

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

### **Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

### **5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

### **Wirkstoff: Vestronidase alfa**

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2019

Die vorliegende Version 1.1. vom 11. März 2019 ersetzt Version 1.0 der Nutzenbewertung vom 2. Januar 2019.

Es wurden formale Änderungen auf den Seiten 13, 49 (Tabelle 9) und 50 (Tabelle 10) vorgenommen. Die Änderungen dienen der sachlichen Richtigstellung. Das Bewertungsergebnis wird durch diese Änderungen nicht beeinflusst.

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	7
Hintergrund.....	9
1 Einführung .....	10
2 Nutzenbewertung .....	11
2.1 Fragestellung.....	11
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	11
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	13
2.4 Studiencharakteristika .....	13
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	26
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	26
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte .....	31
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	49
2.5.4 Statistische Methoden.....	51
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	55
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	56
2.6.2 Mortalität.....	64
2.6.3 Morbidität.....	65
2.6.4 Lebensqualität.....	84
2.6.5 Sicherheit .....	85
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	95
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Vestronidase alfa .....	95
3.2 Design und Methodik der Studie .....	95
3.3 Wirksamkeit .....	98
3.4 Lebensqualität .....	105
3.5 Sicherheit.....	106
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	107
5 Zusammenfassung der Bewertung .....	108
Referenzen .....	114

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der eingereichten Studien .....	12
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie UX003-CL301 .....	13
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie UX003-CL201 .....	18
Tabelle 4: Charakterisierung der UX003-CL203.....	21
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention .....	25
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	45
Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studie UX003-CL301 .....	49
Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie UX003-CL301 .....	50
Tabelle 11: Allgemeine Angaben zu Studie UX003-CL301 .....	56
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie UX003-CL301 .....	57
Tabelle 13: Vorerkrankungen der Patienten ( $\geq 30\%$ ) in der Studie UX003-CL301 .....	58
Tabelle 14: Begleitmedikation während der Studie UX003-CL301 .....	59
Tabelle 15: Allgemeine Angaben zu Studie UX003-CL201 .....	60
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie UX003-CL201 .....	61
Tabelle 17: Allgemeine Angaben zu Studie UX003-CL203 .....	62
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie UX003-CL203 .....	63
Tabelle 19: Medizinische Vorgeschichte der Patienten (Inzidenz $\geq 30\%$ ) in der Studie UX003-CL203.....	64
Tabelle 20: Ergebnisse zum Gruppenvergleich zur prozentualen Änderung der uGAG-DS- Ausscheidung zwischen Placebo- und Vestronidase-alfa-Behandlung über den Studienverlauf im Vergleich zu Baseline in der Studie UX003-CL301 .....	65
Tabelle 21: Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich der prozentuale Änderung im Vergleich zu Baseline von uGAG-DS in Studie UX003-CL301 und Studie UX003-CL203 .....	67
Tabelle 22: Ergebnisse der prozentualen Änderung von uGAG-DS der Studie UX003-CL201..	68
Tabelle 23: Intraindividueller Vergleich über den Behandlungszeitraum mit Vestronidase alfa im Vergleich zu Baseline für den Endpunkt 6MWT der Studie UX003-CL301 .....	69
Tabelle 24: Ergebnisse des intraindividuellen Vergleichs über den Behandlungszeitraum zu Baseline der Änderung der Gehstrecke der Studie UX003-CL201 .....	70
Tabelle 25: Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich zur Änderung im Vergleich zu Baseline des Endpunkts 2MWT für die Studie UX003-CL301 .....	71
Tabelle 26: Ergebnisse für die Sehschärfe beider Augen für die Studie UX003-CL301 .....	73
Tabelle 27: Ergebnisse für die Sehschärfe beider Augen für die Studie UX003-CL201 .....	74
Tabelle 28: Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich über den Studienverlauf im Vergleich zu Baseline für den anthropometrischen Parameter Stehhöhe in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL203 .....	75

Tabelle 29: Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich über den Behandlungsverlauf im Vergleich zu Baseline für den anthropometrischen Parameter Stehhöhe der Studie UX003-CL201 .....	77
Tabelle 30: Ergebnisse für den intraindividuellen Vergleich über den Behandlungszeitraum im Vergleich zu Baseline für den anthropometrischen Parameter Körpergewicht der Studie UX003-CL301 .....	77
Tabelle 31: Ergebnisse zum Gruppenvergleich der Änderung zu Baseline zu Woche 8, 16 und 24 zwischen Placebo- und Vestronidase-alfa-Behandlung bei feinmotorischen Fähigkeiten gemessen mittels BOT-2 in der Studie UX003-CL301.....	78
Tabelle 32: Ergebnisse zur intraindividuellen Änderung zu den Behandlungsvisiten im Vergleich zu Baseline für die 4 BOT-2-Subtests für die Studie UX003-CL301 .....	79
Tabelle 33: Ergebnisse zu den 4 BOT-2-Subtests für die Patienten der Studie UX003-CL201..	80
Tabelle 34: Ergebnisse für den Gruppenvergleich der Änderung zu Baseline zwischen der Placebo- und Vestronidase-alfa-Behandlung für den Gesamtscore des PedsQL-Fatigue im Vergleich zu Woche 8, 16 und 24 in Studie UX003-CL301 .....	81
Tabelle 35: Ergebnisse für den intraindividuellen Vergleich der Änderung zu Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt PedsQL-Fatigue unter Vestronidase-alfa-Behandlung der Studie UX003-CL301.....	82
Tabelle 36: Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich der Änderung im Studienverlauf zu Baseline für den Endpunkt CHAQ unter Vestronidase- alfa-Behandlung in der Studie UX003-CL301 .....	84
Tabelle 37: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE der Studien UX003-CL301, UX003-CL203 und UX003-CL201 .....	85
Tabelle 38: UE mit Inzidenz $\geq 15$ % in der Studie UX003-CL301.....	86
Tabelle 39: Häufigkeit von IAR in der Studie UX003-CL301.....	87
Tabelle 40: IAR nach APRG-Muster mit Inzidenz $\geq 10$ % in der Studie UX003-CL301 über den gesamten Studienverlauf bis zu Woche 48 .....	88
Tabelle 41: UE mit Häufigkeiten $> 50$ %, die in der bis zu 120-wöchigen Behandlungsphase der Studie UX003-CL201 aufgetreten sind.....	88
Tabelle 42: Alle SUE, die in der Studie UX003-CL201 während der Behandlungsphase von bis zu 120 Wochen aufgetreten sind.....	89
Tabelle 43: UE mit Häufigkeit $\geq 20$ % in der Studie UX003-CL203.....	90
Tabelle 44: Häufigkeit aller aufgetretenen UE CTCAE-Grad $\geq 3$ in der Studie UX003-CL203 ...	91
Tabelle 45: Häufigkeit aller aufgetretenen SUE in der Studie UX003-CL203.....	92
Tabelle 46: Häufigkeit von IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen in der Studie UX003-CL203 .....	93
Tabelle 47: Häufigkeiten von IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen der Studie UX003-CL203 .....	93
Tabelle 48: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Vestronidase alfa der Studie UX003-CL301 zur Darstellung der Änderung von Behandlungswoche 24 zu Baseline.....	108

Tabelle 49: Gruppenvergleich zur Veränderung zu Baseline zwischen Placebo und Vestronidase alfa über den gesamten Studienverlauf zu Woche 16 und Woche 24 (Studie UX003-CL301).....	111
Tabelle 50: Zusammenfassende Darstellung zur Sicherheit zu den Behandlungsgruppen Vestronidase alfa und Placebo der Studie UX003-CL301 zu Woche 48 .....	112
Tabelle 51: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Vestronidase alfa der Studie UX003- CL203 .....	113

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign der Studie UX003-CL301 .....	18
Abbildung 2: Studiendesign der Studie UX003-CL201 .....	21
Abbildung 3: Studiendesign der Studie UX003-CL203 .....	24
Abbildung 4: Prozentuale Reduktion der uGAG-DS-Konzentration von Baseline (Woche 0) bis Woche 48 der Studie UX003-CL301 .....	66
Abbildung 5: Prozentuale Reduktion der uGAG-DS-Konzentration von Baseline (Woche 0) bis Woche 96 in der Studie UX003-CL203 .....	66
Abbildung 6: Prozentuale Änderung des uGAG-DS von Woche 0 bis Woche 120 pro Patient der Studie UX003-CL201 .....	68
Abbildung 7: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT vor bzw. nach Behandlung mit Vestronidase alfa über den gesamten Studienverlauf der Studie UX003-CL301 ..	69
Abbildung 8: Ergebnisse für den Endpunkt 2MWT nach Behandlung mit Vestronidase alfa über den gesamten Studienverlauf der Studie UX003-CL301 der einzelnen Patienten, die zu Baseline in der Lage waren den Test durchzuführen.....	72
Abbildung 9: Individuelle Veränderung der standardisierten Körpergröße pro Patient für die letzten 2 Jahre vor (Pre-Treatment) und während der Behandlung (Post-Treatment) mit Vestronidase alfa in der Studie UX003-CL203 .....	76
Abbildung 10: Intraindividuelle Vergleiche der Änderung zu Baseline des PedsQL-Fatigue-Gesamtscores in der Studie UX003-CL301 .....	83

## Abkürzungsverzeichnis

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)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APRG	Adverse Physiology Reporting Group
ATS	American Thoracic Society
Bayley-III-Test	Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition
CGI	Klinischer Gesamteindruck (Clinical Global Impression)
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CS	Chondroitinsulfat
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMB	Dimethyl-Methylenblau
DS	Dermatansulfat
eIND	emergency Investigational New Drug
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FVC	Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
GAG	Glykosaminoglykane
GEE	Generalized Estimating Equation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAQ DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HS	Heparansulfat
IAR	Infusionsassoziierte Reaktion/en
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LC-MS/MS	Flüssig-Chromatographie-Tandem – Massenspektrometrie
LogMAR	Logarithmus der angularen Sehschärfe (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution)

LS	Least Square
MAA	Market Authorization Application (Zulassungsantrag)
MDRI	Multidimensionale klinische Symptomatik (Multi Domain Responder Index)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MPS	Mukopolysaccharidose
MPS VII	Mukopolysaccharidose Typ VII
MPS HAQ	Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire
MVV	Maximale willkürliche Ventilation (Maximum Ventilatory Ventilation)
n/N	Anzahl
PedsQL-Fatigue	Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale
PROMIS HAQ	Patient-Reported Outcomes Measurements Information System Health Assessment Questionnaire
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
rhGUS	humane $\beta$ -Glucuronidase
SAP	statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
uGAG	urinäre/s Glykosaminoglykan/e
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA



## Hintergrund

Vestronidase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vestronidase alfa zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Vestronidase alfa in seiner Sitzung am 11. Dezember 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Oktober 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Einführung

Mukopolysaccharidose Typ VII (MPS VII), auch Morbus Sly (Sly-Syndrom) genannt, ist eine lysosomale Speichererkrankung, bei der es zu Störungen beim Abbau von Glykosaminoglykanen (GAG) auf Grund eines Defekts des Enzyms  $\beta$ -Glucuronidase kommt. Dieses Enzym ist u. a. für den Abbau von Dermatansulfat (DS) und Chondroitinsulfat (CS) verantwortlich. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt und tritt mit einer Häufigkeit von 1:1.000.000 eher selten auf [9,33].

Es handelt sich um eine heterogene Ausprägung der Erkrankung. So können bereits Symptome ab Geburt bzw. pränatal mit späterem schwerem Krankheitsverlauf auftreten bzw. sich erst im Jugendalter mit mildem Krankheitsverlauf äußern. Die Erkrankung kann bereits pränatal durch eine Wasseransammlung im Körper des ungeborenen Kindes (Hydrops fetalis) auftreten. In einer Studie zum natürlichen Verlauf der Erkrankung an 56 Kindern wurde beobachtet, dass 50 % der Patienten pränatal bzw. bis zu einem Jahr nach der Geburt an Komplikationen des Hydrops fetalis, an respiratorischem Versagen oder an Nierenversagen verstarben. Respiratorische, kardiologische Komplikationen führten auch bei älteren Patienten zum Tod. Die Patienten versterben in der 2. oder 3. Lebensdekade [28]. Die mediane Überlebenszeit ab Geburt wurde in einer ähnlichen Studie auf 360 Monate geschätzt [62,63]. Der pU gibt im Dossier ein medianes Überleben von 30 Jahren nach einem Hydrops fetalis an (Modul 3). Symptome äußern sich z. T. sehr heterogen. Es kann zu Kleinwuchs mit einer Kiel-/Trichterbrust kommen, zu muskuloskeletalen Deformitäten wie Skoliose, zu Hernien im Leisten-/Nabelbereich, zu Seh- und Hörstörungen, zu kardiopulmonale Komplikationen und zu kognitiven Einschränkungen [9,28].

Die Diagnose wird durch klinische Beurteilung der Krankheitsgeschichte sowie anhand der Bestimmung von Glykosaminoglykanen im Blut oder in der Haut vorgenommen. Ein genetischer Test zur Bestimmung von Mutationen beim  $\beta$ -Glucuronidase-Gen ist ebenfalls möglich. Eine pränatale Diagnostik wird ebenfalls angeboten [9].

Es wird eine symptomatische Therapie bei den Patienten durchgeführt. Beispielsweise werden Operationen bei Leistenbrüchen oder Knochendeformitäten, aber auch bei ophthalmologischen oder kardiologischen Komplikationen durchgeführt. Gemäß dem EPAR (European Public Assessment Report) wurde eine Knochenmarktransplantation bei 7 Patienten durchgeführt, um neurologische Komplikationen zu verzögern oder zu verhindern. Es zeigte sich kein Einfluss auf Knochenerkrankungen beim Einsatz im fortgeschrittenen Krankheitsstadium [9].

### **Vestronidase alfa**

Vestronidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen  $\beta$ -Glucuronidase (rhGUS) und wird zur Enzymersatztherapie bei MPS VII aller Altersgruppen eingesetzt. Es ist indiziert zu Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen. Die empfohlene Dosis beträgt 4,0 mg/kg Körpergewicht durch intravenöse Infusion alle zwei Wochen. Vestronidase alfa wurde von der EMA (European Medicines Agency) „unter besonderen Bedingungen“ zugelassen.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Vestronidase alfa (Mepsevii®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose Typ VII (MPS VII; Sly-Syndrom) aller Altersstufen mit Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

#### Pivotal Studie: UX003-CL301

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. [Randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Blind-Start-Crossover-Parallelgruppenstudie mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 auf 4 Behandlungsgruppen und einer Studiendauer von 48 Wochen zur Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit von 4,0 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]

#### Weitere zur Bewertung des Zusatznutzens eingereichte Studien:

- **UX003-CL201:** 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. [Offene, multizentrische, einarmige, Phase-I/II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Dosierung von 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg und 4,0 mg/kg Vestronidase alfa, verabreicht alle zwei Wochen zur Behandlung von Patienten im Alter von 5 bis 30 Jahren, die an MPS VII leiden] Die Studie besteht aus zwei Teilen. Der erste Studienteil besteht aus der initialen Behandlungsphase (bis zu 14 Wochen), der Dosisfindungsphase (8 Wochen) und der Fortsetzungsphase (bis zu 36 Wochen) sowie einem zweiten Studienteil, der aus einer Langzeit-Extensionsphase von bis zu 168 Wochen besteht, bei denen die Patienten Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen erhalten haben. Bei der Studie handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie bei der drei Patienten Vestronidase alfa sowohl in der zulassungsrelevanten Dosierung von 4,0 mg/kg als auch in niedrigeren Dosierungen von 1,0 und 2,0 mg/kg erhalten haben. Es werden in der Nutzenbewertung die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Verlängerungsstudie dargestellt.
- **UX003-CL203:** An Open-label Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in MPS 7 Patients Less than 5 Years Old [Offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerierbarkeit von 4,0 mg/kg Vestronidase alfa, verabreicht alle zwei Wochen]

Es konnten Patienten im Alter von bis zu 5 Jahren, die an MPS VII leiden, teilnehmen. Die Studie bestand aus zwei Teilen: einer 48-wöchigen Behandlungsphase und einer 190-wöchigen Fortsetzungsphase.

Da in den Studien UX003-CL301 sowie UX003-CL201 Patienten ab 5 Jahren eingeschlossen wurden, wird die Studie UX003-CL203 ebenfalls in der Nutzenbewertung dargestellt, da die Teilnahme von jüngeren Patienten (< 5 Jahren) an der Studie möglich war.

#### Weitere nicht-in der Nutzenbewertung berücksichtigte Studie

- **UX003-CL202:** A Long-Term Open-Label Treatment and Extension Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Subjects with MPS 7. [Offene, einarmige multizentrische Behandlungs- und Verlängerungsstudie der Studie UX003 mit MPS-VII-Patienten, die entweder zu Studienbeginn behandlungsnaiv waren oder bereits in anderen Studien mit Vestronidase alfa vorbehandelt wurden].

Die Studiendauer sollte bis zu 144 Wochen betragen. In die Studie wurden Patienten der Studie UX003-301 eingeschlossen. Gemäß pU existierte zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine systematische Datenauswertung der Studie. Für die Sicherheitsendpunkte hat der pU im Dossier Ergebnisse von 10 der 12 eingeschlossenen Patienten des Datenschnitts vom 12. Juni 2017 für den Zulassungsantrag bei der EMA vorgelegt, während Daten zur Wirksamkeit zur Dossiereinreichung fehlen. Der finale Studienbericht ist für das Frühjahr 2019 geplant. Da keine Daten zur Wirksamkeit für das Dossier vorgelegt wurden, wird auf eine Darstellung der Studie in der Nutzenbewertung verzichtet.

Tabelle 1: Übersicht der eingereichten Studien

Studie	UX003-CL301	UX003-CL201	UX003-CL202	UX003-CL203
<b>Status</b>	abgeschlossen	abgeschlossen	laufend <sup>1)</sup> Rekrutierung abgeschlossen <sup>1)</sup>	laufend <sup>2)</sup> Rekrutierung abgeschlossen <sup>2)</sup>
<b>Studien-design</b>	Randomisierte, multizentrische, placebo-kontrollierte Blind-Start-Single-Cross-over-Studie im Parallelgruppendesign mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 auf 4 Behandlungsgruppen	Offene, multizentrische, einarmige, Phase-I/II-Studie, bei der Patienten Dosierungen von 1,0 und 2,0 und 4,0 mg/kg Vestronidase alfa verabreicht wurden	Offene, multizentrische Langzeitbehandlungsstudie, bei der sowohl mit Vestronidase alfa vorbehandelte bzw. nicht-vorbehandelte Patienten teilnehmen konnten	Offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie
<b>Studien-population</b>	Patienten mit MPS VII zwischen 5 und 35 Jahren	Patienten mit MPS VII zwischen 5 und 30 Jahren	Patienten mit MPS VII ab mindestens 5 Jahren	Patienten mit MPS VII < 5 Jahren
<b>Primärer Endpunkt (EP)</b>	Mittlere prozentuale Änderung der Konzentration des uGAG-DS nach der 24-wöchigen Behandlung gegenüber Baseline	uGAG-Exkretion (DS, CS, HS) von Woche 0 bis Woche 12	Sicherheit	Mittlere prozentuale Änderung der uGAG-Reduktion zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline
<b>Patienten-anzahl</b>	12 (geplant und eingeschlossen)	5 geplant, 3 eingeschlossen	20 geplant, 12 eingeschlossen	15 geplant, 8 eingeschlossen

Studie	UX003-CL301	UX003-CL201	UX003-CL202	UX003-CL203
<b>Studien- dauer</b>	48-wöchige Studien- dauer, davon von mindestens 24 Wochen Behand- lung mit Vestronidase alfa	1. Studienteil (initiale Behandlungs-, + Dosisfindungs-, + Fortsetzungsphase: 74 Wochen), 2. Studienteil: bis zu 168 Wochen	Bis zu 144-wöchige Behandlungsdauer	48-wöchige Behandlung + 190- wöchige Fortset- zungsphase

<sup>1)</sup> Angaben gemäß MAA für den Zulassungsantrag der EMA. Gemäß pU wird der Studienbericht im Frühjahr 2019 erwartet.

