-Daten wird daher zu diesem Zeitpunkt entfernt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Aufgrund der äußerst geringen Prävalenz der MPS VII-Erkrankung, basierte die Fallzahl primär auf der Fähigkeit, geeignete Studienpatienten zu finden und genügend Daten zu erhalten, um mit der Entwicklung fortzufahren. Es wurde zunächst geplant, dass 5 Patienten an der Studie teilnehmen. Aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung wurden 3 Patienten in die Studie eingeschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen konnte zu jedem Zeitpunkt im Ermessen des Sponsors während der Studie durchgeführt werden. Es gab keine Entblindung während der Studie, da es sich um eine offene Studie handelt. Im Protokoll oder SAP wurden keine formellen Richtlinien für eine frühere Beendigung der Studie festgelegt.  Eine Zwischenanalyse wurde in Woche 36 durchgeführt, bevor alle 3 Probanden die Dosisfindungsphase beendeten. Daraufhin wurde festgelegt, dass bei einer Dosierung von 4 mg/kg Vestronidase alfa die höchste uGAG-Reduktion, verglichen mit 1 und 2 mg/kg, stattfand. Die Sicherheit war vergleichbar in den verschiedenen Dosierungsphasen (1, 2 und 4 mg/kg Vestronidase alfa).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Randomisierung, daher nicht relevant.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Randomisierung, daher nicht relevant.
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	Keine Randomisierung, daher nicht relevant.
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?	Keine Randomisierung, daher nicht relevant.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	Keine Verblindung, daher nicht relevant.

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Verblindung, daher nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Gesamtpopulation (<i>Full analysis set</i>, FAS) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Gabe von Vestronidase alfa erhalten haben. Die Wirksamkeits- sowie Sicherheitspopulationen umfasst alle Patienten, die mindestens eine Gabe an Vestronidase alfa erhalten haben. Die Sicherheitspopulation umfasst alle Patienten, die jegliche Vestronidase alfa Gabe während der gesamten Studie erhalten haben. Für die Wirksamkeits- und Sicherheitspopulation wurden jeweils alle 3 eingeschlossenen Patienten einbezogen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurden alle Daten der Patienten in Listen oder Graphen dargestellt. Für die kategorialen Sicherheitsendpunkte wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit jedem möglichen Ereignis in den einzelnen Kategorien dargestellt.</p> <p>Für die geplanten Visiten wurde die Anzahl der Patienten, die an den Tests teilgenommen haben, für die Analyse verwendet. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p> <p>Die Baseline wurde wie folgt definiert:</p> <p>uGAG: Die Baseline ist definiert als durchschnittlicher Wert aller Messungen während der Studie vor oder zum Zeitpunkt der ersten Gabe von Vestronidase alfa. Für den Patienten, der Vestronidase alfa zuvor durch einen eIND erhalten hat, ist die Baseline definiert als der durchschnittliche Wert aller Messungen vor dem Beginn der Vestronidase alfa Behandlung.</p> <p>Echokardiogramm: Echokardiogramme, das innerhalb von 3 Monate vor Screening aufgenommen worden sind, können als Baseline genutzt werden.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wurde der Baseline-Wert für die anderen Endpunkte als die letzte nicht-verpasste Messung vor oder zum Zeitpunkt der initialen Behandlung mit Vestronidase alfa angesehen.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>In der primären Wirksamkeitsanalyse wurde die mittlere Änderung der uGAG-Ausscheidung von Woche 0 bis Woche 12 mittels eines einseitigen t-Tests bestimmt. Die Nullhypothese keiner Veränderung in der mittleren uGAG-Ausscheidung wurde getestet. Das Signifikanzlevel wurde auf 0.05 (Typ I Fehler) festgelegt. Die Änderung der uGAGs während der initialen Behandlungsphase und der Dosisfindungsphase wird tabellarisch für jeden Patienten dargestellt. Eine zusätzliche Analyse, die die Anzahl der Patienten auswertet, die eine uGAG-Ausscheidung von <math>\geq 50</math> %</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bezogen auf die Woche 0 zur Woche 12 aufweisen, wurde vorgenommen. Um Langzeiteffekte zu analysieren, wurde die prozentuale Reduktion der uGAG-Ausscheidung bezogen auf die Baseline über den Studienverlauf dargestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde die Reduktion der uGAG-Ausscheidung nur deskriptiv dargestellt. Die Änderung der uGAG-Ausscheidung an Woche 72 und Woche 96 bezogen jeweils auf die Baseline wurde zusätzlich mit der Methode einer verallgemeinerten Schätzgleichung (Generalized estimating equation, GEE) berechnet. Diese Methode eignet sich besonders für die Analyse von Daten mit wiederholten Messungen und berücksichtigt in der vorliegenden Studie die Ergebnisse aller Messzeitpunkte. Für sekundäre und tertiäre Endpunkte wurde eine ähnliche Analyse durchgeführt, es wurde ebenfalls die Änderung bezogen auf die Baseline für jeden Patienten tabellarisch dargestellt. Wenn ausreichend Daten vorhanden, wurden für kontinuierliche Daten GEE-Analysen durchgeführt.</p> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <p>Für die Sicherheitsanalyse wurden die auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) und schweren UEs (SUEs) während der Studie, einschließlich der Fortsetzungsphase zusammengefasst und aufgelistet sowie deren Häufigkeit erfasst. In die Analyse wurden alle 3 Patienten eingeschlossen. Alle UEs wurden mittels MedDRA kodiert. UEs wurden mit den entsprechenden SOCs (System Organ Class), der bevorzugten Bezeichnung (Preferred Term - PF), deren Schwere und der Beziehung zum bewerteten Arzneimittel zusammengefasst. Die Patienten, die ein SUE hatten oder ein UE hatten, die in Verblindung mit einem Studienausschluss standen, wurden einzeln aufgelistet. Daten zu Antikörpern wurden tabellarisch über den Verlauf der Studie dargestellt. Die Anzahl der Patienten, die einen positiven Wert mit einem 5-fach höheren Titer oder höher, bezogen auf die Baseline aufzeigten, sowie der Zeitpunkt des Beginns einer positiven Antikörperreaktion wurden deskriptiv dargestellt (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne). Für Patienten mit einer positiven immunassoziierten Reaktion (IAR) konnten weitere Laboruntersuchungen der Antikörper der Woche 36 oder der finalen Bewertung durchgeführt werden. Im Fall eines signifikanten IARs wurde das Komplementlevel (C3, C4 und CH50 oder CH100) vor oder nach der Infusion untersucht.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
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	Anzahl aller randomisierten Patienten Keine Randomisierung, nicht relevant Anzahl der Patienten, die tatsächlich die Behandlung erhalten haben: 3 Patienten Anzahl der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden: 3 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von abhängigen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden bisher keine Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten befanden sich in dem zweiten Studienteil, der Langzeit-Extensionsphase, als sie die Studie beendeten. Die Langzeit-Extensionsphase war für bis zu 186 Wochen geplant (Studienwoche 74 bis 240): 111-201 Studienvisite der letzten Behandlung: Woche 118 111-202 Studienvisite der letzten Behandlung: Woche 132 111-203 Studienvisite der letzten Behandlung: Woche 124 Alle drei Patienten gingen zum Compassionate Use Programm über, in dem die Patienten 4 mg/kg i.v. Vestronidase alfa alle zwei Wochen erhielten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die gesamte Studie lief zwischen dem 18.11.2013 (erste Aufnahme eines Patienten) und dem 13.07.2016 (letzte Visite des letzten Patienten). Alle drei Patienten nahmen an dem zweiten Studienteil, der Langzeit-Extensionsphase, teil und erhielten die letzte Infusion an der letzten Studienvisite Woche 118, 124 oder 132. Alle Studienteilnehmer nahmen anschließend an dem Compassionate Use Programm teil. Der Studienbericht wurde am 11.01.2017 finalisiert. Die Teilnehmer der Studie haben anschließend an dem Compassionate Use Programm teilgenommen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet. Anschließend an die Studie wechselten alle Patienten in das Compassionate Use Programm, indem die Patienten 4 mg/kg Vestronidase alfa, i.v. alle zwei Wochen erhielten.
a: nach CONSORT 2010.		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar*