<sup>2)</sup> Angaben gemäß Dossier. Finaler Bericht im ersten Quartal 2019 erwartet.

Abkürzungen: CS: Chondroitinsulfat; DS: Dermatansulfat; EMA: European Medicines Agency; HS: Heparansulfat; MAA: Market Authorization Application; MPS VII: Mukopolysaccharidose Typ VII; pU: pharmazeutischer Unternehmer; uGAG: urinärer Glykosaminoglykans.

## 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Vestronidase alfa wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Vestronidase alfa [45]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [9]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie UX003-CL301 [55,56,57]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie UX003-CL201 [47,48,49]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie UX003-CL203 [52,53,54]
- Market Authorisation Application (MAA) – Bericht zur Zulassung bei der EMA [50,51]

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Vestronidase alfa basieren auf der Zulassungsstudie UX003-CL301 sowie den Studien UX003-CL201 und UX003-CL203. Die Studien und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

*Tabelle 2: Charakterisierung der Studie UX003-CL301*

Charakteris- tikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Blind-Start-Single-Crossover-Parallelgruppenstudie mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 auf 4 Behandlungsgruppen.</p> <p>Während des Untersuchungszeitraums wurden 12 Patienten in eine der 4 Behandlungsgruppen (n = 3) randomisiert, die unterschiedliche Behandlungssequenzen darstellen. Die Randomisierung erfolgte anhand eines Interactive Web Response Systems (IWRS) durch eine unabhängige Organisation, sodass das Studienpersonal keinen Zugriff auf die Behandlungszuteilung hatte. Die Randomisierung sollte innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite erfolgen.</p> <p>Klinische Untersuchungen waren sowohl am Tag der Randomisierung (Woche 0) als auch am Tag des Screenings mit einem Mindestabstand von 5 Tagen geplant. Die Untersuchungen zu Woche 0 sollten innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation abgeschlossen sein.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Eine Gruppe erhielt von Beginn an Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen, während die Patienten in den weiteren drei Behandlungsgruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten vom Placebo-Arm in den Behandlungs-Arm wechselten.</p> <p>Die Patienten, die Prüfarzte sowie der Sponsor waren zu Beginn der Studie bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet gewesen. Es war geplant, die Verblindung für das Studienpersonal und die an der Studie teilnehmenden Patienten über den gesamten Studienverlauf aufrechtzuerhalten.</p> <p>Die Behandlungsdauer mit Vestronidase alfa in allen Behandlungsgruppen betrug mindestens 24 Wochen. Patienten stellten sich im Studienzentrum alle zwei Wochen vor, um die Studienmedikation zu erhalten sowie für Probenabnahmen zur Bestimmung von GAG-Konzentrationen im Urin und im Serum und zur Erhebung von Sicherheitsparametern. Die Erhebungen zu den Endpunkten wurde alle 8 Wochen durchgeführt. Alle Patienten erhielten die Prüfmedikation anschließend bis Woche 48. Es bestand die Möglichkeit an der Extensionsstudie UX003-CL202 teilzunehmen.</p> <p>Behandlungswochen waren wie folgt definiert:  <u>Placebo-Arm:</u> Behandlungswoche = Studienwoche  <u>Vestronidase-alfa-Arm:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe A: Behandlungswoche = Studienwoche</li> <li>• Gruppe B: Behandlungswoche = Studienwoche 8</li> <li>• Gruppe C: Behandlungswoche = Studienwoche 16</li> <li>• Gruppe D: Behandlungswoche = Studienwoche 24</li> </ul> </p> <p><u>Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie</u>            Patienten konnten aus der Studie ausscheiden, sofern unzumutbare UE auftraten, auf Grund einer Erkrankung, die für den Patienten eine Gefahr darstellte oder die Aussagekraft der Studie einschränken könnte, auf Wunsch des Patienten, Prüfarztes oder Sponsors oder auf Grund von Protokollverletzungen und unzuverlässigem Verhalten. Patienten sollten innerhalb von 4 Wochen nach Ausscheiden an der Studienabbruchvisite teilnehmen.</p> <p><u>Data Monitoring Committee (DMC)</u>            Ein unabhängiges Datenmonitoring-Komitee hat die Patientensicherheit während der Studie überwacht. Das DMC konnte u. a. Empfehlungen geben, ob die Studie pausiert oder abgebrochen werden sollte, Änderungen notwendig wären bzw. ob der Einschluss von Patienten in die Studie vorübergehend gestoppt werden sollte. Ebenfalls konnte der DMC den Verlauf der Studie, die Datenqualität der Studie, den Zeitplan, Studienrekrutierung sowie das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Patienten evaluieren.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte Diagnose von MPS VII, die mittels Leukozyten- oder Fibroblasten-Glucuronidase-Enzym-Assay oder Gentest durchgeführt worden ist.</li> <li>• Erhöhte uGAG-Exkretion, mindestens dreifach über dem für das Alter normalen Mittelwert.</li> <li>• 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.</li> <li>• Personen, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung <math>\geq 5</math> bis 35 Jahren (inklusive) alt waren.</li> <li>• Personen, die noch nie zuvor mit Vestronidase alfa behandelt worden waren</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen, die sich einer erfolgreichen Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation unterzogen hatten oder die jeglichen nachweisbaren Chimärismus mit Spenderzellen zeigten.</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Größere Operationen innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn oder geplante größere Operationen während der Studie, die keine sichere Teilnahme an der Studie erlaubt hätten.</li> <li>• Vorhandensein oder Krankheitsgeschichte einer Überempfindlichkeit gegen Vestronidase alfa oder dessen weitere Bestandteile, durch die (aus Sicht des Untersuchenden) der Patient einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse ausgesetzt gewesen wäre.</li> <li>• Verwendung jeglicher Prüfpräparate (Arzneimittel oder Medizinprodukte oder in Kombination) innerhalb von 30 Tagen vor Screening oder vor Fertigstellung der geplanten Studienbewertungen.</li> <li>• Schlechter Gesundheitszustand, sodass nach Beurteilung durch den Prüfarzt eine sofortige chirurgische Intervention oder andere Behandlung in Betracht gezogen werden muss, die eine sichere Teilnahme an der Studie nicht erlaubt hätte.</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p><b>Behandlungsgruppen</b></p> <p><u>Gruppe A (n = 3):</u> 48-wöchige Behandlung mit 4,0 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 zwei Wochen und anschließende 40-wöchige Behandlung mit 4,0 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 zwei Wochen und anschließende 32-wöchige Behandlung mit 4,0 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 zwei Wochen und anschließende 24-wöchige Behandlung mit 4,0 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen</p> <p><b>Behandlungsdauer mit Prüfmedikation</b> 48 Wochen, davon mindestens 24 Wochen mit Vestronidase alfa 4,0 mg/kg i.v. alle zwei Wochen</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Orte der Durchführung</b> 4 Studienzentren in den USA</p> <p><b>Zeitraum der Durchführung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekrutierung der 12 Patienten fand in einem Zeitraum von ca. 6 Monaten statt (erste Aufnahme 02.12.2014, letzte Aufnahme 26.05.2015)</li> <li>• Erster Patient, erste Visite: 02.12.2014</li> <li>• Letzter Patient, letzte Visite: 04.05.2016</li> </ul> <p><b>Datenschnitte:</b> keine angegeben</p> <p><b>Interimsanalysen:</b> nicht durchgeführt</p> <p><b>Datum des finalen Studienberichts:</b> 09.01.2017</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Konzentration des uGAG-DS nach einer 24-wöchigen Behandlung im Vergleich zu Baseline.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDRI – kombinierter Endpunkt bestehend aus 6 Domänen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6MWT</li> <li>○ FVC</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
gemäß Studienprotokoll	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schultergelenksbeweglichkeit</li> <li>○ Sehschärfe</li> <li>○ BOT-2 – Feinmotorik</li> <li>○ BOT-2 – Grobmotorik.</li> </ul> <p>(Es wurde post hoc noch eine Domäne (PedsQL-Fatigue) eingefügt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratorische Funktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MVV</li> <li>○ FVC</li> </ul> </li> <li>• Gehfähigkeit: 6MWT</li> <li>• Schultergelenksbeweglichkeit</li> <li>• Sehschärfe</li> <li>• Motorische Fähigkeit: BOT-2</li> <li>• PedsQL-Fatigue</li> <li>• ICR (Individual Clinical Response)</li> <li>• ICP (Impactful Clinical Problems))</li> </ul> <p><b>Tertiäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messung der CS- und HS-Konzentration im Urin</li> <li>• Hepatosplenomegalie:</li> <li>• Ventrikuläre Muskelmasse und Funktion:</li> <li>• 3MSCT</li> <li>• 2MWT (als Teil des 6MWT)</li> <li>• Anthropometrische Parameter (Wachstum) als Stehhöhe bzw. Sitzhöhe (sofern anwendbar) und Körpergewicht</li> <li>• Patienten-berichtete Behinderungen und Schmerzen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MPS HAQ</li> <li>○ CHAQ</li> <li>○ PROMIS HAQ</li> </ul> </li> <li>• Gesamteindruck (CGI)</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Körperliche Untersuchungen</li> <li>• Vitalzeichen und klinische Laboruntersuchungen</li> <li>• Begleitmedikation</li> <li>• Antikörper gegen rhGUS</li> <li>• Komplement C3-, C4-, CH50-Konzentrationen</li> </ul>
Subgruppenanalysen	--
Protokolländerungen	<p>5 Protokolländerungen, die ersten drei fanden vor Studienbeginn statt.</p> <p><u>Amendment 1 (03.09.2014, vor Einschluss erster Patient)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Endpunkt ICR wurde als tertiärer Endpunkt in Europa und anderen Ländern hinzugefügt (in USA als erster Endpunkt).</li> <li>• Einen Überblick zum ICR sowie die Bestimmung für jeden Patienten sollte im Prüfplan gegeben werden.</li> <li>• Der BOT-2 sollte auf die grobmotorischen Domänen, einschließlich Gleichgewicht, Laufgeschwindigkeit und Beweglichkeit, erweitert werden (anstelle von 2 Domänen, jetzt 4 Domänen untersucht).</li> <li>• Der MPS HAQ und die PedsQL-Fatigue wurden aus dem Endpunkt MDRI entfernt und der Endpunkt BOT-2 – Grobmotorik wurde eingefügt.</li> <li>• Der Endpunkt PedsQL-Fatigue wurde als sekundärer Endpunkt und nicht als tertiärer Endpunkt gewählt.</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Endpunkt Sehschärfe wurde als sekundärer Endpunkt und nicht als tertiärer Endpunkt gewählt.</li> <li>• Der 2MWT wurde als tertiärer Endpunkt definiert (zunächst als Interimsanalyse des 6MWT deklariert).</li> <li>• Die Bestimmung von Inflammations-Biomarkern im Serum wurde als tertiärer Endpunkt definiert.</li> <li>• Es wurde aufgeklärt, dass die APRG zusätzlich zu den Standarduntersuchungen der UE und Laborwerten durchgeführt wird und unterstützend angewendet wird, um IAR zu erfassen.</li> <li>• Der ICR wurde im Abschnitt „Statistische Methoden“ aufgenommen. Zudem wurde in dem Abschnitt deklariert, dass die uGAG-Analyse (prozentuale Änderung zur Baseline) mit einem GEE-Modell und nicht mit dem p-Value berechnet wird. Mit dem GEE-Modell werden keine fehlenden Daten ersetzt.</li> <li>• Die Altersspanne für die Einschlusskriterien wurde von 5–30 auf 5–35 Jahre erweitert.</li> </ul> <p><u>Amendment 2 (18.09.2014, vor Einschluss erster Patient):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die geplante Dosierung von 2,0 mg/kg Vestronidase alfa (i.v. alle zwei Wochen) wird auf 4,0 mg/kg Vestronidase alfa (i.v. alle zwei Wochen) geändert.</li> </ul> <p><u>Amendment 3 (07.10.2014):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Die drei bedeutungsvollsten klinischen Probleme, die vom Patienten bzw. Eltern/ Pfleger/Betreuer berichtet wurden, wurden in einer Likert-Skala analysiert (ein geringerer Wert reflektiert einen geringeren Einfluss auf das tägliche Leben) und die Änderung des Wertes innerhalb der Behandlungsperiode wurde bestimmt.</li> <li>• Der klinische Gesamteindruck wurde erweitert, um die Bewertung von Patienten bzw. Eltern/Pfleger/Betreuer. Zusätzlich werden Einzelberichte der Patienten hinzugefügt.</li> </ul> <p><u>Amendment 5 (18.04.2016):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Bezugnahme zu spezifischen Methoden der GAG-Messung in Blut und Urin wurden entfernt, da verschiedene Assays zur Verfügung standen. Rationale: Verschiedene Assays standen zur Verfügung.</li> <li>• Es wurde eindeutig klargestellt, dass die letzte Studienvisite an Woche 48 erfolgt. Rationale: Zum Verständnis.</li> <li>• Es wurde eindeutig klargestellt, dass der pU informiert werden muss, sobald eine Entblindung der Patienten im Notfall geschehen ist. Rationale: Zum Verständnis.</li> </ul>

Abkürzungen: 2MWT: Zwei-Minuten-Gehstreckentest; 3MSCT: Drei-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: Sechs-Minuten-Gehstreckentest; APRG: Adverse Physiology Reporting Group; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; CGI: Klinischer Gesamteindruck; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; CS: Chondroitinsulfat; DS: Dermatansulfat; FVC: Forcierte Vitalkapazität; GEE: Generalized Estimating Equation; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion/en; ICR: Individual Clinical Response; MDRI: Multidimensionale klinische Symptomatik; MPS VII: Mukopolysaccharidose Typ VII; MPS HAQ: Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire; MVV: maximale willkürliche Ventilation; PedsQL-Fatigue: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; PROMIS HAQ: Patient-Reported Outcomes Measurements Information System Health Assessment Questionnaire; rhGUS: humane  $\beta$ -Glucuronidase; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; uGAG: urinaire Glykosaminoglykane.

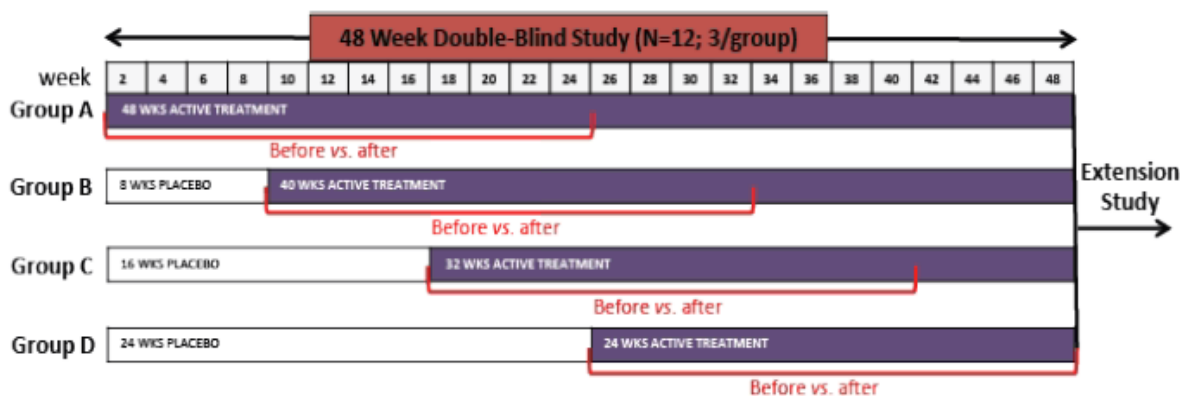


Abbildung 1: Studiendesign der Studie UX003-CL301

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie UX003-CL201

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Dosierung von 1,0 und 2,0 und 4,0 mg/kg Vestronidase alfa, verabreicht alle zwei Wochen zur Behandlung von Patienten im Alter von 5–30 Jahren, die an MPS VII leiden.</p> <p>Offene, multizentrische, einarmige, Phase-I/II-Studie, die aus zwei Studienteilen besteht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Studienteil: <ul style="list-style-type: none"> <li>Initiale Behandlungsphase: 2,0 mg/kg Vestronidase alfa, i.v. alle zwei Wochen für 12 Wochen</li> <li>Dosisfindungsphase (insgesamt 24 Wochen; Vestronidase alfa i.v. alle zwei 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> <li>Fortsetzungsphase: 2 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen für bis zu 36 Wochen</li> </ul> </li> <li>2. Studienteil (knüpft an den 1. Studienteil an): Langzeit-Extensionsphase, in der Patienten 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen für bis zu 168 Wochen.</li> </ul> <p>Ein Data Monitoring Committee wurde eingesetzt, um den Studienverlauf und Sicherheit der Studie zu überwachen.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Ausgewählte Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestätigte Diagnose von MPS VII, die mittels Leukozyten- oder Fibroblasten-Glucuronidase-Enzym-Assay oder mittels Gentest durchgeführt worden ist.</li> <li>Erhöhte uGAG-Exkretion, mindestens zweifach über dem für das Alter normalen Mittelwert.</li> <li>Probanden im Alter von 5–30 Jahren.</li> </ul> <p><b>Ausgewählte Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Probanden, die sich einer erfolgreichen Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation unterzogen haben oder die jeglichen nachweisbaren Chimärismus mit Spenderzellen zeigten.</li> <li>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.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <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 hätte, die Studie nicht zu.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	N = 3
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Orte der Durchführung</b> 3 Studienzentren (Türkei, Spanien, UK). Zwei Patienten kamen ursprünglich aus der Türkei und ein Patient aus Spanien. Die Patienten wurden in UK in die Studie eingeschlossen und stellten sich am dortigen Studienzentrum für die Visiten vor. Urin-/Blutabnahmen sowie Applikation der Prüfmedikation wurden an den lokalen Studienzentren durchgeführt.</p> <p><b>Zeitraum der Durchführung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Aufnahme eines Patienten: 18.11.2013</li> <li>• Letzte Visite des letzten Patienten: 13.07.2016</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> uGAG-Exkretion (DS, CS, HS) von Woche 0 bis Woche 12</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6MWT</li> <li>• 3MSCT</li> <li>• Respiratorische Funktion <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MVV</li> <li>○ FVC</li> <li>○ FEV1</li> </ul> </li> <li>• Anthropometrische Parameter (Körpergröße, Gewicht, Wachstum)</li> <li>• Schultergelenksbeweglichkeit</li> </ul> <p><b>Weitere Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GAG-Konzentrationen im Serum</li> <li>• Motorische Fähigkeit: BOT-2</li> <li>• Gesamteindruck: PGI-C</li> <li>• MPS HAQ</li> <li>• Sehschärfe</li> <li>• Hepatosplenomegalie:</li> <li>• Ventrikuläre Muskelmasse und Funktion:</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>
<b>Relevante Protokolländerungen</b>	<p><u>Amendment 1 (22. November 2013; nach Einschluss des ersten Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anzahl der Studienzentren wurde von einem Studienzentrum in UK auf 6 weltweit erweitert. Rationale: Option weitere Studienzentren hinzuzufügen.</li> <li>• Einschlusskriterium uGAG: Erläuterung des referenzierten Normalbereichs. Rationale: Der Normalbereich des uGAG wurde als der altersspezifische Durchschnitt erläutert.</li> <li>• 6MWT: Wurde dahingehend geändert, sodass ein Rollator als Gehhilfe verwendet werden konnte. Rationale: Rollator, jedoch nicht Rollstühle, waren akzeptabel für die Evaluierung des 6MWT.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körpergröße: Es wurde geändert, dass die stehende Körpergröße auch aus der Messung der Länge der Ulna erhoben werden konnte. Rationale: Dies ist relevant für die Patienten, für die es nicht möglich war zu stehen.</li> <li>• 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. 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.</li> <li>• Bei Patienten, bei denen ein unerwartetes, schweres UE stattgefunden hat, das in Verbindung mit dem Arzneimittel stand, sollte zunächst beurteilt werden, ob die Patienten die Studie fortsetzen sollten. Patienten mit nicht akzeptabler Toxizität sollten von der Studie ausgeschlossen werden. Außerdem wurde geändert, dass allgemeine UE, die in Verbindung mit der MPS-VII-Erkrankung standen und sich nicht in der Anzahl und der Schwere veränderten, nicht zur Toxizität gezählt wurden. Rationale: Klärung der Definition einer nicht akzeptablen Toxizität bei UE, 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, wurden nicht als toxisch definiert.</li> <li>• Für Hypersensibilitätsreaktionen, 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 unterstützender Betreuung. Rationale: Basierend auf anderen Enzyersatztherapien u.a. in Patienten mit MPS (MPS I, MPS II, MPS IV) sei davon auszugehen, dass Infusionen mit Vestronidase alfa sicher und gut tolerierbar sind.</li> </ul> <p><u>Amendment 2 (01.12.2014; nach Einschluss des ersten Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 klargestellt, dass ca. 5 Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollten, jedoch 3 Patienten eingeschlossen wurden und diese vermutlich an den Langzeit-Extensionsstudienteil teilnehmen würden. Rationale: Die Studie wurde erweitert um Patienten, die den ersten Studienteil abgeschlossen haben, die Möglichkeit einer Verlängerung der Behandlung mit Vestronidase alfa zu geben. Eine vorläufige Analyse ergab, dass eine Dosierung von 4 mg/kg einer Dosierung von 2 mg/kg überlegen war.</li> <li>• Folgende Endpunkte wurden in den 2. 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. Rationale: Untersuchung der Langzeiteffekte hinsichtlich der Wirksamkeit von Vestronidase alfa.</li> <li>• Folgende Sicherheitsendpunkte wurden in den 2. Studienteil der Langzeit-Extensionsphase eingeschlossen (Messung alle 6 Monate bis Woche 240): Ärztliche Untersuchung, Messung klinischer Laborparameter, Schwangerschaftstests, Vitalparameter, UE. Begleitmedikation wird jede Woche durchgeführt/dokumentiert; Messung von Antikörpern wird jedes Vierteljahr bis Woche 240 sowie in Woche 84 durchgeführt. Rationale: Untersuchung der Langzeiteffekte hinsichtlich der Sicherheit von Vestronidase alfa.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es wurden die Absätze des Protokolls zu weiteren Messungen von uGAG für die Wochen 84, 85, 96, 97, 108, 109 aktualisiert. Die Tests wurden weiterhin vierteljährlich bis Woche 240 durchgeführt. Rationale: Weitere Untersuchung von Langzeiteffekten.</li> <li>In 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. Rationale: In den ersten 36 Wochen der Studie konnte keine Komplementaktivierung beobachtet werden. Es wurde deswegen keine Messung zum Zeitpunkt „vorzeitiges Studienende“ vorgenommen, da keine Infusion stattfindet.</li> <li>Beschreibung der statistischen Analysen und Interimsanalysen Rationale: Weitere Einzelheiten wurden bereitgestellt, um Analysen der Langzeit-Extensionsstudie sowie Interimsanalysen zu beschreiben.</li> </ul>