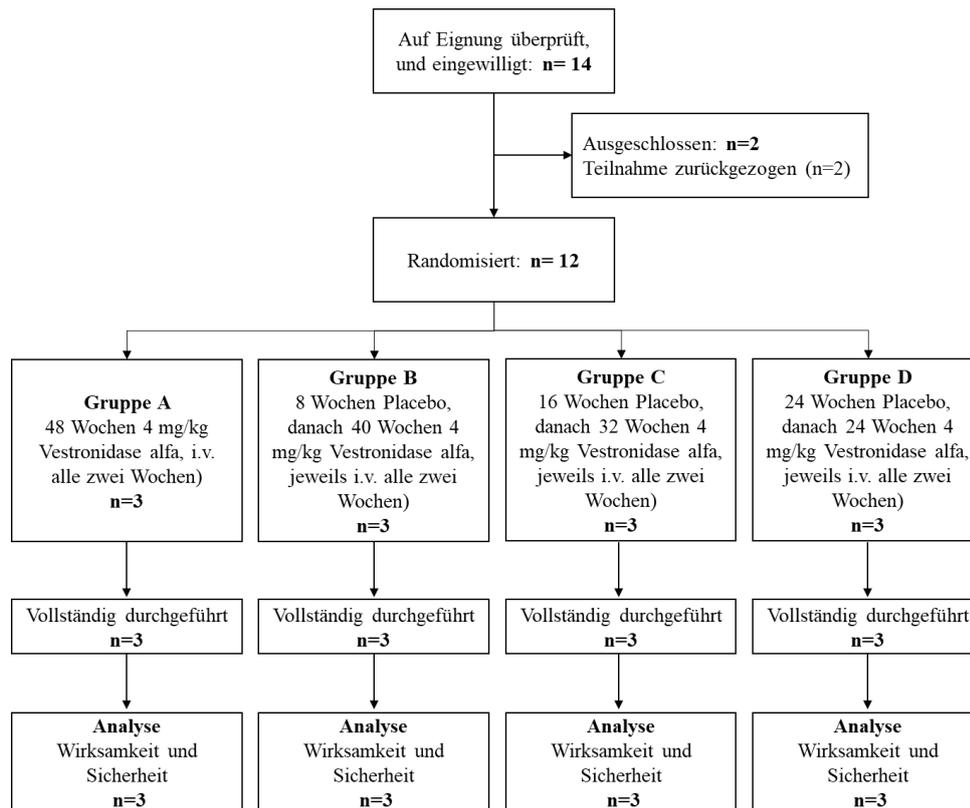


Abbildung 4-22: Patientenfluss der Studie UX003-CL301

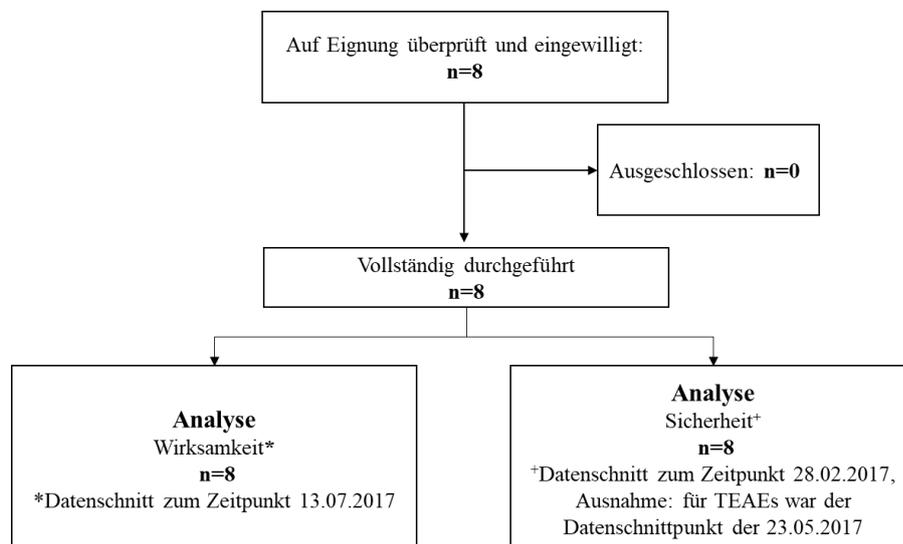


Abbildung 4-23: Patientenfluss der Studie UX003-CL203

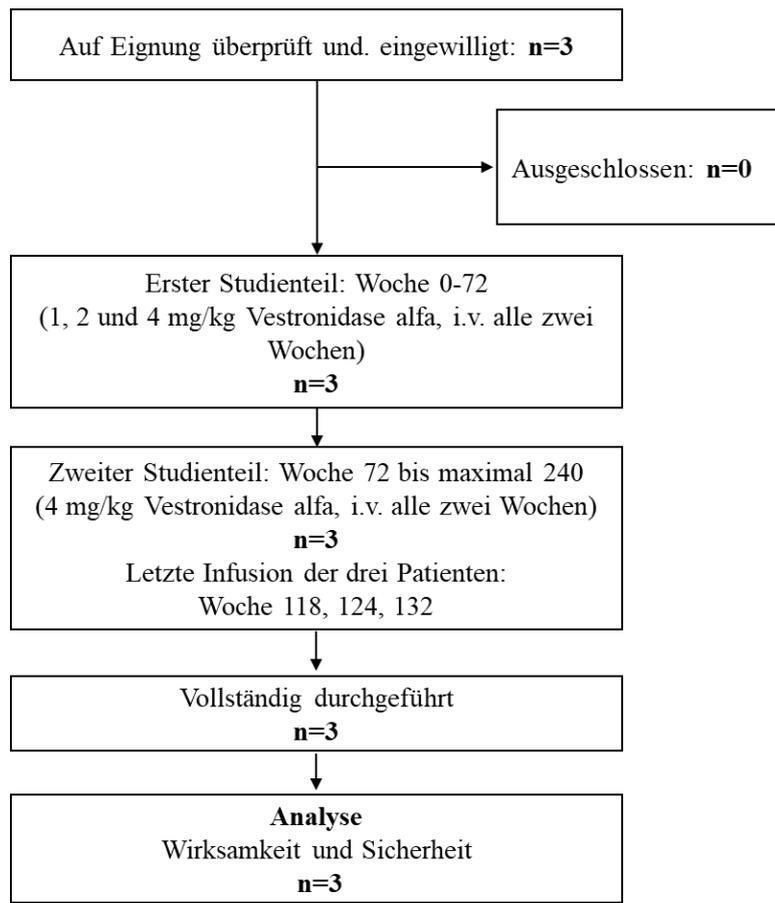


Abbildung 4-24: Patientenfluss der Studie UX003-CL201

**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. Quellenspezifische 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 4-208 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX003-CL301

**Studie: UX003-CL301**

Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Ultragenyx Pharmaceutical Inc. (2017): UX003-CL301 Clinical Study Report. A Randomized, Placebo-Controlled, Blind-Start, Single-Crossover Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Patients with MPS 7	Studienbericht (A) (5)

**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:

---

Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einem Crossover-Design mit verblindetem Beginn der Verumbehandlung.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studienteilnehmer wurden anhand von Identifikationsnummern, die sequentiell vergeben wurden, in die Studie aufgenommen. Die aufgenommenen Studienteilnehmer wurden anhand eines Randomisierungsschemas auf die Studienarme verteilt. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen, externen Dienstleister (Bioclinica) entwickelt und verwaltet. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IWRS (*Inactive Randomization System*).

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen, externen Dienstleister (Bioclinica) entwickelt und verwaltet. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IWRS (*Inactive Randomization System*). Die Gruppenzuteilung war dadurch für den Sponsor, die Patienten, Prüfarzte und Beobachter der Studie kodiert und verblindet.

---

**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:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Vestronidase alfa wurde per Infusion verabreicht. Während der Placebobehandlung erhielten die Patienten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers mit Vestronidase alfa identisch war. Außerdem waren Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und Verabreichungszeitraum mit den Infusionen mit Vestronidase alfa identisch.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     nein

---

Um den Verblindungsstatus behandelnder Personen über den gesamten Zeitraum der Studie sicherzustellen, wurden folgende Maßnahmen durchgeführt:

- Die Studienmedikation wurde den Studienzentren unter Einhaltung der Verblindung verpackt und zugeteilt.
  - Das Prüfpräparat wurde mit der Studiennummer und einer eindeutigen Kitnummer versehen.
  - Vestronidase alfa und Placebo-Medikation unterschieden sich nicht in der äußeren Form oder der Packung.
- 

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich bei der UX003-CL301 um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie. Patienten, Endpunkterheber und Auswertende waren über den gesamten Studienverlauf verblindet. Dafür wurden, wie oben beschrieben, verschiedene Maßnahmen durchgeführt. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen, externen Dienstleister (Bioclinica) entwickelt und verwaltet. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IWRS (*Inactive Randomization System*). Alle Anpassungen des Studienprotokolls werden nicht als relevante Verzerrungsaspekte eingeschätzt.