Abkürzungen: 3MST: Drei-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: Sechs-Minuten-Gehstreckentest; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; CS: Chondroitinsulfat; DS: Dermatansulfat; FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; GAG: Glykosaminoglykane HS: Heparansulfat; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion/en; MPS: Mukopolysaccharidose; MPS VII: Mukopolysaccharidose Typ VII; MPS HAQ: Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire; MVV: Maximale willkürliche Ventilation; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; uGAG: urinaire Glykosaminoglykane.

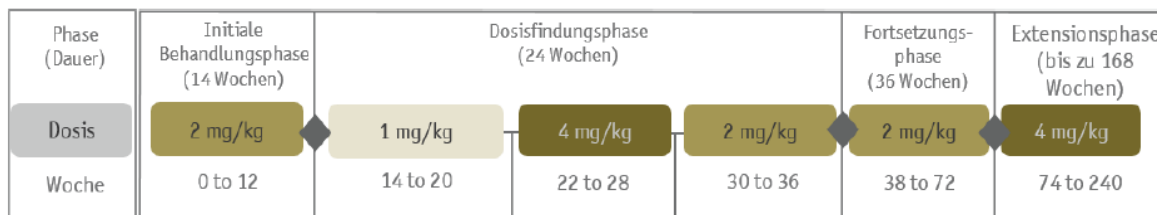


Abbildung 2: Studiendesign der Studie UX003-CL201

Tabelle 4: Charakterisierung der UX003-CL203

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerierbarkeit von 4,0 mg/kg Vestronidase alfa, verabreicht alle zwei Wochen zur Behandlung von Patienten im Alter von bis zu 5 Jahren, die an MPS VII leiden.</p> <p>Laufende, offene, einarmige, multizentrische Phase-II-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.</p> <p>Untersuchungen zum Screening sollten innerhalb von 7 Tage vor Applikation der ersten Dosis der Prüfmedikation abgeschlossen sein.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Behandlungsphase:</u> 48-wöchige Behandlung mit 4 mg/kg Vestronidase alfa i.v. alle zwei Wochen. Die Patienten waren alle zwei Wochen im Studienzentrum, um die Prüfmedikation zu erhalten sowie um Sicherheitsendpunkte zu dokumentieren. Hauptuntersuchungen zu Studienendpunkten sollten alle 12 Wochen erfolgen.</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 zwei Wochen. Die Patienten waren alle zwei Wochen im Studienzentrum, um die Prüfmedikation zu erhalten. Weitere Untersuchungen fanden in einem 12-, 24- und 48-wöchigen Rhythmus statt.</p> <p>Der Einsatz eines Daten-Monitoring Komitees war nicht geplant.</p> <p><u>Infusionsassozierte Reaktion (IAR)</u> 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).</p>
<b>Population</b>	<p><b>Ausgewählte Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte Diagnose von MPS VII, durchgeführt anhand eines Leukozyten- oder Fibroblasten-Glucuronidase-Enzym-Assay oder mittels Gentests.</li> <li>• Probanden unter 5 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung.</li> </ul> <p><b>Ausgewählte 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>• Überempfindlichkeit gegen Vestronidase alfa oder dessen weitere Bestandteile, durch die gemäß des Prüfarztes der Proband einem erhöhten Risiko für UE ausgesetzt gewesen wäre.</li> <li>• Schlechter Gesundheitszustand des Patienten, sodass nach Beurteilung durch den Prüfarzt eine sofortige chirurgische Intervention oder andere Behandlungen in Betracht gezogen werden muss, die eine sichere Teilnahme an der Studie nicht erlaubt hätten.</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Bis zu 15 Patienten geplant.</p> <p>Daten vorhanden für 8 Patienten zum 2. Datenschnitt (5 Patienten bis Woche 48 und 3 Patienten bis Woche 60).</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Orte der Durchführung</b> (zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 08.06.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Studienzentren</li> <li>• Patienten behandelt in 2 Studienzentren in den USA</li> </ul> <p>Weitere Studienzentren (keine Patienten): USA; Spanien, Portugal</p> <p><b>Zeitraum der Durchführung</b></p> <p>Erster Patient, erste Visite: 21.07.2015          Letzter Patient, letzte Visite: noch ausstehend</p> <p>1. Datenschnitt          Interimsanalyse: 08.06.2016          Interimsstudienbericht: 10.02.2017</p> <p>2. Datenschnitt zum Antwortschreiben für die EMA (120 Day EMA MAA Process)          Wirksamkeitsanalyse: 13.07.2017          Sicherheitsanalyse: 28.02.2017</p> <p>Finaler Studienbericht geplant für das 1. Quartal 2019.</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere prozentuale Änderung der uGAG-Reduktion zu Woche 48 im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Flüssigkeitschromatographie (LC) und Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS)</li> <li>• Normalisiert zur Kreatinkonzentration im Urin.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthropometrische Parameter             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Körpergröße</li> <li>○ Kopfumfang</li> <li>○ Gewicht</li> <li>○ Wachstumsgeschwindigkeit</li> </ul> </li> <li>• Hepatosplenomegalie</li> </ul> <p><b>Tertiäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messung der CS-Konzentration im Urin</li> <li>• Messung der HS-Konzentration im Urin</li> <li>• CGI</li> <li>• Funktionelle Entwicklung: Bayley-III-Test</li> <li>• Motorische Fähigkeiten: Gross Motor Milestone</li> <li>• Ventrikuläre Muskelmasse und Funktion: Echokardiogramm</li> <li>• Respiratorische Funktion: Pulsoxymetrie</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Es war keine Subgruppenanalyse a priori geplant.</p> <p>Es wurden post hoc Ergebnisse für anthropometrische Parameter und uGAG für Patienten mit einer eIND dargestellt.</p>
<b>Ausgewählte Protokolländerungen</b>	<p>Original-Studienprotokoll vom 09.01.2015</p> <p><u>Amendment 1 (05.10.2015; <a href="#">Einschluss erster Patient 21.07.2015</a>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollen wurde von ursprünglich 7 auf 15 Patienten erweitert, einschließlich 5 Säuglingen mit Hydrops fetalis.              Rationale: Eine Vergrößerung der Studienprobengröße ermöglicht eine robustere Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit.</li> <li>• GAG gemessen in Urin und Blut: NRE als die primäre Messmethode für GAG im Urin und Blut wurden aus dem Protokoll entfernt.              Rationale: Mehrere Assays für die Messung der pathologisch akkumulierten GAG stehen zur Verfügung. Die Methodik wird im SAP diskutiert.</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funktionale Entwicklung: Der Bayley-III-Test wurde nicht angewandt, wenn der Patient den höchsten maximal möglichen Wert gemäß der Rohdaten aufwies oder wenn eine valide und zuverlässige Durchführung des Tests gemäß des Prüfarztes am spezifischen Messtag nicht möglich ist. Rationale: Im Protokoll wurde zunächst angegeben, dass der Bayley-III-Test nicht weiter angewandt werden sollte, wenn der Patient den höchsten Wert äquivalent zum Alter aufwies. Die vorgenommene Änderung bietet hingegen einen einfacheren Schwellenwert. Zusätzlich besteht 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.</li> <li>• Motorische Fähigkeiten: Um motorische Fähigkeiten der Patienten zu bewerten, wurde die Gross Motor Milestone Checklist als tertiärer Endpunkt hinzugefügt. Rationale: Die Checkliste wurde hinzugefügt, um die motorischen Fähigkeiten der Patienten zu bewerten.</li> <li>• Lungenfunktionstest: In der Fortsetzungsphase der Studie wurde der Pulsoxymetrie-Test (durchgeführt alle 12 Wochen) als Lungenfunktionstest hinzugefügt.</li> </ul> <p><u>Amendment 2 (nach Studienbeginn (07.04.2016):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abklärung über den Umgang von Rückenmarkskompressionen Rationale: Auf Grund von krankheitsspezifischen Skelettanomalitäten, haben MPS-VII-Patienten ein erhöhtes Risiko von Rückenmarkskompressionen. Enzymersatztherapien führen potentiell 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 potentiellen Rückenmarkskompressionen zu geben.</li> <li>• GAG-Messungen im Serum während der Fortsetzungsphase wurden gestrichen. Rationale: Klinische und nicht-klinische Studien konnten gemäß dem pU zeigen, dass uGAG ein direkter pathophysiologischer Marker der MPS-VII-Erkrankung ist und einen Behandlungseffekt sowie klinischen Nutzen prognostizieren kann. Daher wurde die Messung der GAG im Urin als ausreichend angesehen. Da keine GAG-Messungen im Serum erforderlich sind, reduziert sich entsprechend die Anzahl der Blutentnahmen.</li> </ul>

Abkürzungen: Bayley-III-Test: Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition; CS: Chondroitinsulfat; eIND: emergency Investigational New Drug; EMA: European Medicines Agency; GAG: Glykosaminoglykane; HS: Heparansulfat; MPS VII: Mukopolysaccharidose Typ VII; NRE: Non-Reducing Ends; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; uGAG: urinaire Glykosaminoglykane.

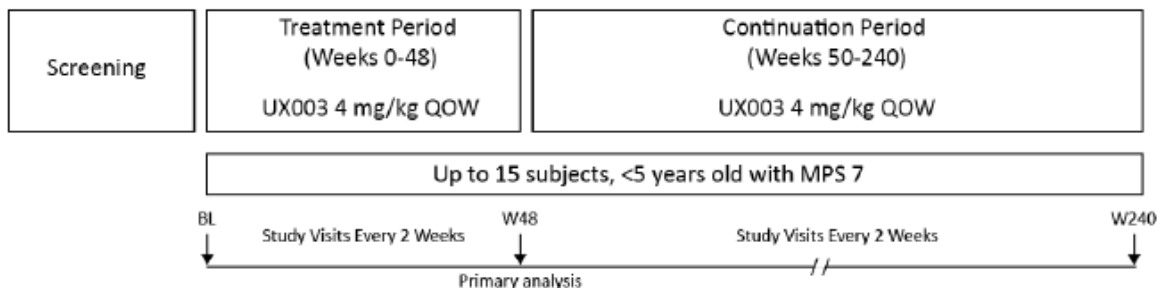


Abbildung 3: Studiendesign der Studie UX003-CL203



Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention

Intervention	Kontrolle
<p><b>Alle Studien</b> Vestronidase alfa wurde mit Kochsalzlösung verdünnt (entsprechend des Körpergewichts) und über 4 Stunden i.v. verabreicht.</p> <p>Um das Risiko von IAR möglichst gering zu halten, wurde die Infusion mit niedriger Geschwindigkeit über einen Zeitraum von ca. 4 Stunden appliziert. Zu Beginn der Infusion wurde eine niedrige Infusionsrate gewählt (2,5 % des Dosierungsvolumens des Studienmedikaments verabreicht in einer Stunde). Wenn das Studienmedikament toleriert wurde, wurde die Infusionsrate anschließend gesteigert (97,5 % des Dosierungsvolumens des Studienmedikaments verabreicht in 3 Stunden).</p> <p><b>Dauer der Exposition</b> Definiert als die Dauer der Infusion mit Vestronidase alfa + 14 Tage.</p>	<p><b>UX003-CL301</b> i.v.-Infusion mit Placebo über 4 Stunden (alle zwei Wochen)</p>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> <u>UX003-CL301 und UX003-CL203</u> Genistein war während der Studienteilnahme nicht erlaubt. <u>UX003-CL201</u> In der Studie wurde keine nicht erlaubte Begleitmedikation definiert.</p> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b> <u>UX003-CL301</u> Zur Prävention von IAR wurden die Patienten ungefähr 30 bis 60 Minuten vor jeder Infusion mit Antihistaminika (Loratadin, Cetirizin) behandelt. Bei Patienten mit IAR 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 möglich war, konnten Antihistaminika i.v. appliziert werden, mit der Hälfte der üblichen Dosis. Präventive antipyretische Medikation wie Ibuprofen oder Paracetamol konnte im Ermessen des Untersuchenden eingesetzt werden. Bei Patienten mit IAR oder auch Allergien konnten zusätzlich H1-Rezeptorantagonisten, stärkere Antihistaminika oder Glukokortikoide verabreicht werden. Zur besseren Verträglichkeit kann eine topisches Lokalanaesthetikum (beispielsweise EMLA) vor Einsatz des i.v.-Katheters aufgetragen werden.</p>	

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen zu den Endpunkten durchgeführt.

### 2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 6: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien UX003-CL301, UX003-CL201 und UX003-CL203

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant bewertet			In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
		UX003-CL301 (5–35 Jahre)	UX003-CL201 (5–30 Jahre)	UX003-CL203 (< 5 Jahre)	
GAG-DS-Konzentration im Urin (Primärer Endpunkt)	Morbidität	Ja	Ja	Ja	Nein <sup>1) 2)</sup>
MDRI (Kombinierter Endpunkt aus 6MWT, FVC, Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, BOT-2 – Fein- und Grobmotorik; sowie post hoc hinzugefügt: PedsQL-Fatigue)	Morbidität	Ja	-	-	Nein <sup>3)</sup>
Gehfähigkeit 6MWT 2MWT (als Teil des 6MWT)	Morbidität	Ja Ja	Ja -	- -	Ja Ja
Respiratorische Funktion MVV (l/m) FVC (%) FEV1 (l)	Morbidität	Ja Ja Nein <sup>5)</sup>	Ja Ja Nein <sup>6)</sup>	- - -	Nein <sup>4)</sup> Nein <sup>4)</sup> Nein <sup>4)</sup>
Sehschärfe	Morbidität	Ja	Ja	-	Ja
Motorische Fähigkeit: BOT-2 Gross Motor Milestone	Morbidität	Ja -	Ja -	- Ja	Ja Ja <sup>4) 7)</sup>
Schultergelenksbeweglichkeit	Morbidität	Ja	Ja	-	Nein <sup>8)</sup>
Anthropometrische Parameter: u. a. Wachstum Stehhöhe, Gewicht, Kopfumfang	Morbidität	Ja	Ja	Ja	Ja <sup>9)</sup>
3MSCT	Morbidität	Ja	Ja	-	Ja <sup>4) 10)</sup>
Funktionale Entwicklung: Bayley-III-Test	Morbidität	-	-	Ja	Ja <sup>11)</sup>
Fatigue: PedsQL-Fatigue	Morbidität	Ja	-	-	Ja

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant bewertet			In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
		UX003-CL301 (5–35 Jahre)	UX003-CL201 (5–30 Jahre)	UX003-CL203 (< 5 Jahre)	
Patientenberichtete Einschränkungen und Schmerzen: MPS HAQ CHAQ PROMIS HAQ/improved HAQ	Morbidität	Ja Ja Ja	Ja - -	- - -	Ja <sup>4)</sup> Ja Ja <sup>11) 12)</sup>
Hepatosplenomegalie	Morbidität	Ja	-	Ja	Nein <sup>13)</sup>
Gesamteindruck CGI PGI-C	Morbidität	Ja -	- Ja	Ja Ja	Nein <sup>14)</sup> Nein <sup>4) 14)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja

- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

- <sup>1)</sup> Endpunkt wird als primärer Endpunkt ergänzend dargestellt.
- <sup>2)</sup> Patientenrelevanz von Laborparametern unklar
- <sup>3)</sup> MDRI wird auf Grund des Einschlusses nicht-patientenrelevanter Endpunkte nicht als patientenrelevant angesehen.
- <sup>4)</sup> Wird auf Grund fehlender Validität nicht als Endpunkt in der Nutzenbewertung dargestellt
- <sup>5)</sup> FEV1 wurde post hoc im Dossier für die Studie UX003-CL301 dargestellt, aber nicht als patientenrelevant vom pU angesehen. Der Endpunkte konnte in den Studienunterlagen zu UX003-CL301 nicht identifiziert werden.
- <sup>6)</sup> FEV1 wurde in der Studie UX003-CL201 als Endpunkt aufgenommen und dargestellt, aber nicht vom pU als patientenrelevant angesehen.
- <sup>7)</sup> Unklare Zusammensetzung der Items aus verschiedenen anderen Instrumenten.
- <sup>8)</sup> Schultergelenksbeweglichkeit wurde durch ein Goniometer (Winkelmessung) ermittelt, ohne zusätzlich Symptome zu erheben. Aus diesem Grund wird der Endpunkt nicht als patientenrelevant angesehen und nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.
- <sup>9)</sup> Wachstum wird nicht per se als patientenrelevant angesehen, da sich der Endpunkt aus der Körpergröße zusammensetzt.
- <sup>10)</sup> Auf Grund unklarer Operationalisierung und Angaben zur Standardisierung der Durchführung wird der Endpunkt nicht in der Nutzenbewertung dargestellt
- <sup>11)</sup> Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung auf Grund fehlender Daten zur Änderungssensitivität nicht dargestellt.
- <sup>12)</sup> Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt auf Grund unklarer Validität bei jugendlichen Patienten bzw. bei jungen Erwachsenen.
- <sup>13)</sup> Operationalisierung beruht auf bildgebenden Verfahren. Es konnten keine Angaben zur Erhebung von Symptomen identifiziert werden, weshalb der Endpunkt nicht per se als patientenrelevant eingestuft wird.
- <sup>14)</sup> Die Erhebung des Gesamteindrucks durch den Arzt wird nicht als patientenrelevant angesehen. Die Patienten bzw. Eltern/Pfleger/Betreuer konnten ebenfalls den Gesamteindruck beurteilen. Allerdings bleibt unklar, wie viele Patienten in der Lage waren den Gesamteindruck zu beurteilen. Eine separate Auflistung nach Patient und Eltern/Pfleger/Betreuer konnte nicht identifiziert werden.