Alle Endpunkte wurden nach den Vorgaben des Studienprotokolls erhoben und ausgewertet. Es wurden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Vestronidase alfa erhalten haben. Darunter fallen alle randomisierten Patienten, sodass die FAS-Population alle randomisierten Patienten umfasst. Daher wurde das Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt. Dabei handelt es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie abschließend als niedrig eingeschätzt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: uGAG-Reduktion****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Untersuchung der Urinproben fand in einem zentralen Labor statt. Die Endpunkterheber waren mindestens bis Woche 24 (Zeitpunkt des Crossovers zur Verumbehandlung in Behandlungsgruppe D) verblindet. Bei der gemessenen uGAG-Konzentration handelt es sich somit um einen objektiv und unter Verblindung ermittelten Endpunkt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Bei der gemessenen uGAG-Konzentration handelt es sich zudem um einen objektiv ermittelten Parameter. Alle Hauptanalysen wurden prospektiv im statistischen Analyseplan festgelegt. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Die Analysen umfassten alle Patienten der ITT-Population. Die Messung der uGAG-Konzentration erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Sonstige Aspekte, die zu

Verzerrungen führen können, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ausscheidung des uGAGs Dermatansulfat wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

---

### Endpunkt: Multidimensionale klinische Symptomatik (MDRI)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Multidimensionale klinische Symptomatik wurde mittels einer Kombination aus mehreren einzelnen Endpunkten (*Multi-domain Responder Index*, MDRI) operationalisiert. Die Erheber der einzelnen Endpunkte wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die MPS VII-Erkrankung ist hinsichtlich ihrer klinischen Manifestation eine sehr heterogene und zudem stark patienten-individuelle Erkrankung, die die Patienten physisch sowie kognitiv stark einschränkt. Außerdem zeigen einige Patienten Verzögerungen in ihrer funktionellen Entwicklung. Aufgrund dessen konnten bei einigen Patienten nicht alle Domänen zu jedem Zeitpunkt erhoben werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung MPS VII und den daraus resultierenden kleinen Stichprobengrößen konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die *a priori* im statistischen Analyseplan geplanten Analysen wurden vollständig durchgeführt und berichtet und umfassten alle Patienten der ITT-Population. Weitere *post-hoc*-Analysen wurden lediglich zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse angewandt. Insgesamt wurde der Endpunkt nach Anweisung des Studienprotokolls erhoben, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung MPS VII und den daraus resultierenden kleinen Stichprobengrößen konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt. Aufgrund von physischen und kognitiven Einschränkungen oder Verzögerungen der funktionellen Entwicklung konnten bei einigen Patienten nicht alle Domänen zu jedem Zeitpunkt erhoben werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Multidimensionale klinische Symptomatik (MDRI) wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gehstrecke**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die MPS VII-Erkrankung ist hinsichtlich ihrer klinischen Manifestation eine sehr heterogene und zudem stark patienten-individuelle Erkrankung, die die Patienten physisch sowie kognitiv stark einschränkt. Außerdem zeigen einige Patienten Verzögerungen in ihrer funktionellen Entwicklung. Aufgrund dessen konnte der Endpunkt bereits zum Studienbeginn nicht bei allem Patienten erhoben werden (z.B. Patienten im Rollstuhl) oder konnte während der Studie nicht bei allen Patienten zu jeder Studienvsiste erhoben werden (z.B. Patienten waren zu jung und kognitiv eingeschränkt, um Instruktionen des Endpunkterhebers immer zu befolgen). Der Test wurde nicht bei Patienten durchgeführt, die nicht in der Lage waren, den Test sicher oder verlässlich durchzuführen. Dies wurde vorab im Studienprotokoll festgelegt. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 6; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 1). Daher wurden lediglich deskriptive Analysen durchgeführt, die die behandlungsbedingten Ergebnisse bezogen auf die Baseline untersuchen. Soweit in den Gruppen möglich (Crossover-Design), wurden die folgenden Behandlungswochen mit Vestronidase alfa bezogen auf die Baseline untersucht: 8, 16, 24, 32, 40, 48 Wochen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der UX003-CL301 um eine randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie, bei der Patienten, Endpunkterheber und Auswertende verblindet waren. Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und die Erhebung wurde unter Anwendung standardisierter Methoden durchgeführt, dafür wurden die Endpunkterheber geschult und ein Manual zur Endpunkterhebung bereitgestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip, soweit die Patienten in der Lage waren, den Test sicher und zuverlässig durchzuführen (wie vorab im Studienprotokoll definiert). Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 6; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 1). Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde,

durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gehstrecke gemessen mit dem 2/6MWT wird als hoch eingestuft.