Abkürzungen: 2MWT: Zwei-Minuten-Gehstreckentest; 3MSCT: Drei-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: Sechs-Minuten-Gehstreckentest; Bayley-III-Test: Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; CGI: Klinischer Gesamteindruck; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; DS: Dermatansulfat; FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; GAG: Glykosaminoglykane; MDRI: Multidimensionale klinische Symptomatik; MID: Minimal Important Difference; MPS HAQ: Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire; MVV: maximale willkürliche Ventilation; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; PGI-C: Physician Global Impression of Change; PROMIS HAQ: Patient-Reported Outcomes Measurements Information System Health Assessment Questionnaire; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

## **In der Nutzenbewertung nicht dargestellte Endpunkte**

Mit dem Nutzendossier zu Vestronidase alfa legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

### Multidimensionale klinische Symptomatik (MDRI)

Die Multidimensionale klinische Symptomatik wurde für die Erkrankung MPS VII erstellt. Sie besteht aus 6 Domänen, die a priori definiert wurden (Gehstrecke: 6MWT, Lungenfunktion: FVC (forcierte Vitalkapazität), Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, Feinmotorik und Grobmotorik: BOT-2). Gemäß pU wurde nach Absprache mit der FDA (U.S. Food and Drug Administration) post hoc zusätzlich Fatigue (erhoben als PedsQL-Fatigue) als Endpunkt aufgenommen. Eine Protokolländerung bzw. Änderung des SAP wurde nicht vorgenommen. Der pU hat im Dossier Ergebnisse für die MDRI mit 6 sowie mit 7 Domänen dargestellt. Auch finden sich im EPAR Angaben zur MDRI mit PedsQL-Fatigue als zusätzlichem Endpunkt [9]. Im Dossier wird angegeben, dass eine Validierung der MDRI bei anderen Erkrankungen nur unzureichend möglich sei, da die MDRI anhand der Symptomatik der MPS-VII-Erkrankung erstellt wurde. Für jede Domäne wurde eine MID (Minimal Important Difference) bestimmt. So wurde beispielsweise für den 6MWT eine MID von 10 % und 23 m ausgewählt. Die Auswahl der MID beruhte nicht auf anker- und/oder verteilungsbasierten Verfahren, sondern auf klinischen Überlegungen.

MDRI wird aus folgenden Gründen nicht als bewertungsrelevant in die Nutzenbewertung aufgenommen: Fehlen von konkreten, nachvollziehbaren Angaben, nach welchen Kriterien die Auswahl der Domänen bzw. der Endpunkte der jeweiligen Domänen erfolgte; keine anker- bzw. verteilungsbasierte Verfahren zur Ermittlung der MID; fehlende Angaben zur Validität des kombinierten Endpunkts; Aufnahme von FVC als nicht validierter Surrogatendpunkt in das Modell; fehlende Diskussion zur möglichen Gewichtung von einzelnen Domänen.

### Respiratorische Funktion

Für die respiratorische Funktion wurden die Endpunkte MVV (maximale willkürliche Ventilation) sowie FVC (forcierte Vitalkapazität) unter Berücksichtigung der Richtlinie der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) gemessen [1]. Im Dossier werden Ergebnisse zur Einsekundenkapazität (FEV1) bzw. FEV1/FVC für die Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 dargestellt. Eine Erhebung des Endpunkts FEV1 war a priori in der Studie UX003-CL201 geplant. Es konnten keine Angaben zum Endpunkt im Studienprotokoll oder SAP für die Studie UX003-CL301 identifiziert werden. Ergebnisse wurden nur in Modul 4 berichtet. Der pU zitiert für die Validität der Endpunkte Studien, bei denen in randomisiert kontrollierten Studien der FVC bei MPS II [31] sowie FVC und MVV bei MPS-VI-Patienten [17] angewandt wurden. Validierungsstudien zu den Endpunkten der respiratorischen Funktion als Surrogatparameter für Morbidität konnten nicht identifiziert werden.

Die Tests wurden gemäß Dossier anhand der Anweisungen im Study Manual durchgeführt. Dieses konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden, weshalb eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung nicht möglich ist. In der vom pU zitierten Publikation von Muenzer et al. (2006) wird darauf verwiesen, dass für die Formel zur Berechnung des prognostizierten FVC-Wertes von einem normalen Wachstum sowie einer korrekten Bestimmung der Körpergröße ausgegangen werden muss. Beides treffe bei MPS VI nicht zu, da die Patienten > 9 Jahre und im Gegensatz zu den jüngeren Patienten kleinwüchsig waren. Zudem war es den

Patienten z. T. nicht möglich gerade zu stehen [31]. Beide Faktoren kommen bei MPS VII ebenfalls zum Tragen.

Es bleibt unklar, ob die Patienten auf Grund kognitiver und physischer Einschränkungen in der Lage waren die Tests durchzuführen. Aus diesem Grund wird von einer Darstellung der Endpunkte in der Nutzenbewertung abgesehen.

#### Schultergelenksbeweglichkeit

Die Schultergelenksbeweglichkeit war definiert als die maximale passive Schultergelenksflexion in Grad für jede Körperseite. Bestimmt wurde diese mittels Goniometer (Winkelmessung) für jeden Beobachtungszeitpunkt, auch im Vergleich mit den Werten zu Baseline. Die Erhebung der passiven Schultergelenksbeweglichkeit mittels Winkelmessung wird nicht als patientenrelevant angesehen, da Funktionalität und Auswirkungen auf Aktivitäten des täglichen Lebens aus Patientensicht nicht erhoben werden.

#### Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT)

Der 3MSCT wird in dieser Nutzenbewertung nicht als bewertungsrelevant eingestuft. Der pU gibt an, dass eine Standardisierung des Tests fehlt. Konkrete Angaben im Dossier oder in den weiteren Studienunterlagen, inwieweit eine vergleichbare Erhebung des Endpunkts in den Studienzentren sichergestellt wurde – durch beispielsweise Angaben/Festlegung der Höhe einer Treppenstufe – konnten nicht identifiziert werden.

#### Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (Bayley-III-Test)

Der Bayley-III-Test ist ein standardisierter Test, der die fein- und grobmotorischen sowie kognitiven Fähigkeiten von Kindern bis zum Alter von 42 Monaten bewertet. Informationen zur Veränderungssensitivität konnten allerdings nicht identifiziert werden. Die Reliabilitätskoeffizienten (Cronbach's alpha) der Untertests der Skalen des Bayley-III-Tests liegen zwischen  $r = 0,86$  (Feinmotorik) und  $r = 0,91$  (Grobmotorik) und belegen eine gute Reliabilität. Die inhaltliche Validität und die Konstruktvalidität konnten nachgewiesen werden. Zur Known Groups Validity liegen Nachweise vor [3,35]. Da keine Informationen zur Veränderungssensitivität vorliegen und auf Grund des fehlenden Vergleichs nicht beurteilt werden kann, ob Veränderungen auf der allgemeinen Entwicklung des Kindes oder eines Effektes der Intervention beruhen, werden die Ergebnisse des Endpunkts nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

#### Gross Motor Milestone Checklist

In der Studie UX003-CL203 wurde zur Messung der grobmotorischen Funktion eine Gross Motor Milestone Checklist eingesetzt, die aus 41 Items besteht. Gemäß pU beruht die Checkliste auf Items anderer Tests zur Messung der grobmotorischen Funktion (Gross Motor Function Measure (GMFM-66) mit 66 Items oder aus dem Peabody Developmental Motor Scales-2 (PDMS-2) mit 151 Items sowie dem Denver-II-Entwicklungstest). Laut pU ist die in den Studien verwendete neu zusammengesetzte Checkliste auf Grund der begrenzten Anzahl an Items und der dadurch schnelleren Durchführung auch für Patienten geeignet, bei denen wegen des klinischen Zustands (z. B. starke Atemprobleme) kein längeres, aufwändigeres Verfahren eingesetzt werden kann. Es wurden Validierungsstudien zum GMFM-66 sowie PDMS-2 und Denver-II vom pU mitgeliefert, auf Basis der vorgelegten Informationen ist allerdings unklar, ob durch die Skalen Veränderungen über die Zeit gemessen werden können. Des Weiteren wurden keine Studien zur Validität und Entwick-

lung der Gross Motor Milestone Checkliste mitgeliefert. Zudem bleibt unklar, nach welchen Kriterien die Auswahl der 41 Items erfolgte und wie viele Items aus welcher Skala entnommen wurden oder sich an Items der jeweiligen Skalen orientieren. Aus diesen Gründen wird die Checkliste nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen.

#### Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ)

Der MPS HAQ wird nicht als bewertungsrelevant angesehen. Der pU verweist auf einen Kongressbeitrag, bei der eine geplante Entwicklung eines Fragebogens zur Untersuchung der funktionalen Einschränkung bei MPS-I-Patienten vorgestellt wird [42]. Zusätzlich konnte nach einer orientierenden Recherche ein Kongressbeitrag identifiziert werden, der eine Korrelation (-0,87;  $p < 0,05$ ) zwischen Alter und dem Gesamtscore des MPS HAQ bei sich normal entwickelten Kindern zwischen 4 und 7 Jahren ( $n = 9$ ) feststellt [2]. Studien zur Untersuchung anderer psychometrischer Eigenschaften konnten nicht identifiziert werden, weshalb eine abschließende Beurteilung der Validität nicht möglich ist.

#### Patient-Reported Outcomes Measurements Information System Health Assessment Questionnaire (PROMIS HAQ) / improved HAQ

Patientenberichtete funktionelle Fähigkeiten, Behinderungen und Schmerzen bei MPS-VII-Patienten ab 14 Jahren wurden in der Studie UX003-CL301 mit dem PROMIS-HAQ erhoben, der später in improved HAQ umbenannt wurde. Der improved HAQ stellt eine Adaption des Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI) dar. Der HAQ DI ist ein Instrument, das ursprünglich für den Einsatz bei rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis entwickelt und validiert wurde und mittlerweile bei einer Vielzahl weiterer Indikationen eingesetzt wird (z. B. juvenile idiopathische Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerose, Spondylitis ankylosans, Fibromyalgie) [26]. Nachweise zu Kriteriumsvalidität, Konstruktvalidität, Reliabilität und Änderungssensitivität wurden erbracht für erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis im vornehmlich mittleren und höheren Lebensalter [26]. In einer orientierenden Recherche konnten keine Studien bei Patienten mit MPS oder Patienten mit ähnlichen Erkrankungen im Jugend- und frühen Erwachsenenalter identifiziert werden.

Zur Reliabilität und Validität des improved HAQ werden vom pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Zwar wird im Dossier vom pU eine Validierungsstudie von Khanna et al. zitiert – die das Ziel hatte, die Konstruktvalidität von PROMIS item banks und weiterer Instrumente wie z. B. HAQ DI zu untersuchen [21] –, allerdings liefert die zitierte Publikation keine Daten zur Reliabilität oder Validität des improved HAQ. Es konnte in einer orientierenden Recherche eine Validierungsstudie identifiziert werden. In der Publikation von Fries et al. wird gezeigt, dass der improved HAQ bei älteren Personen mit rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis (Alter: Mittelwert 73 Jahre (SD: 11)) vergleichbare psychometrische Eigenschaften aufweist wie der HAQ DI [12,26]. Auch konnten keine Studien zur Änderungssensitivität bei MPS-Erkrankungen oder Patienten mit ähnlichen Erkrankungen im Jugend- und frühen Erwachsenenalter identifiziert werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des improved HAQ nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.



### Klinischer Gesamteindruck (CGI)

Der CGI wird angewandt, um im Rahmen von klinischen Studien durch den behandelten Arzt einen kurzen, unabhängigen Eindruck des globalen Funktionsniveaus eines Patienten vor und nach Beginn der Behandlung zu erhalten. Eine Bewertung des globalen Funktionsstatus anhand einer allgemeinen Frage mit subjektiver Einschätzung durch den Arzt wird nicht als patientenrelevant angesehen. Die allgemeine Funktionsfähigkeit wurde zusätzlich durch den Patienten bzw. Eltern/Pfleger/Betreuer eingeschätzt. Der CGI wurde für die Einschätzung des Funktionsniveaus durch den Arzt entwickelt und validiert. Inwieweit die Ergebnisse bei Anwendung durch den Patienten bzw. die Eltern/Pfleger/Betreuer übertragbar sind bleibt unklar. Es fehlen Angaben dazu, wie viele Patienten den Gesamteindruck selbst beurteilen konnten und eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Patient bzw. Eltern/Pfleger/Betreuer. Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung des Endpunkts verzichtet.

Neben dem CGI wurde zusätzlich für den Altersbereich der Stichprobe in Studie UX003-CL203 eine gemäß dem pU geeignete Version, der P-CGI, entwickelt, der vom untersuchenden Arzt ausgefüllt wird. Ähnlich wie beim CGI wird die Bewertung des globalen Funktionsstatus anhand einer allgemeinen Frage mit subjektiver Einschätzung durch den Arzt nicht als patientenrelevant angesehen.

### Hepatosplenomegalie

Die Vergrößerung der Milz bzw. Leber gemessen anhand von bildgebenden Verfahren wird nicht per se als patientenrelevant angesehen und deshalb nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

## **2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte**

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 und 8. Es wurden nur Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Sicherheit erhoben und in die Nutzenbewertung aufgenommen. Endpunkte in den Kategorien Lebensqualität und Mortalität wurden nicht vorgelegt.

*Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität*

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Urinäres Glykosaminoglykan Dermatansulfat (uGAG-DS)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<u>UX003-CL301</u> Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Ausscheidung des Glykosaminoglykanen Dermatansulfat über den Urin (uGAG-DS).
	<u>UX003-CL201</u> Der primäre Endpunkt war die uGAG-Reduktion operationalisiert über die Ausscheidung von Glykosaminoglykanen über den Urin.
	<u>UX003-CL203</u> Der primäre Endpunkt war die uGAG-Reduktion; es wurden die uGAG-Konzentrationen von DS, CS und HS berichtet.
	Die Quantifizierung von uGAG-DS erfolgte, gemäß Dossier, mittels Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS). Die

<b>Morbidität</b>	
	<p>Messungen der uGAG-Konzentration wurden in einem Zentrallabor in den USA durchgeführt.</p> <p>Urinproben wurden vom ersten Morgenurin gesammelt, um eine adäquate GAG-Konzentration im Urin sicherzustellen. Den Patienten bzw. Eltern/Pflegern/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 bzw. Eltern/Pfleger/Betreuer. 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>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 die Einheit Gramm wurde die Umrechnung 1 mol Kreatinin = 113,12 g Kreatinin verwendet.</p> <p>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.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT Population, die in der Lage waren den Test durchzuführen.</p> <p><u>UX003-CL301</u></p> <p>Screening-Periode (30 Tage vor dem Beobachtungszeitpunkt Baseline), 2 unterschiedliche Tage zu Baseline (Woche 0).</p> <p>Behandlungsphase: jeder Beobachtungszeitpunkt bzw. innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Dosis im Falle eines frühzeitigen Ausscheidens aus der Studie.</p> <p><u>UX003-201</u></p> <p>Screening-Periode (30 Tage vor dem Beobachtungszeitpunkt Baseline), Baseline (Woche 0): 2 unterschiedliche Tage zu Baseline.</p> <p>1. Behandlungszeitraum: Wochen 2, 4, 6, 8, 10, 11 und 12.</p> <p>Dosisfindungsphase: Wochen 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 und 36.</p> <p>Verlängerungsphase: bis 120 Wochen</p> <p><u>UX003-CL203</u></p> <p>Screening-Periode (30 Tage vor dem Beobachtungszeitpunkt Baseline), 2 unterschiedliche Tage zu Baseline (Woche 0)</p> <p>Behandlungszeitraum: Wochen 4, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 42 und 48 bzw. 2 Wochen innerhalb der letzten Dosis bei vorzeitigem Ausscheiden.</p> <p>Verlängerungszeitraum: Wochen 60, 72, 84, 96.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die studienspezifische Operationalisierung gemäß Dossier ist nachvollziehbar. Es wird für die Durchführung der Studie auf ein Study Manual verwiesen, das in den Studienunterlagen nicht identifiziert wurde.</p> <p>Dermatansulfat wurde als primärer Endpunkt in der Studie UX003-CL301 ausgewählt, da es sich bei ähnlichen MPS-Erkrankungsbildern ebenfalls im Gewebe anreichert und der Endpunkt gut untersucht sei. Neben Dermatansulfat werden auch Chondroitinsulfat und Heparansulfat als Glykosaminoglykan angereichert. Diese wurden sowohl in der Studie UX003-CL301 als auch in den Studien UX003-CL201 bzw. UX003-CL203 erhoben. In der Studie UX003-CL203 wurde im Protokoll angegeben, dass die uGAG-Konzentration bestimmt werden sollte als primärer Endpunkt, ohne genaue Nennung</p>



<b>Morbidität</b>	
	<p>der Glykosaminoglykane. Erst im Studienbericht wurde klargestellt, dass ebenfalls uGAG-DS bestimmt werden soll. In der Studie UX003-CL201 wurden alle drei Glykosaminoglykane bestimmt.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b></p> <p>Auf Grund der Heterogenität in der klinischen Ausprägung der Erkrankung sei die GAG-Reduktion laut pU patientenrelevant. Die Verringerung der uGAG soll als Biomarker mit einer Verbesserung von klinischen Ereignissen bei Einsatz einer Enzymersatztherapie assoziiert sein. Als Referenz wird ein interner Bericht angegeben, der retrospektiv den Zusammenhang zwischen uGAG und klinischen Endpunkten (u. a. 6MWT, respiratorische Funktion gemessen als FEV1, MVV, FVC, Wachstumsrate, CGCI (Clinical Global Impression of Change)) von MPS I, II und VI bei 50 Patienten in einem Zeitraum von einem Jahr seit Therapiebeginn untersucht. [46]. Es bleibt unklar, ob die Bestimmung von allen drei Glykosaminoglykanen erfolgte oder ob nur ein uGAG, beispielsweise uGAG-DS, untersucht wurde.</p> <p>Von den 50 Patienten gab es beispielsweise nur für 16 Patienten Daten zu Baseline für den als patientenrelevant angesehenen Endpunkt 6MWT. Für beide Endpunkte konnte für die absolute Änderung zu Baseline für uGAG und 6MWT eine schwache Korrelation von 0,1 mit dem Spearman Rank Koeffizienten (n = 16, p-Wert: 0,7) berechnet werden. Aus diesem Grund wurden bei den Patienten mit fehlenden Werten diese durch den Mittelwert der vorhandenen Baseline-Werte der 16 Patienten in Abhängigkeit der MPS-Erkrankung imputiert. Anschließend wurde eine Einteilung in Responder und Nicht-Responder in Abhängigkeit der MID für die klinischen Endpunkte durchgeführt. Für den 6MWT wurde eine MID von 23 Metern angegeben, basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien zum Einsatz von Enzymersatztherapien bei anderen MPS-Erkrankungen. Es fehlen Angaben darüber, ob die MID verteilungs- und/oder ankerbasiert ermittelt wurde. Zusätzlich wurde für den Endpunkt uGAG die Patienten in Abhängigkeit von folgenden Schwellenwerten ebenfalls eingeteilt: &lt; 40, ≥ 40, ≥ 50, ≥ 60 oder ≥ 70 % verringerte Ausscheidung nach einem Jahr im Vergleich zu Baseline. Es sollten Zusammenhänge in der Änderung in uGAG und den klinischen Endpunkten untersucht werden.</p> <p>Auf Grund der oben genannten Limitationen (retrospektive Analyse, unklare Definition des Endpunkts uGAG, MID-Bestimmung nicht adäquat, geringe Korrelation beim 6MWT und uGAG) bleibt die Patientenrelevanz des Endpunkts unklar. Da es sich um den primären Endpunkt der in der Nutzenbewertung dargestellten Studien handelt, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.</p> <p>Responder waren gemäß pU alle Patienten mit einem Rückgang in der uGAG-Ausscheidung von 50 % oder mehr im Vergleich zu Baseline. Als Begründung wurden Studien zu MPS I, II und VI zitiert [17,31,60]. Es konnten keine Nachweise für eine Bestimmung der MID anhand anker- bzw. verteilungsbasierter Verfahren identifiziert werden.</p> <p>Es konnte kein Nachweis erbracht werden, dass der Endpunkt uGAG(-DS) als Surrogatendpunkt für Morbidität, Mortalität oder Sicherheit validiert ist. Da es sich um den primären Endpunkt der Studien handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>6-Minuten-Gehstreckentest (6MWT)</b>
<b>Operationalisierung</b>	Zur Ermittlung der Gehstrecke wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 der 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, sodass 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 zum 6MWT beruht, wurde ebenfalls bestimmt [13] [15].