---

### Endpunkt: Motorische Fähigkeiten

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und die Erhebung wurde unter Anwendung standardisierter Methoden durchgeführt. Dafür wurden die Endpunkterheber geschult und

---

ein Manual zur Endpunkterhebung bereitgestellt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip, soweit die Patienten in der Lage waren, den Test durchzuführen. Alle *a priori* festgelegten statistischen Analysen wurden vollständig berichtet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Es wurden Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt. *Post hoc* wurden zusätzlich Parallelgruppenanalysen durchgeführt, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Motorische Fähigkeiten wird insgesamt als niedrig eingestuft.

---

### Endpunkt: Schultergelenksbeweglichkeit

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung MPS VII und den daraus resultierenden kleinen Stichprobengrößen konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schultergelenksbeweglichkeit, gemessen mit einem Goniometer, wird als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und die Erhebung wurde objektiv mithilfe eines Goniometers durchgeführt. Dafür wurden die Endpunkterheber geschult und ein Manual zur Endpunkterhebung bereitgestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip, soweit die Patienten in der Lage waren, den Test durchzuführen. Alle Hauptanalysen zum statistischen Vergleich der Schultergelenksbeweglichkeit unter der Behandlung mit Vestronidase alfa mit der Beweglichkeit zur Baseline wurden *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt und vollständig berichtet. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Respiratorische Funktion****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die MPS VII-Erkrankung ist hinsichtlich ihrer klinischen Manifestation eine sehr heterogene und zudem stark patienten-individuelle Erkrankung, die die Patienten physisch sowie kognitiv stark einschränkt. Außerdem zeigen einige Patienten Verzögerungen in ihrer funktionellen Entwicklung. Aufgrund dessen konnte der Endpunkt während der Studie nicht bei allen Patienten zu jeder Studienvisite erhoben werden (z.B. Patienten waren zu jung und kognitiv eingeschränkt, um Instruktionen des Endpunkterhebers immer zu befolgen oder haben die Durchführung des Tests nicht verstanden). Der Endpunkt wurde daher nur bei Patienten erhoben, die den Test zuverlässig durchführen konnten. Dies wurde vorab im Studienprotokoll festgelegt. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 1; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 1). Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten zudem die vorgesehenen statistischen Vergleiche der Lungenfunktion zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt während der Behandlung mit Vestronidase alfa und der Lungenfunktion zur Baseline nicht durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurden Effekte der Behandlung mit Vestronidase alfa relativ zur Baseline deskriptiv beschrieben.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Alle Hauptanalysen wurden prospektiv im statistischen Analyseplan festgelegt. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Die Analyse umfasst alle Patienten der ITT-Population, soweit diese in der Lage waren, den Test zuverlässig durchzuführen. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa = 1; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung mit Placebo = 1). Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten zudem die vorgesehenen statistischen Vergleiche der respiratorischen Funktion zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt während der Behandlung mit Vestronidase alfa und der respiratorischen Funktion zur Baseline nicht durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurden Effekte der Behandlung mit Vestronidase alfa relativ zur Baseline deskriptiv beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Respiratorische Funktion wird daher insgesamt als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Sehschärfe****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die MPS VII-Erkrankung ist eine äußerst seltene und zudem heterogene Erkrankung, die sehr patienten-individuelle klinische Manifestationen aufweist. Aufgrund von physischen und kognitiven Beeinträchtigungen, war es nicht immer möglich, dass alle in der Studie eingeschlossenen Patienten den Test durchführen konnten. Dies konnte sich auf alle oder nur bestimmte Beobachtungszeitpunkte beziehen. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa = 7; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 1). Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sehschärfe wird als hoch eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Der

Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und die Erhebung wurde unter Anwendung standardisierter Sehtafeln durchgeführt. Dafür wurden die Endpunkterheber geschult und ein Manual zur Endpunkterhebung bereitgestellt. Alle Hauptanalysen wurden *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip, soweit die Patienten in der Lage waren, den jeweiligen Test durchzuführen. Aufgrund von physischen und kognitiven Beeinträchtigungen, war es nicht immer möglich, dass alle in der Studie eingeschlossenen Patienten den Test durchführen konnten. Dies konnte sich auf alle oder nur bestimmte Beobachtungszeitpunkte beziehen. Aufgrund der daraus resultierenden geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa = 7; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 1). Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt.

---

### Endpunkt: Fatigue

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fatigue wird als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und die Erhebung wurde unter Anwendung standardisierter Methoden durchgeführt. Dafür wurden die Endpunkterheber geschult und ein Manual zur Endpunkterhebung bereitgestellt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle *a priori* festgelegten statistischen Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden vollständig berichtet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, wurden *post hoc* zusätzlich Parallelgruppenanalysen durchgeführt, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen.

---

**Endpunkt: Wachstum****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen beschränkten sich auf männliche und weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie maximal 18 bzw. 15 Jahre alt waren.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung MPS VII und den daraus resultierenden kleinen Stichprobengrößen konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und die Erhebung wurde unter Anwendung standardisierter Methoden durchgeführt. Dafür wurden die Endpunkterheber geschult und ein Manual zur Endpunkterhebung bereitgestellt. Die Auswertung beschränkte sich auf männliche und weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie maximal 18 bzw. 15 Jahre alt waren. Alle *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegten Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden durchgeführt und vollständig berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung MPS VII und den daraus resultierenden kleinen Stichprobengrößen konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Wachstum wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

---

**Endpunkt: Selbstversorgung und Mobilität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der MPS-HAQ, der zur Erhebung des Endpunktes Selbstversorgung und Mobilität eingesetzt wurde, ist formell noch nicht validiert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population. Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert. Die Endpunkterheber wurden dafür adäquat geschult und ein Manual zur Endpunkterhebung bereitgestellt. Alle a priori festgelegten statistischen Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden vollständig berichtet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen. Der MPS HAQ erfasst durch seine Spezifität für MPS-Erkrankungen Beeinträchtigungen, die für die Einschätzung der Symptomatik bei MPS VII von hoher Relevanz sind. Der Fragebogen ist formell jedoch noch nicht validiert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Selbstversorgung und Mobilität wird insgesamt als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der PROMIS-HAQ ist ein Instrument, das von Patienten ausgefüllt wird, die  $\geq 14$  Jahre alt sein müssen. Von den 12 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren sechs Patienten  $\geq 14$  Jahre alt, sodass nur die Daten dieser sechs Patienten in die Analysen mit einbezogen wurden.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 6; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 1). Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt.

---

## Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Erhebung des Endpunkts wurde unter Anwendung standardisierter Methoden durchgeführt. Dafür wurden die Endpunkterheber geschult und ein Manual zur Endpunkterhebung bereitgestellt. Der PROMIS-HAQ, mit dem der Endpunkt erhoben wurde, ist ein Instrument, das für Patienten geeignet ist, die  $\geq 14$  Jahre alt sind, sodass nur die Daten von sechs in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten in die Analysen einbezogen werden konnten. Alle *a priori* festgelegten statistischen Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden vollständig berichtet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine

Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 6; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 1). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Erwachsenen wird als hoch eingestuft.