<b>Morbidität</b>	
	<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 zuverlässig und sicher durchgeführt werden konnte. Wenn dies nicht der Fall war, wurde der 6MWT bei nachfolgenden Studienbesuchen nicht weiter durchgeführt. Unklar ist, warum in diesem Fall nicht alternativ ein 2MWT durchgeführt wurde.</p> <p>Der Test wurde auf Grundlage der Richtlinie der ATS durchgeführt [1]. Die Richtlinie gibt vor, dass der Test in einem Gebäude 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 beiden Studien 20 Meter. Diese Laufbahn wurde auch in Studien verwendet, auf denen die Bestimmung des prozentualen Anteils der prognostizierten normalen Gehstrecke beruhte. 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>Aus Sicherheitsgründen wurde die Sauerstoffsättigung mit einem Pulsoxymeter 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.</p> <p>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.</p> <p>Der Test wurde nicht in der Studie UX003-CL203 durchgeführt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Patienten, die zu Baseline in der Lage waren den Test durchzuführen.</p> <p>UX003-CL301: Wochen 0 (Baseline), 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder bei einer vorzeitigen Beendigung).</p> <p>UX003-CL201: Wochen 0 (Baseline), 6, 12, 22, 30 und 36.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts Gehstrecke im 6MWT in beiden Studien entspricht gemäß pU den Vorgaben der ATS-Richtlinie. Die konkrete Umsetzung dieser Richtlinienvorgaben (z. B. hinsichtlich Testinstruktion, Schulung des Untersuchers, Probelauf) im Rahmen der o.g. Studien bleibt unklar. Bemerkenswert sind die vorgenommenen Modifikationen der Gehstrecke von 30 auf 20 m. Ein Study Manual konnte in den eingereichten Unterlagen des pU nicht identifiziert werden. Auch konnten keine Angaben zur Operationalisierung des 2MWT identifiziert werden. Die Angaben sind dem Dossier und dem Studienbericht entnommen.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b></p> <p>Beim 6MWT handelt es sich um einen standardisierten, submaximalen Test zur Beurteilung der funktionellen Leistungsfähigkeit. Der Test ist etabliert und für eine Reihe von Erkrankungen hinreichend validiert (z. B. COPD, Schlaganfall, Herzinsuffizienz,</p>

**Morbidität**

Lungenfibrose). Daten zur Reproduzierbarkeit, Validität und Änderungssensitivität des 6MWT bei Patienten mit MPS konnten nicht identifiziert werden.

Eine gute bis exzellente Reproduzierbarkeit (ICC 0,88–0,99) der Testergebnisse des 6MWT im Test-Retest zeigte sich bei erwachsenen Patienten mit COPD [11], neurologischen Erkrankungen [22] und Lungenfibrose [19]. Allerdings wurden auch signifikant längere Gehstrecken im Retest berichtet, was auf einen Lerneffekt hinweist. Das Ausmaß des unmittelbaren Lerneffektes wurde bei Patienten mit Lungenfibrose auf 21 m (95%-KI : [12; 30]) geschätzt [19]. Hinsichtlich der Validität des 6MWT bei Lungenfibrose zeigten sich starke Korrelationen zwischen dem 6MWT und Lungenfunktionsparametern (z. B. maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) (r = 0,75) [27] und schwache Korrelationen mit gesundheitsbezogener Lebensqualität (z. B. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), r = -0,29) [32]. Veränderungen im 6MWT bei Patienten mit Lungenfibrose gegenüber Baseline, erfasst im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien, korrelierten ebenfalls schwach mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ, r = -0,30) [32], was auf die Sensitivität des Instruments gegenüber Veränderungen im Krankheitsverlauf hinweist.

Bei gesunden Kindern (Jungen im Alter von 5–12 Jahren) zeigten sich ebenfalls hohe Korrelationen im Test-Retest (ICC > 0,95). Der Standardmessfehler (SEM) und die sich daraus ergebende kleinste erfassbare Messwertdifferenz (SRD = 95%-KI des SEM) lagen bei 20,7 bzw. 57,4 m [16]. Das bedeutet, dass eine Differenz von mehr als 57,4 m zwischen zwei Messungen beim gleichen Individuum mit 95%iger Wahrscheinlichkeit als echte Änderung, also außerhalb eines Messfehlers, betrachtet werden kann. Hinweise zur Validität der Daten des 2MWT, die als Teil des 6MWT bestimmt werden, fehlen im Dossier. Untersuchungen bei erwachsenen Personen mit Multipler Sklerose zeigten hohe Korrelationen (r = 0,947) zwischen dem 2MWT und dem 6MWT; allerdings, wenn beide Tests separat durchgeführt wurden [38]. Ebenso zeigte sich bei erwachsenen Personen mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen eine exzellente Reproduzierbarkeit der Testergebnisse des 2MWT (ICC 0,99). Der SEM betrug 4,9 m, woraus sich eine SRD von 13,7 m ergibt [22]. Auch bei gesunden Kindern im Alter von 6–12 Jahren zeigte sich eine gute Reproduzierbarkeit der Testergebnisse (ICC > 0,8) [34].

Es existiert keine validierte MID für die Gehstrecke im 6MWT bei MPS-Patienten. Laut pU wurden für die Studie UX003-CL301 zur Definition der MID die Ergebnisse der kürzlich positiv bewerteten MPS-Enzymersatztherapie Elosulfase alfa herangezogen und eine MID von 23 m definiert. 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 zu Baseline definiert. Die Veränderung galt nur als klinisch relevant, wenn beide MID-Kriterien erfüllt waren. Die Bestimmung einer MID von 10 % im Nutzenbewertungsverfahren zu Elosulfase alfa im Jahr 2014 basierte auf einer Expertenbefragung [14]. Andere Verfahren zur Bestimmung der MID, wie beispielsweise anker- und/oder verteilungsbasierte Verfahren, konnten nicht identifiziert werden. Elosulfase alfa wurde in der klinische Studie bei erwachsenen Patienten mit MPS IVa eingesetzt., während in der Studie UX003-CL301 überwiegend pädiatrische Patienten bzw. junge Erwachsene untersucht wurden, weshalb die Übertragbarkeit der Ergebnisse unklar ist. Aus diesen Gründen wird von einer Darstellung der Ergebnisse auf Grundlage der vom pU gewählten MID abgesehen.

Solange keine Daten zur Reliabilität, Änderungssensitivität und MID (sowohl für Gruppenunterschiede als auch für intraindividuelle Veränderungen) des 6MWT bei MPS-VII-Patienten vorliegen, bleiben diese vorerst unklar.

Der vom pU vorgeschlagene Normwertvergleich (Prozentsatz der vorhergesagten Normalstrecke) wird als nicht valide gesehen, da die Repräsentativität der zugrundeliegenden Normstichproben entweder unklar (aufgrund fehlender Angaben zur Samplingstrategie) [13] oder aufgrund der willkürlichen Samplingstrategie (convenience sample) [15] nicht gegeben ist.

<b>Morbidität</b>	
	<p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Laut pU weisen nahezu alle MPS-VII-Patienten multiple Skelettdeformierungen (Dysostosis multiplex) auf, welche zu einer eingeschränkten Bewegungsfreiheit der Gelenke, einer verkürzten Gehstrecke und Einschränkungen in der Grob- und Feinmotorik führen. Die verkürzte Gehstrecke und generelle Mobilität schränke betroffene Patienten meist schon von Kindesalter an in allen Lebensbereichen ein.</p> <p>Die körperliche Belastbarkeit bzw. Ausdauerleistungsfähigkeit ist, insbesondere bei diesem Erkrankungsbild, als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Morbidität zu sehen.</p> <p>Insgesamt scheint die Einschätzung des pU, dass der 6MWT ein geeignetes Maß für die Belastbarkeit der Patienten darstellt und im Zusammenhang mit einer selbstständigen Lebensweise steht, plausibel. Es bleibt allerdings unklar, inwieweit der Test bei z. T. jüngeren Patienten mit kognitiven und/oder physischen Einschränkungen aussagekräftig ist. Auch bleibt unklar, inwieweit eine mögliche Verbesserung der Gehstrecke in der überwiegende pädiatrischen Patientenpopulation nicht entwicklungsbedingt ist.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Sehschärfe (gemessen anhand der Snellen- oder der Patti-Pics-Sehtafel)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>UX003-CL301</u></p> <p>Die Sehfähigkeit wurde anhand der Sehschärfe eingeschätzt, die mit Hilfe der standardisierten Snellen- oder der Patti-Pics-Sehtafel erhoben wurde.</p> <p>Die Snellen-Sehtafel ist eine Sehtafel zur Bestimmung der Sehschärfe bestehend aus 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-Sehtafel 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 Sehtafel besteht aus fünf verschiedenen Optotypen verschiedener Größen. Die Patti-Pics-Sehtafel kann für Kinder ab 36 Monate verwendet werden.</p> <p>Es lag im Ermessen des Studienzentrums, welche Sehtafel verwendet wurde. Die Auswahl der Sehtafel war in der Regel abhängig von den kognitiven Fähigkeiten des Patienten. Wenn ein Patient Buchstaben identifizieren konnte, kam die Snellen-Sehtafel zur Anwendung. War der Patient jedoch nicht in der Lage Buchstaben zu verstehen, kam die Patti-Pics-Sehtafel zum Einsatz. Die Wahl der Sehtafel sollte im Verlauf der Studie nicht geändert werden. Jedes Studienzentrum musste mit den beiden Sehtafeln, einem Augenokkluder und einem Beleuchtungsraum ausgestattet sein.</p> <p>Die Ergebnisse wurden für jedes Auge unabhängig voneinander dokumentiert (in korrigiertem und nicht korrigiertem Zustand): 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).</p> <p>Die Verbesserung um eine Zeile war definiert als -0,1 Veränderung auf der LogMAR-Skala. Für die Studie UX003-CL301 wurde eine MID von 3 Linien definiert.</p> <p><u>UX003-CL201</u></p> <p>Gemäß Protokoll und dem SAP sollte die Sehschärfe anhand der Snellen-Sehtafel gemessen werden. Im Dossier wird für pädiatrische Patienten zusätzlich die Sehkraft mit dem Kay Picture Test Crowded LogMAR Book ermittelt. Weitere Informationen konnten nicht identifiziert werden.</p> <p>Die Wahl der Sehtafel sollte im Verlauf der Studie nicht geändert werden. Jedes Studienzentrum musste zusätzlich zur Sehtafel mit einem Augenokkluder und einem Beleuchtungsraum ausgestattet sein. Die Ergebnisse der Tests wurden für jedes Auge unabhängig dokumentiert (in korrigiertem und nicht korrigiertem Zustand).</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Die Ergebnisse sollten wie folgt erzielt werden: Anteil, bei dem der Zähler 20 bzw. 6 ist (bezieht sich auf die Distanz von der gemessen wird (20 Fuß oder 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. Die dazu entsprechende Skala ist die Logarithmus Minimum Separabile (LogMAR, minimum angle of resolution).</p> <p><u>UX003-CL203</u> Die Sehschärfe wurde nicht erhoben.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der Population, die in der Lage war den Test zu Baseline durchzuführen.</p> <p><u>UX003-CL301</u> Der Sehschärfe-Test 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).</p> <p><u>UX003-CL201</u> Der Sehschärfe-Test wurde zu 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.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist für die Studie UX003-CL301 nur zum Teil nachvollziehbar. Relevante Informationen wurden ausschließlich im Dossier vorgelegt. Für die Durchführung wird auf ein Study Manual verwiesen, das in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden konnte. So kann nicht abschließend geklärt werden, inwieweit die Durchführung durch das Studienpersonal standardisiert in allen Zentren verlief. Ebenso bleibt unklar, inwieweit der Einsatz des Kay Picture Test Crowded LogMAR Book bei pädiatrischen Patienten in der Studie UX003-CL201 a priori geplant war, da Angaben dazu sich erst im Dossier finden. Eine abschließende Beurteilung ist deshalb nicht möglich.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Zur Bestimmung der Sehschärfe wurde in beiden Studien die Snellen-Sehtafel eingesetzt. Zur Begründung des Einsatzes der Snellen-Sehtafel anstelle der ETDRS wird eine Simulationsstudie herangezogen, die beide Sehtafeln vergleicht. So erfolgt die Ermittlung der Sehschärfe schneller mit der Snellen-Sehtafel, was für die überwiegend pädiatrische Patientenpopulation vorteilhafter sei [39]. Die Validität und Reliabilität wurde für die Snellen-Sehtafel dargelegt, Angaben zur Änderungssensitivität konnten nicht identifiziert werden. Im klinischen Review der FDA wird sich kritisch zur Auswahl der Snellen-Sehtafel geäußert, da diese nicht die gleiche Anzahl an Buchstaben pro Linie, gleichen Abstand zwischen den Buchstaben und einen ähnlichen Schwierigkeitsgrad an Lesbarkeit der Buchstaben hat [44]. Die Patti-Pics-Sehtafel, eingesetzt bei Kindern ab 36 Monate, die nicht in der Lage waren Buchstaben zu verstehen, zeigte in einer Studie bei 52 Kindern und Erwachsenen zwischen 3 und 88 Jahren vergleichbare Ergebnisse wie die ähnliche ETDRS-Sehtafel mit Lea-Symbolen [41]. Im Dossier werden in Studie UX003-CL301 Angaben zur MID gemacht. Auf Basis von drei klinischen Studien zur altersbedingten Makuladegeneration wurde eine MID von 3 Linien definiert [10,37,43]. In einer klinischen Studie u. a. zur altersbedingten Makuladegeneration wurde eine Veränderung von 3 Linien auf einer standardisierten Sehtafel, der Pelli-Robson-Chart, relativ zu Baseline als relevantes Ergebnis definiert [43]. Andere Autoren haben eine Veränderung der Sehschärfe von mehr als 2 Linien als relevant definiert [10,37]. Es konnten keine anker- oder verteilungsbasierten Verfahren zur Her-</p>



<b>Morbidität</b>	
	<p>leitung der MID identifiziert werden, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse in Abhängigkeit der MID verzichtet wird.</p> <p>Die Erhebung der Sehschärfe wird als patientenrelevant erachtet. Eine abschließende Beurteilung der Validität und der Tauglichkeit der verwendeten Sehtafeln in der Patientenpopulation ist nicht möglich.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Die Erhebung der Sehschärfe wird als patientenrelevant erachtet. Eine abschließende Beurteilung der Validität und der Tauglichkeit der verwendeten Sehtafeln in der Patientenpopulation ist nicht möglich.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Anthropometrische Daten</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Das Wachstum wurde in den vorliegenden Studien UX003-CL301, UX003-CL201 und UX003-CL203 anhand von Körpergröße und Körpergewicht gemessen. Die Analyse beschränkte sich auf männliche Patienten im Alter von <math>\leq 18</math> Jahren und weibliche Patienten im Alter von <math>\leq 15</math> Jahren. Die Körpergröße wurde, soweit möglich, im Stehen gemessen. Die Messung der Körpergröße im Sitzen wurde nur vorgenommen werden, wenn der Patient nicht angemessen stehen konnte.</p> <p>Die Messung der Stehgröße erfolgte mittels Stadiometer. Dabei wurde der Kopf so positioniert, dass die „Frankfurter Horizontale“ (eine gedachte Ebene, die durch den tiefstgelegenen Punkt des Unterrandes der Augenhöhle und durch den höchsten Punkt des äußeren Gehörgangs verläuft) parallel zum Boden verläuft. Die Stehhöhe wurde in Zentimetern, auf den nächsten Millimeter gerundet, dokumentiert. Wenn die Körpergröße sitzend gemessen wurde, wurde zunächst die Höhe des Sitzes dokumentiert. 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 wurde der Kopf so positioniert, 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.</p> <p>Um das Körpergewicht zu messen, konnten die Patienten stehend oder sitzend gewogen werden (abhängig von der zur Verfügung stehenden Waage). Das Gewicht wurde in Kilogramm dokumentiert.</p> <p>Die entsprechenden Werte der Körpergröße und des Körpergewichts wurden unter Verwendung normativer Daten [23] mittels z-Transformation normalisiert. Der z-Score ist ein Maß der Divergenz eines individuellen experimentellen Ergebnisses von dem wahrscheinlichsten experimentellen Ergebnis, des Mittelwerts der Datenpunkte. Ein z-Score von 0 bedeutet, dass der z-Score dem Mittelwert entspricht, bei + 1 bzw. - 1 liegt der Wert eine Standardabweichung über bzw. unter dem Mittelwert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Population, die in der Lage war den Test zu Baseline durchzuführen.</p> <p>Die anthropometrischen Messungen wurden zu Beginn der Studie und zu folgenden Erhebungszeitpunkten durchgeführt (soweit möglich):</p> <p><u>UX003-CL301:</u> Wochen 0 (Visite zur Randomisierung) 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Behandlung mit Vestronidase alfa).</p> <p><u>UX003-CL201:</u> Wochen 0 (Baseline), 48, 60, 72 (kontinuierliche Phase (2 mg) und Wochen 84, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240 (Langzeit-Extensionsphase).</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p><u>UX003-CL203:</u> Wochen 0 (Baseline), 12, 24, 36 und 48 (oder bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Behandlung mit Vestronidase alfa).</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, welche Maßnahmen zur Vermeidung von Messfehlern (z. B. wiederholte Messungen) und zur Standardisierung der Messungen in den Studienzentren eingesetzt wurden. Ein Study Manual konnte in den eingereichten Unterlagen des pU nicht identifiziert werden.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Die anthropometrischen Parameter können, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Die ermittelten z-Scores basieren auf einer Stichprobe gesunder Kinder aus den USA. Länderspezifische z-Scores wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Wachstumsgeschwindigkeit wird über die Änderung der Körpergröße (pro Zeiteinheit) erfasst und erscheint nicht per se als patientenrelevant, da die tatsächlich wahrnehmbare Änderung der Körpergröße durch altersadjustierte Angaben der Stehhöhe und Liegelänge erfasst wird. Wachstum wird über die Körpergröße im Stehen abgebildet.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich <u>der Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL-Fatigue)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der PedsQL-Fatigue wurde nur in Studie UX003-CL301 eingesetzt. Er ist Bestandteil des PedsQL, die Fragen beziehen sich auf den letzten Monat. Darüber hinaus existiert eine Akutversion mit einem Erinnerungszeitraum von 7 Tagen.</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 dazu waren den Fragebogen auszufüllen, wurde ein Fragebogen zum Ausfüllen durch Eltern/Pfleger/Betreuer eingesetzt. Für Kinder von 5–7 Jahre war die Skala mit Hilfe von Smileys auszufüllen. Die Skala umfasst insgesamt 18 Items, die in drei Untergruppen gegliedert ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue allgemein (6 Items),</li> <li>• Schlaf/Ruhe (6 Items) und</li> <li>• Kognitive Fatigue (6 Items).</li> </ul> <p>Eine Ausnahme bildet die Version für 5- bis 7-Jährige zur Selbsteinschätzung mit einer 3-Punkt-Likert-Skala. Ansonsten hatte jedes Item eine 5-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</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der Population, die in der Lage war den Test zu Baseline durchzuführen.</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>