---

## Endpunkt: Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der CHAQ ist ein Instrument, das von Patienten ausgefüllt wird, die < 14 Jahre alt sein müssen. Von den zwölf in die Studie eingeschlossenen Patienten waren sechs Patienten < 14 Jahre alt, sodass nur die Daten dieser sechs Patienten in die Analysen mit einbezogen wurden.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 6; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 2). Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Erhebung des Endpunkts wurde unter Anwendung standardisierter Methoden durchgeführt. Dafür wurden die Endpunkterheber geschult und ein Manual zur Endpunkterhebung bereitgestellt. Der CHAQ, mit dem der Endpunkt erhoben wurde, ist ein Instrument, das für Patienten geeignet ist, die <14 Jahre alt sind, sodass nur die Daten von sechs in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten in die Analysen einbezogen werden konnten. Alle *a priori* festgelegten statistischen Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden vollständig berichtet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 6; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 2). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen bei Kindern wird als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Treppensteigen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die MPS VII-Erkrankung ist hinsichtlich ihrer klinischen Manifestation eine sehr heterogene und zudem stark patienten-individuelle Erkrankung, die die Patienten physisch sowie kognitiv stark einschränkt. Außerdem zeigen einige Patienten Verzögerungen in ihrer funktionellen Entwicklung. Aufgrund dessen konnte der Endpunkt bereits zum Studienbeginn nicht bei allem Patienten erhoben werden (z.B. Patienten im Rollstuhl) oder konnte während der Studie nicht bei allen Patienten zu jeder Studienvisite erhoben werden (z.B. Patienten waren zu jung und kognitiv eingeschränkt, um Instruktionen des Endpunkterhebers immer zu befolgen). Der Test wurde insgesamt nicht durchgeführt bei Patienten, die nicht in der Lage waren den Test sicher oder verlässlich durchzuführen. Dies wurde vorab im Studienprotokoll festgelegt. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumbehandlung mit denen von Placebo vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 7; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 2). Es wurden jedoch *a priori* festgelegte statistische Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, durchgeführt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt 3MSCT wird als hoch eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach Anweisung des Studienmanuals und durch geschultes medizinisches Personal. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip, soweit die Patienten in der Lage waren, den Test sicher und zuverlässig durchzuführen (wie vorab im Studienprotokoll definiert). Alle *a priori* festgelegten statistischen Analysen zur Wirkung von Vestronidase alfa im Vergleich zur Baseline, die vor der ersten Verumbehandlung gemessen wurde, wurden vollständig berichtet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnte jedoch keine Parallelgruppenanalysen durchgeführt werden, die die Ergebnisse der Verumgruppe mit denen der Placebogruppe vergleichen (Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Behandlung = 7; Anzahl der untersuchten Patienten nach 24 Wochen Placebo = 2).

---

**Endpunkt: Gesamteindruck****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamteindruck wird als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und die Erhebung erfolgte nach den Anweisungen im Studienmanual. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle *a priori* festgelegten statistischen Methoden wurden berichtet und die Ergebnisse der Behandlung mit Vestronidase alfa wurden mit denen der Placebobehandlung verglichen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Inzidenz von unerwünschten Ereignissen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach genauen Anweisungen des Studienmanuals. Alle unerwünschten Ereignisse wurden wie in der Operationalisierung beschrieben kategorisiert und berichtet. Zusätzlich wurden detaillierte Berichte zu unerwünschten Ereignissen zur Verfügung gestellt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der Behandlung mit Vestronidase alfa wurden deskriptiv mit denen der Placebobehandlung verglichen. Die höhere Anzahl von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung mit Vestronidase alfa könnte zu einer Entblindung einzelner Patienten geführt haben. Aufgrund der hohen Qualitätsstandards der Studie wird jedoch davon ausgegangen, dass dies – falls zutreffend – keinen relevanten Einfluss auf den Bericht von unerwünschten Ereignissen hatte oder die Ergebnisse verzerrt haben könnte. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Inzidenz von unerwünschten Ereignissen wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber wussten nicht, wann bei einem Patienten der Crossover zur Verumbehandlung stattfand, und waren somit über den Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren im Studienzeitraum mindestens bis Woche 24 verblindet. Die Auswertung umfasste alle Patienten der ITT-Population. Die Erhebung des oben genannten Endpunkts erfolgte nach genauen Anweisungen des Studienmanuals. Alle Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen wurden wie in der Operationalisierung beschrieben kategorisiert und berichtet. Zusätzlich wurden detaillierte Berichte zu IARs zur Verfügung gestellt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der Behandlung mit Vestronidase alfa wurden deskriptiv mit denen der Placebobehandlung verglichen. Die höhere Anzahl von IARs während der Behandlung mit Vestronidase

alfa könnte zu einer Entblindung einzelner Patienten geführt haben. Aufgrund der hohen Qualitätsstandards der Studie wird jedoch davon ausgegangen, dass dies – falls zutreffend – keinen relevanten Einfluss auf den Bericht von IARs hatte oder die Ergebnisse verzerrt haben könnte. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen wird daher insgesamt 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - 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 Gruppeneinteilung 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:

---

---