<b>Morbidität</b>	
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung gemäß ist zum Teil nachvollziehbar; Angaben werden ausschließlich im Dossier gemacht. Es wird für die Durchführung des Tests auf ein Study Manual verwiesen, das in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden konnte. Es bleibt unklar, ob die Akutversion mit einem Erinnerungszeitraum von 7 Tagen oder die vollständige Version mit 30 Tagen angewandt wurde.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b></p> <p>Der pU gibt Studien zur Untersuchung der Reliabilität und Validität anhand von unterschiedlichen Patientenpopulationen (Krebserkrankungen bei Kindern, Diabetes Typ 1 bei Kindern, erwachsene Patienten mit starkem Übergewicht) an [25,58,59]. Reliabilität und Validität des Peds-QL werden in Validierungsstudien bestätigt. Diese liegen auch für die Einzelskala „Multidimensional Fatigue Scale“ des Peds-QL vor, welche zur multidimensionalen Beurteilung der Fatigue genutzt wird. Allgemein zeigte sich eine ausreichende bis gute Inhalts- und Konstruktvalidität. Auch die interne Konsistenz konnte nachgewiesen werden. Intraklassenkorrelationen (ICC) zwischen pädiatrischen Patienten mit Diabetes Typ 1 und deren Eltern ergaben allerdings geringe Werte zwischen 0,19 und 0,36, wodurch unklar bleibt, inwieweit Eltern die Fragestellung für die Kinder beantworten können [59]. Eine Studie untersuchte die Test-Retest-Reliabilität sowie die Änderungssensitivität anhand der italienischen Version des PedsQL-Fatigue bei erwachsenen Patienten mit Übergewicht. Test-Retest-Reliabilität wurde berechnet anhand des ICC. Die Werte lagen zwischen 0,73 und 0,89. MDC (minimal detectable change) wurden mit SEM berechnet und betragen 0,85 für Fatigue allgemein, 1,14 für Schlaf/Ruhe, 1,06 für kognitive Fatigue und 0,7 für Totale Fatigue [25]. Es bleibt unklar, inwieweit die Ergebnisse auf eine jüngere Population an Patienten mit MPS VII übertragbar sind</p> <p>Zur Bestimmung der MID wird auf eine Interventionsstudie zu Krebserkrankungen bei pädiatrischen Patienten verwiesen, bei denen nach drei Monaten eine signifikante Veränderung des Fatigue-Gesamtwertes von 9,6 und nach einem Jahr von 9,2 berichtet wurde [20]. Für die 3 Untergruppen werden vom pU keine MID genannt. Hinweise auf eine Bestimmung der MID durch anker- bzw. verteilungsbasierten Verfahren konnten nicht identifiziert werden, weshalb die darauf zugrundeliegenden Ergebnisse nicht dargestellt werden.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens-, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Fatigue wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen und die Ergebnisse des PedsQL-Fatigue dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Patientenberichtete Daten zu Behinderungen und Schmerzen bei MPS VII wurden bei Kindern in der Studie UX003-CL301 mit dem CHAQ erhoben. Der Fragebogen wurde nicht in den Studien UX003-CL201 und UX003-CL203 eingesetzt.</p> <p>Das als Fragebogen konstruierte Instrument kann von Patienten zwischen 1 und 19 Jahren selbst oder Eltern/Pfleger/Betreuer mit Papier und Stift ausgefüllt werden. Er besteht aus den Domänen Einschränkungen, Schmerz/Unbehagen, Globale Evaluation. Die Domäne Einschränkungen (disability index; 30 Items im Wertebereich von 0–3) setzt sich aus den folgenden 8 Subtests zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ankleiden und Körperpflege (dressing and grooming)</li> <li>• Aufstehen aus dem Bett oder von einem Sitz (arising)</li> <li>• Nahrungsaufnahme (eating)</li> <li>• Gehen (walking)</li> <li>• Hygiene (hygiene)</li> </ul>



<b>Morbidität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gegenstände erreichen/greifen (reach)</li> <li>• Griffe öffnen/schließen (grip)</li> <li>• Besorgungen erledigen, Fahrzeug nutzen, Haushaltsarbeit, Rennen und Spielen (activities)</li> </ul> <p>Zur Messung von Schmerz/Unbehagen und Globale Evaluation wird jeweils eine Visuelle Analogskala (VAS) (Wertebereich 0–100, entspricht 0 bis 10 cm) eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VAS „Schmerzen“ („keine Schmerzen“ bis „sehr starke Schmerzen“)</li> <li>• VAS „Allgemeines Wohlbefinden“ des Kindes mit der Erkrankung („sehr gut“ bis „sehr schlecht“)</li> </ul> <p>Geringe Werte weisen einen guten Gesundheitszustand aus. Der Befragungszeitraum bezieht sich auf die Woche vor Ausfüllen des Fragebogens.</p> <p>Eine MCID in der gleichen Indikation mit Hilfe eines externen Ankers (Veränderung im Wohlbefinden und Krankheitsaktivität, Verschlechterung klinischer Symptome) von + 0,75 wurde angegeben [5].</p> <p>Der Fragebogen wurde von Patienten ausgefüllt, die bei Studieneintritt unter 14 Jahre alt waren. Nach Vollendung des 14. Lebensjahres wurde der Fragebogen weiterhin vom Patienten ausgefüllt. Je nach Notwendigkeit konnten Eltern/Pfleger/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.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Population, die in der Lage war den Test zur Baseline durchzuführen.</p> <p><u>UX003-CL301</u></p> <p>Der Fragebogen wurden zu Beginn der Studie und zu 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 Behandlung mit Vestronidase alfa).</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es wurden ausschließlich Angaben im Dossier, aber nicht in anderen Studienunterlagen gemacht. Für die Durchführung wird auf das Study Manual verwiesen, was in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden konnte.</p> <p>Der pU gibt an, dass bei Patienten ab 14 Jahren der PROMIS HAQ und bei Patienten &lt; 14 Jahren der CHAQ eingesetzt wurde.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Der CHAQ ist eine Adaption des Health Assessment Questionnaire (HAQ) und wurde zur Messung der funktionalen Fähigkeit bei Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis entwickelt und wurde in einer Validierungsstudie mit 72 Patienten (Alter: 1–19 Jahre) validiert. Der genaue Prozess der Entwicklung des Instruments ist in der Originalpublikation nicht durchgehend nachvollziehbar dargestellt. Die Augenscheinvalidität wurde durch Einbeziehen von Eltern und Angehörigen der Gesundheitsberufe in den Entwicklungsprozess sichergestellt [40]. Eine Eltern- und eine Kind-Version (im Alter von 8 bis 19 Jahren) wurden parallel erstellt und untersucht. Das Ergebnis des Vergleiches der beiden Versionen zeigt, dass Eltern zuverlässig über ihre Kinder berichten können (Spearman's correlation coefficient = 0,84; <math>p &lt; 0,001</math>). Hier wäre die Korrelation ebenfalls hoch. Problematisch ist, dass die Eltern im Fragebogen gebeten werden, nur die Schwierigkeiten zu beachten, die sie durch Arthritis verursacht glauben. Solche Formulierungen beinhalten kausale Zuschreibungen, die in standardisierten Erhebungsinstrumenten vermieden werden sollten. Die Skalen wurden mittels Faktorenanalyse gebildet. Die Konstruktvalidität wurde mit den Steinbrockers funktionellen Klassen (Kendall's tau = 0,77; <math>p &lt; 0,0001</math>) ermittelt. Die Prüfung der Reliabilität gemäß Originalpublikation</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>zeigte eine sehr gute interne Reliabilität (Cronbach's <math>\alpha = 0,94</math>) und eine hohe Retest-Reliabilität (Spearman's correlation coefficient = <math>0,8</math>; <math>p &lt; 0,002</math>) [40].</p> <p>Es liegt keine Validierung des CHAQ bei Patienten mit MPS VII vor. Gemäß pU wurde der Fragebogen allerdings bereits bei einer Vielzahl ähnlicher Erkrankungen eingesetzt, beispielsweise bei MPS I [60], MPS II [30,36], MPS IVA [29] und MPS VI [18]. Es bleibt allerdings unklar, inwieweit kognitive Einschränkungen der Patienten in der zu untersuchenden Indikation Einfluss auf Anwendung und Ergebnisse des CHAQ haben.</p> <p>Der pU gibt auf Grundlage der Studie von Brunner et al. [5] für eine Verbesserung eine MID von <math>-0,188</math> und für die Verschlechterung eine MID von <math>+ 0,75</math> an.</p> <p>In dieser Publikation wurde anhand eines externen Ankers (Veränderung im Wohlbefinden und Krankheitsaktivität, Verbesserung oder Verschlechterung klinischer Symptome) für eine Verbesserung eine MID von <math>-0,188</math>, aber im Gegensatz zum vom pU angegeben Wert, für eine Verschlechterung eine MID von <math>+ 0,125</math> bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis ermittelt. Aufgrund dieser kleinen MID für Veränderungen schlussfolgerten die Autoren, dass der CHAQ möglicherweise zu unempfindlich für Kurzzeitveränderungen bei Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis ist [5].</p> <p>Die Autoren zitieren eine Studie von Dempster, die eine MID für Verschlechterung von <math>+ 0,75</math> und für Verbesserung von <math>-0,13</math> in einer ähnlichen Population ermittelt hat [7]. Hierzu wurden 136 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 1 und 18 Jahren (Durchschnitt: 9,6 Jahre) in einem Krankenhaus in Kanada mit juveniler Arthritis rekrutiert. Bezüglich der Validität der MID des CHAQ-Beeinträchtigungsindex weisen Dempster et al. (2001) auf den Deckeneffekt hin, der den geringen Wert von <math>-0,13</math> bei Verbesserung begründet. Außerdem geben sie – ohne Nennung von Daten – an, dass die Erkrankungsschwere einen Einfluss auf die MID hat. Zudem weist die Arbeitsgruppe darauf hin, dass in ihrer Studie die Eltern gute „Ungefährwerte“ für den Gesundheitszustand ihrer Kinder lieferten. Dies wurde auch in einer späteren Studie von Lam et al. (2004) bestätigt [7,24].</p> <p>In der Publikation von Dhanani et al (2002) wurde für eine pädiatrische Patientengruppe mit verschiedenen muskuloskelettalen Erkrankungen die MID bestimmt. Zur Ermittlung von Änderungssensitivität und MID für die CHAQ-VAS „Schmerz“ wurden retrospektiv Daten von 533 Akten eines Krankenhauses in Kanada zwischen 1995 und 1999 ausgewertet. Die Erkrankungen umfassten neben der JRA (41,4 %) auch andere Diagnosen des Skelett- und Bewegungsapparates. Gleichwohl wurde im Chi<sup>2</sup>-Test festgestellt, dass die Änderungswerte abhängig von der Erkrankungsart sind. Für die CHAQ-VAS „Schmerz“ hinsichtlich ihres Beitrages für die Erfassung von Lebensqualitätsänderungen wurde eine MID von Dhanani et al. (2012) ermittelt. Zur Erfassung von Lebensqualitätsänderungen wurde dabei die kategoriale Quality of my Life Scale herangezogen, einer 5-Punkte-Likert-Skala. Änderungswerte wurden durch Subtraktion der VAS-Scores ermittelt. Die Differenzen in Bezug auf „ein wenig mehr“ Lebensqualität betragen <math>0,82</math> Skalenwerte (in cm) und in Bezug auf „viel besser“ <math>1,45</math> Skalenwerte (in cm) [8].</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“</p> <p>Die Selbsteinschätzung des Funktionsstatus wird als patientenrelevant eingeschätzt und die Ergebnisse zum Endpunkt CHAQ werden in der Nutzenbewertung zu Vestronidase alfa dargestellt. Auf Grund der oben genannten Limitationen zu Änderungssensitivität und MID werden die Ergebnisse in Abhängigkeit der MID nicht dargestellt.</p>

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der BOT-2 misst die grob- und feinmotorischen Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren auf vier Skalen mit jeweils 2 Untertests [4]. Er wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 erhoben; in der Studie UX003-CL203 (Einschluss von Patienten &lt; 5 Jahre) wurde der Test nicht angewandt.</p> <p><b>Feinmotorik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feinmotorische Steuerung: Wertebereich 0–81 Punkte (15 Items) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Feinmotorische Genauigkeit (7 Items)</li> <li>○ Feinmotorische Integration (8 Items)</li> </ul> </li> <li>• Handkoordination: Wertebereich: 0–84 Punkte (12 Items) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Handgeschicklichkeit (5 Items)</li> <li>○ Koordination der oberen Extremitäten (Ballfertigkeiten) (7 Items)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Grobmotorik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperkoordination: Wertebereich 0–61 (16 Items) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Beidseitige Koordination (7 Items)</li> <li>○ Gleichgewicht (9 Items)</li> </ul> </li> <li>• Kraft und Gewandtheit (10 Items) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schnelligkeit und Geschicklichkeit (5 Items)</li> <li>○ Kraft (5 Items).</li> </ul> </li> </ul> <p>Es wurden insgesamt 4 Untertests des BOT-2 in beiden Studien erfasst: „Feinmotorische Genauigkeit“, „Handgeschicklichkeit“, „Gleichgewicht“, „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“. Die Gesamtpunktzahl der Ergebnisse der einzelnen Untertests wurde jeweils angegeben. Es wurden nur 4 Untertests herangezogen, um die Patienten nicht zu belasten.</p> <p>Gemäß Dossier sollten folgende Aspekte bei der Durchführung des jeweiligen Tests beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn der Proband 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>In der Studie UX003-CL201 wurden die Ergebnisse für jeden Patienten angegeben. Es wurden Angaben zum Gesamtscore, zum Skalenwert und zu den Altersäquivalenten gemacht. Diese Angaben konnten in der Studie UX003-CL301 nicht identifiziert werden.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Population, die in der Lage war den Test zu Baseline durchzuführen.</p> <p><u>CX003-CL301</u> Randomisierung in Woche 0 (Baseline), Studienviste zu Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder bei einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie).</p> <p><u>UX003-CL201</u> Randomisierungsvisite in Woche 0 (Baseline), Studienvisiten zu Woche 6, 12, 22, 30 und 36 (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie) sowie an Beobachtungszeiträumen der Fortsetzungsphase.</p>

<b>Morbidität</b>	
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Angaben zur Operationalisierung werden überwiegend im Dossier gemacht. Ein Study Manual konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine abschließende Beurteilung der standardisierten Durchführung des Tests in den Studienzentren nicht möglich ist. Eine Begründung für die Auswahl der Subtests konnte nicht identifiziert werden. Ebenfalls bleibt unklar, inwieweit das Studienpersonal einheitlich geschult war, um den Test standardisiert durchzuführen. In der Studie UX003-CL201 werden neben den Skalenwerten auch der Gesamtscore und die Altersäquivalente dargestellt. Informationen zu den Normwerten konnten nicht identifiziert werden. Ähnliche Angaben fehlen für die Studie UX003-CL301.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b></p> <p>Die Reliabilität des BOT-2 wurde an 47 Kindern untersucht und eine sehr hohe Übereinstimmung zwischen geschulten Testleitern für alle Untertests gezeigt (<math>r = 0,84-0,99</math>). Ergebnisse bezüglich Test-Retest-Reliabilität deuten darauf hin, dass für die Subskalen „Feinmotorische Steuerung“, „Handkoordination“ und „Körperkoordination“ und ihre Subtests leichte Trainingseffekte auftreten (<math>r &lt; 0,8</math> bei 16 von 18 Korrelationen), während eine ausreichende Test-Retest-Reliabilität für die Subskala „Kraft und Gewandtheit“ und ihre Subtests gezeigt wurde (<math>r &gt; 0,8</math>). Die Inter-Rater Reliabilität wurde mit Hilfe von zwei Untersuchern analysiert und ergab einen hohen Korrelationskoeffizienten von <math>&gt; 0,9</math> für alle Subtests mit Ausnahme von „Feinmotorischer Genauigkeit“ (adjustierter <math>r = 0,86</math>) [6].</p> <p>Untersuchungen zur internen Konsistenz mit 1.520 Kindern der US-amerikanischen Stichprobe wiesen eine hohe Konsistenz für den Gesamtscore auf (<math>r = 0,93</math>). Die interne Konsistenz der Einzelskalen wird zwischen 0,60 bis 0,92 angegeben, wobei eine Zuordnung der Werte zur entsprechenden Skala fehlt. Der BOT-2 konnte zwischen Kindern mit klinischen Symptomen (entwicklungsbedingte Koordinationsstörungen, leichte bis mittelschwere geistige Behinderung, hochfunktioneller Autismus oder Asperger-Syndrom) und gesunden Kindern unterscheiden. Konvergente Validität wurde durch den Vergleich mit ähnlichen bzw. Vorläufer-Instrumenten beschrieben (PDMS-2: <math>r = 0,73</math>; BOTMP: <math>r = 0,80</math>). Moderate bis starke Korrelationen zeigten sich für die Skala „Kraft und Gewandtheit“ (PDMS-2: <math>r = 0,75</math>; BOTMP: <math>r = 0,69-0,73</math>). Untersuchungen der Änderungssensitivität liegen nicht vor [6].</p> <p>Zur Reliabilität und Änderungssensitivität wird vom pU eine Studie zur Bestimmung der Reliabilität und Änderungssensitivität bei 100 taiwanesischen Kindern im Alter zwischen 4 und 12 Jahren mit intellektuellen Einschränkungen zitiert [61]. Es wurden prospektiv Daten erhoben von Kinder die einen IQ unter 70 sowie keine schweren emotionalen bzw. Verhaltensauffälligkeiten aufwiesen und die an einem physiotherapeutischen oder ähnlichen Programm teilnahmen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Autismus, zerebraler Lähmung, Blindheit, Taubheit und mit vorherigen Erkrankungen des Nervensystems wie Schädel-Hirn-Trauma, Muskeldystrophie und Epilepsie.</p> <p>Daten wurden zweimal in einem 2-Wochen Zeitraum für den Baseline-Wert erhoben sowie nach Vollendung eines 4-monatigen therapeutischen Trainings. Für die Reliabilität wurde ein Cronbach's <math>\alpha</math> von 0,92 berechnet.</p> <p>Die MID wurde sowohl ankerbasiert mittels des PTPS-Scores als auch anhand von ROC-Kurven ermittelt. Zusätzlich wurde die Effektgröße mit Cohen's <math>d</math> berechnet.</p> <p>Die vom pU angegebene MID sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feinmotorische Genauigkeit: 0,72</li> <li>• Handgeschicklichkeit: 1,47</li> <li>• Gleichgewicht: 0,57</li> <li>• Laufgeschwindigkeit und Agilität: 0,59</li> </ul> <p>Diese wurden mit einem ankerbasierten Verfahren ermittelt. In der Publikation wurden für diese Subtests keine MID anhand der ROC-Kurve angegeben [61].</p> <p>Neben der MID wurde auch die MDC (Minimal Detectable Change) anhand der Formel <math>1,65 \times \sqrt{2} \times \text{SEM}</math> berechnet, um individuelle Unterschiede zu untersuchen.</p> <p>Die MDC für die vom pU angegebenen Subtests sind höher als die ermittelten MID:</p>

Morbidity	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feinmotorische Genauigkeit: 0,98</li> <li>• Handgeschicklichkeit: 1,19</li> <li>• Gleichgewicht: 1,14</li> <li>• Laufgeschwindigkeit und Agilität: 1,14</li> </ul> <p>Zu begrüßen ist die Anwendung mehrerer Methoden zur Bestimmung der MID. Es wird von den Autoren angemerkt, dass die MDC mit einem 90%-KI höher liegt als die ankerbasierten MID für die Subtests. Das Verfahren gibt Werte über die zufällige Messschwankungen hinaus an. Generell werden aber ankerbasierte Verfahren aus Längsschnittdaten befürwortet, die die von den Patienten wahrgenommene Veränderung direkt abbilden.</p> <p>In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die einen IQ &lt; 70 aufwiesen. Gemäß den Ausschlusskriterien konnten keine Patienten mit ähnlichen funktionellen Einschränkungen wie bei MPS VII teilnehmen, wie beispielsweise Muskelatrophie, Blindheit oder Taubheit. Der Endpunkt dient der Erfassung der motorischen Funktion. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf die Patientenpopulation der MPS VII ist unklar.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Eine Verbesserung der motorischen Funktion wird als patientenrelevant angesehen. Die Ergebnisse der Subtest des BOT-2 werden in der Nutzenbewertung dargestellt. Auf eine Darstellung der Responderanalysen wird auf Grund der oben genannten Limitation verzichtet.</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
<b>Operationalisierung</b>	<p>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 auch alle klinisch signifikanten Veränderungen vom Beobachtungszeitpunkt Baseline zu allen weiteren Beobachtungszeitpunkten, die anhand von Vitalzeichen, Gewicht, körperlicher Untersuchung, Echokardiogramm, Magnetresonanztomographie, klinischer Laborbewertungen und begleitender Medikation erfasst wurden.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (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>Der Schweregrad von UE wurde anhand der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) des National Cancer Institute (NCI) beurteilt.</p> <p>Zur Klassifizierung aller UE in Systemorganklassen und zur bevorzugten Bezeichnung (Preferred Term) wurde das MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 18.1) verwendet.</p>

<b>Sicherheit</b>	
	<p><u>UX003-CL301</u> Medizinische Ereignisse, die nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, wurden nur als SUE betrachtet, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung den Patienten gefährdeten oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderlich machten.</p> <p>Dokumentiert wurden Angaben zu UE 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.</p> <p><u>UX003-CL203</u> Krankenhausaufenthalte, die bereits vor Beginn der Studie geplant worden waren, wurden nicht als SUE betrachtet. Krankenhausaufenthalte, die aufgrund von bereits vor Studienbeginn bestehenden, medizinischen Problemen für die Zeit der Studiendauer geplant waren, wurden dagegen als SUE betrachtet. Medizinische Ereignisse, die nicht lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, wurden nur als SUE betrachtet, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung den Patienten gefährdeten oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderlich machten.</p> <p><u>UX003-CL201</u> Gemäß Studienprotokoll sollten UE vom Zeitpunkt der Einwilligung bis zum Ende der Studie gesammelt werden. SUE wurden während der Studie und bis zu 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Prüfmedikation gesammelt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. UX003-CL301, -CL201, CL-203 Unterzeichnung der Einwilligungserklärung sowie jede Studienvisite</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse des Endpunkts werden in der Nutzenbewertung zu Vestronidase alfa dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>IAR waren alle unerwünschten Ereignisse, die ab Beginn bis vier Stunden nach Ende der jeweiligen Infusion auftraten, unabhängig von der vom Untersuchenden angenommenen Kausalität.</p> <p>Wenn möglich wurde eine Einteilung der Schweregrade der IAR anhand CTCAE (Version 4.0) durchgeführt.</p> <p>Ein schwerwiegendes IAR ist definiert als ein IAR, welches aus Sicht des Studienleiters oder des pU wie folgt eingestuft wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Lebensbedrohliches IAR</li> <li>• IAR, das zu einem Krankenhausaufenthalt führt oder einen bestehenden Krankenhausaufenthalt verlängert</li> <li>• IAR, das zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung führt</li> <li>• IAR, das zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt</li> </ul>



**Sicherheit**UX003-CL301

Um Informationen zu IAR einschließlich der aufgetretenen Symptome zu erfassen und verschiedene Arten von IAR zu unterscheiden, wurden Adverse Physiology Reporting Groups (APRG) verwendet. Diese wurden für die Studie UX003-CL301 bereits a priori im Studienprotokoll geplant, während sich für die Studien UX003-CL201 und -CL203 Informationen hierzu erst im Dossier finden.

Laut pU handelt es sich um eine neuartige Methode, die Symptome und deren zeitliche Verläufe erfasst. Es werden abnormale physiologische Abläufe, die beispielsweise auf anaphylaktische Reaktionen zurückzuführen sind, zwischen den und innerhalb des Patienten untersucht. 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 laut pU ein optimales IAR-Management gewährleistet werden.

Die APRG unterscheiden die folgenden vier Muster von IAR:

- Anaphylaktoid
- Anaphylaxie
- Urticarial mit oder ohne Angioödem
- Immunkomplex

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.

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 IAR 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 IAR dokumentiert wurden, wurden während der darauffolgenden Infusionen zusätzlich mit einem Pulsoxymeter überwacht.

Beim Auftreten schwerer oder schwerwiegender IAR 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.

*Immunogenität*

Die Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation (ADA) mittels Bluttest (Bestimmung des Seruntiters) wurde während des Studienverlaufs untersucht. Die Serumproben wurden jeweils vor der Infusion von Vestronidase alfa entnommen und analysiert. Bei Patienten, bei denen ADA nachgewiesen wurden oder die eine IAR zeigten, wurde eine weitere Laboruntersuchung der Immunantwort (Antikörper und Komplemente) vorgenommen.

Der Titer zu 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 zu Baseline betrug. Wenn zu 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



<b>Sicherheit</b>	
	<p>positive Immunantwort beobachtet wurde, wurden mit Hilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Es wurden keine genauen Zeitpunkte zur Erhebung der IAR genannt. Vermutlich wurden diese analog zu den UE erhoben.</p> <p><i>Immunogenität</i> <u>UX003-CL301</u>: 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) <u>UX003-CL203</u>: zu Baseline und in den Wochen 8, 16, 24, 32, 40 und 48 (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie) <u>UX003-CL201</u>: Bestimmung von anti-rhGUS-IgG-Antikörper während der Extensionsphase: Woche 48, 60, 72</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse des Endpunkts werden in der Nutzenbewertung zu Vestronidase alfa dargestellt.</p>

Nach Betrachtung von Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte dargestellt:

- 6MWT
- Anthropometrische Parameter
- Sehschärfe
- Fatigue
- BOT-2
- CHAQ
- UE, inklusive IAR

Diese Endpunkte werden in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt: uGAG-DS.

## 2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

### Studie UX003-CL301

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studie UX003-CL301

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studien-ebene
UX003-CL301 <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>3)4)</sup>	Ja <sup>3)4)</sup>	Nein	Ja <sup>5)6)7)</sup>	Hoch <sup>1)5)7)</sup>

<sup>1)</sup> Die Studie war als Blind-Start-Studie geplant, bei der die Patienten in drei der vier Behandlungsgruppen vom Placebo-Arm in den Interventions-Arm zu unterschiedlichen Zeitpunkten wechselten. Das Ziel war u. a. die Gewährleistung einer Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals, das bei einem einarmigen Studiendesign nicht möglich ist. Die statistischen Analysen der Endpunkte zielten, ähnlich wie bei einarmigen Studien, primär auf einen Vergleich der Visiten zu Baseline ab. Gruppenvergleiche wurden nur für die Endpunkte uGAG-DS a priori und für den PedsQL-Fatigue-Gesamtscore sowie BOT-2 – Feinmotorik post hoc im Dossier durchgeführt.

<sup>2)</sup> Die aufgenommenen Studienteilnehmer wurden anhand eines Randomisierungsschemas auf die Studienarme verteilt, was durch einen externen Anbieter entwickelt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte durch das IWRS (Interactive Web Response System).

<sup>3)</sup> Die Geheimhaltung der Randomisierung wurde zusätzlich 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; die Prüfmedikation war äußerlich nicht zu unterscheiden.

<sup>4)</sup> Die Studie ist eine doppelblinde Studie. 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.

<sup>5)</sup> Auf Grund der geringen Fallzahl (n = 12) der Studie und der 1:1:1:1 Randomisierung ist davon auszugehen, dass es zu Imbalancen zwischen den Gruppen kommt, wie beispielsweise in der Verteilung der Patienten mit unterschiedlichen prognostischen Faktoren.

<sup>6)</sup> Zur Quantifizierung von uGAG wurde für das Screenen die DMB-Methode gewählt, die im Verlauf der Studie als nicht valide definiert wurde. Es wurden aus diesen Gründen 5 Patienten eingeschlossen, die nicht die geforderte mindestens dreifach hohe Konzentration an uGAG gemessen anhand der DMB-Methode aufwiesen. Bei diesen Patienten wurde anhand einer LC-MS/MS-Methode die uGAG-Konzentration retrospektiv mit Rückstellproben quantifiziert. Alle Patienten wiesen ausreichend hohe Konzentration an uGAG auf. Es bleibt unklar ab wann der Einschluss von Patienten mit nicht ausreichend hohen uGAG-Konzentrationen mit der zu Beginn eingesetzte DMB-Methode erfolgte.

<sup>7)</sup> Auf Grund der geringen Fallzahl und der damit verbundenen geringen statistischen Power insbesondere bei den Gruppenvergleichen ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse gering.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie UX003-CL301

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
uGAG-DS <sup>1)</sup>	Ja	Ja	nein	Ja <sup>3)</sup>	Hoch
6MWT / 2MWT (als Teil des 6MWT)	Ja	Nein <sup>2)</sup>	nein	Ja <sup>3) 6)</sup>	Hoch
Sehschärfe (Snellen- oder Patty-Pics-Sehtafel)	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Ja <sup>4)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Hoch
BOT-2	Ja	Nein <sup>2) 7)</sup>	Nein	Ja <sup>3) 6)</sup>	Hoch
Anthropometrische Parameter (Stehhöhe, Gewicht)	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Nein <sup>8)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Hoch
PedsQL-Fatigue	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Ja <sup>5)</sup>	Ja <sup>3) 6)</sup>	Hoch
CHAQ	Ja	Nein <sup>9)</sup>	Nein	Ja <sup>3)</sup>	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Nein	Hoch

<sup>1)</sup> uGAG-DS war als primärer Endpunkt in der Studie UX003-CL301 a priori definiert.

<sup>2)</sup> Es wurden nur Patienten in die statistische Analyse eingeschlossen, die in der Lage waren den Test zu Baseline durchzuführen. Die Endpunkte wurden, falls dies nicht der Fall war, nicht weiter erhoben.

<sup>3)</sup> Es wird im Dossier auf das Study Manual und Labor Manual verwiesen, das allerdings in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden konnte. Eine Beschreibung der Operationalisierung findet sich nur im Dossier. Eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung kann nicht vorgenommen werden.

<sup>4)</sup> Es konnten keine Angaben identifiziert werden, welche Sehtafel benutzt worden ist.

<sup>5)</sup> Es konnten keine Angaben identifiziert werden, ob der Test von allen Kindern selbstständig durchgeführt wurde

<sup>6)</sup> Es bleibt unklar, ob der Test bei Kindern mit MPS Typ VII mit kognitiven und/oder physischen Einschränkungen geeignet ist.

<sup>7)</sup> Es konnten alle bis auf einen Patienten die Tests zur Feinmotorik durchführen. Tests zu Grobmotorik konnten nur von 6 Patienten absolviert werden

<sup>8)</sup> Es konnten nur im Dossier z-Werte für den Endpunkt Körpergewicht identifiziert werden, nicht aber in anderen Studienunterlagen.

<sup>9)</sup> Obwohl der CHAQ bei Patienten zwischen 1-19 Jahren eingesetzt werden kann, wurde der Test nur bei Patienten unter 14 Jahren eingesetzt.

Abkürzungen: 2MWT: Zwei-Minuten-Gehstreckentest; 6MWT: Sechs-Minuten-Gehstreckentest; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; DS: Dermatansulfat; ITT: Intention-to-Treat; MPS: Mukopolysaccharidose; PedsQL-Fatigue: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; uGAG: urinaire Glykosaminoglykane.

### UX003-CL203 und UX003-CL201

Da es sich bei den Studien UX003-CL203 und UX003-CL201 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

## 2.5.4 Statistische Methoden

### UX003-CL301

Für den SAP zu Studie UX003-CL301 wurden 5 Versionen beschrieben (19. April 2016, 29. Oktober 2015, 14 April 2015, 23. September 2014, 23. Juni 2014). Eine Aufzählung der Änderungen zu den Zeitpunkten konnte nicht identifiziert werden.

#### Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dies entspricht der Intention-to-Treat (ITT)-Population, da alle 12 Patienten die Studie beendet haben. Sowohl die Analyse des primären Endpunkts als auch der weiteren Endpunkte sollte anhand der FAS-Population durchgeführt werden. Es sollten Patienten mit mindestens einer Vor- und Nachuntersuchungen zu einem klinischen Endpunkt in die Analyse aufgenommen werden.

Safety Analysis Set (SAS): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es sollten alle Sicherheitsendpunkte anhand der SAS-Population analysiert werden.

#### Fallzahlplanung

Eine zuvor durchgeführte Modellierung des vorliegenden Studiendesigns („randomisierte Blind-Start-Crossover-Studie“) zeigte, dass eine Fallzahl von 12 Patienten eine Wahrscheinlichkeit von 88 % hat, dass eine Änderung der uGAG-Ausscheidung zu Baseline eintreten wird, wenn der wahre Effekt äquivalent ist zum Ausmaß der Standardabweichung (SD) der Änderung zu Baseline.

#### Interimsanalysen

Interimsanalysen waren nicht geplant.

#### Definition Baseline-Werte

Baseline wurde definiert als die letzte Messung vor oder am 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).

#### Statistische Methoden

Es wurden deskriptive Angaben zu kontinuierlichen und kategorialen Variablen angegeben.

Für alle Wirksamkeitsendpunkte wurden die Veränderungen seit Studienbeginn mit der Methode einer verallgemeinerten Schätzgleichung (Generalized Estimating Equation, GEE) berechnet. Die Methode berücksichtigt in der vorliegenden Studie die Ergebnisse aller Messzeitpunkte. Weiter wird in dem Modell angenommen, dass die Beobachtungen innerhalb eines Patienten korrelieren und eine zusammengesetzte Symmetrie wurde gemäß Dossier als Struktur der Kovarianz verwendet. Falls eine Analyse anhand des GEE-Modells nicht möglich war, wurden deskriptive Analysen durchgeführt. Es wurde zweiseitig mit einem Signifikanzlevel von  $\alpha = 0,05$  getestet.

Wenn nicht anders angegeben, wurden fehlende Daten nicht imputiert. Änderungen zu Baseline wurden analysiert, sofern neben dem Baseline-Wert mindestens ein Wert nach Baseline vorhanden war.

### Primärer Endpunkt

Für die intra-individuellen Prä-post-Vergleiche wurde die mittlere prozentuale Veränderung der Konzentration an uGAG-DS im Urin vor und nach der 24-wöchigen Behandlung mit Vestronidase alfa mittels GEE-Modell berechnet. Dabei wurden die Werte vor dem Wechsel von Placebo- in den Behandlungs-Arm gemittelt. Als Variablen wurden Baseline und der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Vestronidase alfa nach Studienbeginn im Modell definiert.

Folgende Veränderungen der jeweiligen Behandlungsgruppen (24-wöchige Behandlung mit Vestronidase alfa) wurden gebündelt:

- Patienten der Gruppe A: Veränderung von Behandlungswoche 0 zu Behandlungswoche 24
- Patienten der Gruppe B: Veränderung von Behandlungswoche 8 zu Behandlungswoche 32
- Patienten der Gruppe C: Veränderung von Behandlungswoche 16 zu Behandlungswoche 40
- Patienten der Gruppe D: Veränderung von Behandlungswoche 24 zu Behandlungswoche 48

### Sekundäre Zielkriterien

Für die intra-individuellen Prä-post-Vergleiche der weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde die Veränderung zu den Visiten im Vergleich zu Baseline mit der GEE-Methode berechnet. Die Baseline-Werte und die nachfolgenden Behandlungszeiträume wurden als kategoriale Variablen ins Modell aufgenommen. Es wurde angenommen, dass die Kovarianzstruktur innerhalb der Patienten austauschbar ist. Wenn das GEE-Modell nicht angewendet werden konnte (auf Grund von limitierenden Stichprobengrößen), wurden die Daten deskriptiv dargestellt. Es wurden Analysen nur für die Patienten durchgeführt, bei denen Ergebnisse zu den Endpunkten vorlagen.

### Parallelgruppenanalyse

Die Behandlung mit Vestronidase alfa wurde mit der Placebo-Behandlung verglichen: Es wurde die mittlere prozentuale uGAG-Reduktion während der Behandlung mit Vestronidase alfa mit der uGAG-Reduktion der Placebo-Behandlung zu den Behandlungswochen mittels GEE-Modell verglichen (Wert in Woche 0 als Kovariable; Behandlung, Studienwoche und Behandlung x Studienwoche als 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).

Gemäß Dossier wurden, um die statistische Power zu maximieren, die Daten gepoolt und wie folgt statistisch gegeneinander getestet:

- Woche 8: Behandlung mit Vestronidase alfa (N = 12) der Gruppen A (Wochen 0 bis 8), B (Wochen 9 bis 16), C (Wochen 17 bis 24) und D (Wochen 25 bis 32) gegen Behandlung mit Placebo (N = 9) der Gruppen B, C und D (jeweils Wochen 0 bis 8)
- Woche 16: Behandlung mit Vestronidase alfa (N = 12) der Gruppen A (Wochen 0 bis 16), B (Wochen 9 bis 24), C (Wochen 17 bis 32) und D (Wochen 25 bis 40) gegen Behandlung mit Placebo (N = 6) der Gruppen C und D (jeweils Wochen 0 bis 16)
- Woche 24: Behandlung mit Vestronidase alfa (N = 12) der Gruppen A (Wochen 0 bis 24), B (Wochen 9 bis 32), C (Wochen 17 bis 40) und D (Wochen 25 bis 48) gegen Behandlung mit Placebo (N = 3) der Gruppe D (Wochen 0 bis 24)

Der pU scheint die mittleren, gemeinsamen Behandlungseffekte nicht zu listen, sondern die Ergebnisse für das Modell, das zusätzliche separate Behandlungseffekte für die einzelnen ausgewählten Behandlungswochen aufführt.

Post hoc durchgeführte Gruppenvergleiche anhand des GEE-Modells wurden durchgeführt für die Endpunkte PedsQL-Fatigue und BOT-2 – Feinmotorik.

### Sicherheit

Für die Sicherheitsanalyse wurden die auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) pro Behandlungsgruppe sowie Behandlung mit Vestronidase alfa und Placebobehandlung bis zum Studienende (Woche 48) zusammengefasst und gelistet und deren Häufigkeit angegeben. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die Vestronidase alfa oder Placebo zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie erhalten haben.

Im Dossier werden für die Studie UX003-CL301 folgende Angaben zur post hoc durchgeführten statistischen Analyse angegeben: Die Häufigkeiten von UE und SUE wurden für die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Gruppen korrigiert. Dafür wurde 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 UE/SUE durch die Patientenjahre dividiert, sodass die Rate des Auftretens eines UE/SUE pro Patientenjahr angegeben werden konnte. Die Analyse beruhte auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben.

### Subgruppenanalysen

Es waren keine Subgruppenanalysen geplant.

### **UX003-CL203**

Es wurden keine Amendments zum SAP für die Studie UX003-CL203 (22. Dezember 2015) erstellt.

### Fallzahlplanung

Die Fallzahl basierte darauf, möglichst geeignete Patienten für die Studie zu rekrutieren. Es war geplant ca. 15 Patienten mit einer bestätigten Diagnose einzuschließen, einschließlich (sofern möglich) 5 Patienten mit einem Hydrops fetalis. Patienten, die auf Grund eines Notfalls vor Studieneinschluss Vestronidase alfa erhalten haben, konnten ebenfalls an der Studie teilnehmen.

### Interimsanalysen

Interimsanalysen konnten jederzeit während der Studie nach Ermessen des Sponsors durchgeführt werden.

Es gab keine Richtlinien, wann eine Studie beendet werden sollte.

### Statistische Methoden

Es waren deskriptive Analysen geplant. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Es wurden nur Patienten zur Analyse der Veränderung zu Baseline eingeschlossen, wenn für den Patienten neben dem Baseline-Wert mindestens ein Wert zu einer Visite nach Baseline vorhanden war.

Für den Endpunkt uGAG war die Baseline definiert als durchschnittlicher Wert aller Messungen während der Studie vor oder zum Zeitpunkt der ersten Gabe von Vestronidase alfa. Für Patienten mit einer vorherigen Behandlung mit Vestronidase alfa durch ein eIND (emergency Investigational New Drug) war Baseline definiert als der durchschnittliche Wert aller Messungen vor Beginn der Behandlung mit Vestronidase alfa.

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.

Deskriptive Analysen wurden separat für Patienten, die Vestronidase alfa vor Studienbeginn durch eIND erhalten haben und für Patienten mit Behandlungsbeginn zum Studienstart durchgeführt.

#### Primärer Endpunkt

Für den Endpunkt uGAG wurde die Veränderung seit Studienbeginn mit der GEE-Methode analysiert. Es wurde angenommen, dass die Kovarianzstruktur innerhalb des Patienten als austauschbar gilt. Die Analyse basierte auf einem zweiseitigen Testverfahren mit einem Signifikanzlevel von  $\alpha = 0,5$ .

Die absolute und prozentuale Änderung zu 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  $\geq 50\%$  bezogen auf Baseline) sollten pro Patient dargestellt werden. Für Patienten, die eine eIND erhalten haben, wurde die prozentuale Änderung zur initialen Baseline kalkuliert.

#### Anthropometrische Parameter

Änderungen zu Baseline werden pro Visite und für alle Patienten dargestellt für z-Scores und Perzentile.

#### Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Endpunkte uGAG-DS und Stehhöhe wurden für Patienten, die unter einer eIND (1 Patient) die Behandlung mit Vestronidase alfa bekommen haben oder Patienten, die die Behandlung nur als Teil der Studie UX003-CL203 erhalten haben, separat ausgewertet.

### **UX003-CL201**

#### Änderungen zum Original-SAP vom 1. Dezember 2014

- Amendment 2 vom 26. August 2016  
Es wurde nicht die Gesamt-uGAG-Konzentration quantifiziert, sondern die der einzelnen uGAG (DS, CS, HS).
- Amendment 1 vom 19. Oktober 2015  
Auf Grund der geringen Fallzahl wurden der t-test und die GEE-Analyse für den Endpunkt uGAG nicht durchgeführt. Die Bestimmung der Fallzahl wurde auf Grund des Einschlusses von letztendlich nur 3 Patienten modifiziert.



### Fallzahlplanung

Die Fallzahl basierte darauf, möglichst geeignete Patienten für die Studie zu rekrutieren. Es war ursprünglich geplant, 5 Patienten mit einer bestätigten Diagnose einzuschließen.

### Analysepopulationen

Die Gesamtpopulation (FAS) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Gabe von Vestronidase alfa erhalten haben.

### Interimsanalysen

Interimsanalysen konnten zu jedem Zeitpunkt im Ermessen des Sponsors während der Studie durchgeführt werden. Im Protokoll oder SAP wurden keine formellen Richtlinien für eine vorzeitige Beendigung der Studie festgelegt.

Es wurde eine Zwischenanalyse in Woche 36 durchgeführt, bevor die Patienten die Dosisfindungsphase beenden konnten. Hierbei wurde festgestellt, dass es bei vergleichbaren Sicherheitsdaten zu einer stärkeren uGAG-Reduktion mit einer Dosierung von 4,0 mg/kg verglichen mit 1,0 und 2,0 mg/kg Vestronidase alfa kommt.

### Statistische Methoden

Auf Grund der geringen Stichprobengröße wurden alle Daten der Patienten deskriptiv in tabellarischer oder graphischer Form dargestellt.

Für die geplanten Visiten wurde die Anzahl der Patienten für die Analyse verwendet, die an den Tests teilgenommen haben. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Es waren keine Subgruppenanalysen definiert.

Die Baseline für den Endpunkt uGAG war definiert als der durchschnittliche Wert aller Messungen während der Studie vor oder zum Zeitpunkt der ersten Gabe von Vestronidase alfa. Falls es zu einer Zunahme der uGAG-Konzentration über den Normalwert kommt, so wird die Ratio über den Normalwert dargestellt. Wenn die Ratio unter 1 ist, wird sie auf eins gesetzt.

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.

## **2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Nutzenbewertung von Vestronidase alfa werden die Ergebnisse der Studien UX003-CL301, UX003-CL201 und UX003-CL203 dargestellt.

Für die Studie 003-CL301 waren Daten bis Woche 48 verfügbar, die aus dem finalen Datenschnitt dargestellt wurden.

Bei der Dosisfindungsstudie Studie UX003-CL201 werden die Ergebnisse ab der Extensionsphase dargestellt, da ab diesem Zeitpunkt (nach Woche 72) die zulassungsrelevante Dosierung 4,0 mg/kg dauerhaft eingesetzt wurde; es waren Daten bis Woche 120 verfügbar. Die Patienten erhielten in der initialen Behandlungsphase (insgesamt 72 Wochen) für 14 Wochen Vestronidase alfa 2,0 mg/kg alle zwei Wochen. In der Dosisfindungsphase wurde den Patienten jeweils für 8 Wochen Vestronidase alfa 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg und 4,0 mg/kg alle zwei Wochen appliziert, im

letzten Teil der initialen Behandlungsphase Vestronidase alfa 2,0 mg/kg alle zwei Wochen für 36 Wochen. Es wurden Daten aus dem finalen Datenschnitt dargestellt.

Für die Studie UX003-CL203 wird der Datenschnitt vom 13. Juli 2017 für die Effektivitäts- bzw. vom 28. Februar 2017 für die Sicherheitsdaten verwendet, der von der EMA für die Marketing Authorization Applications gefordert wurde. Die geplante Behandlungsdauer betrug bis zu 190 Wochen. Daten waren bis Woche 96 verfügbar.

## 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In den nachfolgenden Tabellen werden die Studienpopulationen der Studien UX003-CL301, UX003-CL201 und UX003-CL203 dargestellt.

### Studie UX003-CL301

Alle Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, haben diese auch abgeschlossen (Tabelle 11). Die mittlere Expositionszeit unter Vestronidase alfa betrug durchschnittlich 36 Wochen (SD: 9,4) und unter Placebo 15,8 Wochen (SD: 6,9) (Unterschiede aufgrund des Studiendesigns). Es wurden 99 bzw. 96 % der geplanten Infusionen Vestronidase alfa bzw. Placebo appliziert.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zu Studie UX003-CL301

UX003-CL301	Behandlungsgruppe A n (%)	Behandlungsgruppe B n (%)	Behandlungsgruppe C n (%)	Behandlungsgruppe D n (%)	Total n (%)
Abschluss der Studie	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	12 (100)
<b>Protokollverletzungen</b>					
Wichtige <sup>1)</sup> :					10 (83,3)
Andere <sup>2)</sup>	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	2 (66,7)	6 (50,0)
Maßnahme nicht durchgeführt	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)
Compliance mit der Behandlung	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (16,7)
Geringfügige <sup>3)</sup> :					12 (100)
Andere	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	10 (83,3)
Maßnahme nicht durchgeführt	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	12 (100)
Compliance mit der Behandlung	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	3 (25,0)
<b>Behandlungsdauer<sup>4)</sup></b>					
Placebo in Wochen	-	8	15,9	23,9	15,9
Median (min; max)	-	(7,4; 8,3)	(15,9; 16,0)	(23,2; 24,0)	(7,4; 24,0)
Vestronidase alfa in Wochen	48	40	32	24	35; 9
Median (min; max)	(47,7; 48,7)	(39,7; 40,0)	(31,9; 32,0)	(23,9; 24,0)	(23,9; 48,7)

<sup>1)</sup> Wichtige Protokollverletzungen waren definiert als solche, die die Rechte, das Wohlergehen und die Sicherheit der Patienten oder die Integrität der Studie gefährdeten.

<sup>2)</sup> Als wichtige andere Protokollveränderungen wurde angegeben, dass Patienten in die Studie durch eine Abweichung der Studieneinschlusskriterien in die Studie aufgenommen wurden. Es wurden 5 Patienten in die Studie eingeschlossen, die anhand der DMB-Methode keine mindestens dreifach höhere Konzentration an uGAG im Urin aufwiesen.

<sup>3)</sup> Geringfügige Protokollverletzungen waren definiert als: Kein Abschluss der Untersuchung durch den Patienten auf Grund der Schwere der Erkrankung, von Blutabnahmen außerhalb der Visite oder der geringfügigen bzw. fehlenden Sammlung von Sicherheitsdaten.

<sup>4)</sup> Behandlungsdauer (Wochen): (Datum der letzten Dosis - Datum der ersten Dosis +14) / 7.

Abkürzungen: DMB: Dimethyl-Methylenblau; k.A.: keine Angabe; uGAG: urinaire/s Glykosaminoglykan/e.

Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Dafür sind 4 Patienten aus Portugal (n = 1), Brasilien (n = 2) und Mexiko (n = 1) in die USA gezogen.

Es konnten keine Angaben dazu identifiziert werden, bei wie vielen Patienten die Diagnosestellung durch einen Gentest oder durch Messung der Glucuronidase-Aktivität in Leukozyten oder Fibroblasten stattgefunden hat.

Die Studiencharakteristika wiesen große Heterogenität zwischen den Gruppen auf (Tabelle 12).

*Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie UX003-CL301*

<b>UX003-CL301</b>	<b>Behandlungsgruppe A (N = 3)</b>	<b>Behandlungsgruppe B (N = 3)</b>	<b>Behandlungsgruppe C (N = 3)</b>	<b>Behandlungsgruppe D (N = 3)</b>	<b>Total (N = 12)</b>
<i>Alter bei Studieneinschluss (Jahre)</i>					
Mittelwert (SD)	13,1 (1,7)	12,5 (4,0)	20,8 (3,0)	15,2 (8,6)	15,4 (5,5)
Median	13,3	12,7	22,4	10,4	14,0
(min; max)	(11,4; 14,7)	(8,4; 16,4)	(17,3; 22,6)	(10,1; 25,2)	(8,4; 25,2)
<i>Alter bei MPS-VII-Diagnose (Jahre)</i>					
Mittelwert (SD)	5,4 (0,4)	10,6 (5,0)	3,9 (6,6)	3,4 (5,6)	5,9 (5,4)
Median	5,4	9,8	0,5	0,3	5,7
(min; max)	(5,1; 5,7)	(6,1; 16,0)	(-0,2; 11,5)	(0,1; 9,9)	(-0,2; 16,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i>					
männlich	0	1 (33,3)	0	3 (100)	4 (33,3)
weiblich	3 (100)	2 (66,7)	3 (100)	0	8 (66,7)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>					
weiß	3 (100)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	9 (75,0)
andere	0	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (25,0)
<i>Ethnizität, n (%)</i>					
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)
<i>Körpergewicht zu Woche 0 (kg)</i>					
Mittelwert (SD)	55,3 (4,4)	38,1 (31,9)	57,7 (16,4)	54,2 (42,1)	51,3 (25,0)
<i>Körpergröße zu Woche 0 (cm)</i>					
Mittelwert (SD)	140,9 (5,1)	133,4 (25,5)	139,5 (17,8)	138,6 (37,3)	138,1 (21,1)
<i>Historie Hydrops fetalis, n (%)</i>	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (16,7)
<i>uGAG-DS (g/mol Kreatinin)<sup>1) 2)</sup></i>					
Mittelwert (SD)	183,7 (76,8)	208,4 (29,5)	149,5 (36,9)	171,9 (49,6)	175,2 (46,7)
Median	149,9	206,0	138,1	179,0	169,5
(min; max)	(129,6; 271,7)	(180,2; 239,1)	(119,5; 190,8)	(119,1; 217,6)	(116,4; 271,7)
<i>x-fache Erhöhung über Normalwert</i>					
Mittelwert (SD)	k.A. <sup>3)</sup>	k.A. <sup>3)</sup>	k.A. <sup>3)</sup>	k.A. <sup>3)</sup>	27,5 (7,7)
Median					24,7
(min; max)					(20,1; 44,8)

<sup>1)</sup> Die uGAG-DS-Konzentration (g/mol Kreatinin) wurde bestimmt anhand einer LC-MS/MS-Methode. Im Dossier finden sich Angaben ohne Normierung zu Kreatinin.

<sup>2)</sup> Für das Screening wurde ursprünglich die DMB-Methode zur Messung von uGAG angewandt, da es sich um eine einfache und schnelle Methode handelt. Gemäß pU wurde im Verlauf der Studie festgestellt, dass die Methode auf Grund von zu hohem Hintergrundrauschen bei der Detektion von uGAG unzureichend präzise sei. Wegen der Seltenheit der Erkrankung

und der damit verbundenen geringen Anzahl an zur Verfügung stehenden Patienten wurden 5 Patienten eingeschlossen, die nicht das dreifache der Normkonzentration gemessen anhand der DMB-Methode aufwiesen und somit nicht den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. In Erwartung, dass diese 5 Patienten mit einem verlässlichen Assay-Wert > des dreifachen der Normalwerte zeigen würden, wurden diese Patienten in der Studie belassen. Retrospektiv wurden die uGAG-Konzentrationen anhand einer LC-MS/MS-Methode erneut anhand von Rückstellproben gemessen und 14- bis 22- bzw. 10- bis 27-fach höhere Werte als für das Alter entsprechend bestimmt.

<sup>3)</sup> Es konnten in den Studienunterlagen keine Informationen zur x-fachen Erhöhung der uGAG-DS-Ausscheidung (g/mol Kreatinin) identifiziert werden. Es finden sich lediglich Angaben zur x-fachen Erhöhung ohne Normierung zu Kreatinin.

Abkürzungen: DMB: Dimethyl-Methylenblau; DS: Dermatansulfat; k.A.: keine Angabe; LC-MS/MS: Flüssig-Chromatographie-Tandem – Massenspektrometrie; MPS VII: Mukopolysaccharidose Typ VII; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; uGAG: urinäre Glykosaminoglykane.

### Medizinische Vorgeschichte

Alle Patienten wiesen mindestens eine Vorerkrankung auf, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden (Tabelle 13).

Tabelle 13: Vorerkrankungen der Patienten ( $\geq 30\%$ ) in der Studie UX003-CL301

<b>UX003-CL301</b> MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<b>Behand- lungs- gruppe A</b> n (%)	<b>Behand- lungs- gruppe B</b> n (%)	<b>Behand- lungs- gruppe C</b> n (%)	<b>Behand- lungs- gruppe D</b> n (%)	<b>Total</b> n (%)
Blut und lymphatisches System Splenomegalie	1 (33,3) 0 (0,0)	1 (33,3) 1 (33,3)	1 (33,3) 1 (33,3)	2 (66,7) 1 (33,3)	5 (41,7) 4 (33,3)
Kardiologische Erkrankungen Aortenklappeninkompetenz	2 (66,7) 1 (33,3)	3 (100,0) 1 (33,3)	2 (66,7) 1 (33,3)	2 (66,7) 1 (33,3)	9 (75,0) 4 (33,3)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie	2 (66,7)	3 (100,0)	2 (66,7)	2 (66,7)	9 (75,0)
Dysmorphie	2 (66,7)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (33,3)
Makroglossie	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	7 (58,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	7 (58,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	4 (33,3)
Erkrankungen des Auges	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	2 (66,7)	5 (41,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	1 (33,3)	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	6 (50,0)
Erkrankungen des Zahnes	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	5 (41,7)
Allgemeine Erkrankungen, Be- schwerden am Verabreichungsort Entwicklungsverzögerungen Gangstörungen	2 (66,7) 1 (33,3) 2 (66,7)	3 (100,0) 2 (66,7) 2 (66,7)	1 (33,3) 1 (33,3) 1 (33,3)	3 (100,0) 1 (33,3) 1 (33,3)	9 (75,0) 5 (41,7) 6 (50,0)
Hepatobiliäre Störungen Hepatomegalie	1 (33,3) 0 (0,0)	2 (66,7) 2 (66,7)	2 (66,7) 1 (33,3)	3 (100,0) 1 (33,3)	8 (66,7) 4 (33,3)
Hepatopsplenomegalie	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	4 (33,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	4 (33,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (100,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)	9 (75,0)
Untersuchungen Körpergröße kleiner als normal	2 (66,7) 2 (66,7)	1 (33,3) 1 (33,3)	2 (66,7) 1 (33,3)	2 (66,7) 0 (0,0)	7 (58,3) 4 (33,3)
Herzgeräusche	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	5 (41,7)

<b>UX003-CL301</b> MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<b>Behand- lungs- gruppe A</b> n (%)	<b>Behand- lungs- gruppe B</b> n (%)	<b>Behand- lungs- gruppe C</b> n (%)	<b>Behand- lungs- gruppe D</b> n (%)	<b>Total</b> n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (66,7)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	11 (91,7)
Arthralgie	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	4 (33,3)
Gelenkkontrakturen	2 (66,7)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	5 (41,7)
Kniedeformitäten	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	5 (41,7)
Skoliose	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	5 (41,7)
Erkrankungen d. Nervensystems	2 (66,7)	2 (66,7)	3 (100,0)	3 (100,0)	10 (83,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (100,0)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	9 (75,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	8 (66,7)
Chirurgische und medizinische Interventionen	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (100,0)	7 (58,3)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Alle Patienten erhielten während der Studie mindestens eine Begleitmedikation (Tabelle 14).

Tabelle 14: Begleitmedikation während der Studie UX003-CL301

<b>UX003-CL301</b>	<b>Behand- lungs- gruppe A</b> n (%)	<b>Behand- lungs- gruppe B</b> n (%)	<b>Behand- lungs- gruppe C</b> n (%)	<b>Behand- lungs- gruppe D</b> n (%)	<b>Total</b> n (%)
<b>Insgesamt</b>	<b>3 (100,0)</b>	<b>3 (100,0)</b>	<b>3 (100,0)</b>	<b>3 (100,0)</b>	<b>12 (100,0)</b>
Analgetika Paracetamol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (8,3)
Anaesthetika Ethylchlorid	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (16,7)
Antiepileptika Levetiracetam	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (8,3)
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika Naproxen	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (25,0)
Antipruritics, inkl. Antihistamine, Anästhetikum etc. Lidocain	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Mittel bei obstruktiven Atem- erkrankungen Salbutamol	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Muskelrelaxanz Baclofen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Rhinologika Fluticason Propionat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (8,3)

UX003-CL301	Behandlungsgruppe A n (%)	Behandlungsgruppe B n (%)	Behandlungsgruppe C n (%)	Behandlungsgruppe D n (%)	Total n (%)
Andere Mittel für den Respirationstrakt Sauerstoff	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)

### UX003-CL201

Allgemeine Daten für die Studie UX003-CL201 sind in Tabelle 15 dargestellt. Alle Patienten nahmen nach Beendigung der Studie am Compassionate Use Programm teil. Bei jedem Patienten trat eine Protokollverletzung auf. Patient 111-201 erhielt bis Woche 118, Patient 111-202 bis Woche 132 und Patient 111-203 bis Woche 124 Vestronidase alfa mit den Dosierungen 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg, 4,0 mg/kg alle zwei Wochen im gesamten Studienverlauf.

- Patient 111-201 beendete die Studie zu Woche 118 mit einer unvollständigen Dosis zu Woche 86 und fehlender Applikation zu Woche 88, 90, 92.
- Patient 111-202 beendete die Studie zu Woche 132 mit fehlender Applikation der Studienmedikation zu Woche 74, 96, 118, 122.
- Patient 111-203 beendete die Studie zu Woche 124 mit fehlender Applikation der Studienmedikation zu Woche 112 und 116.

Tabelle 15: Allgemeine Angaben zu Studie UX003-CL201

UX003-CL201	Patienten-ID		
	111-201	111-202	111-203
Abschluss der Studie <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja
Unterbrechung der Therapie	Ja <sup>2)</sup>	Nein	Nein
Compliance mit Prüfmedikation: während des gesamten Studienverlaufs	89 %	91 %	96 %
während der Langzeit-Extensionsphase	83 %	87 %	92 %
<b>Protokollverletzungen</b>			
Wichtige:			
Andere	Ja <sup>3)</sup>	Nein	Nein
Prozedur nicht durchgeführt	Ja <sup>2)</sup>	Nein	Nein
Compliance mit der Behandlung	Ja <sup>4)</sup>	Ja <sup>4)</sup>	Ja <sup>4)</sup>
Geringfügige:			
Andere	Ja	Ja	Ja
Prozedur nicht durchgeführt	Ja	Ja	Ja
Compliance mit der Behandlung	Ja	Nein	Nein

<sup>1)</sup> Die Studie wurde nicht frühzeitig auf Grund von Todesfällen oder UE abgebrochen.

<sup>2)</sup> Die Behandlung wurde in der Langzeit-Extensionsphase wegen schwerer chirurgischer Komplikationen unterbrochen, die nicht in Zusammenhang mit der Prüfmedikation standen.

<sup>3)</sup> Keine oder inadäquate Dokumentation von Vitalzeichen, Begleitmedikation und UE.

<sup>4)</sup> Nicht-korrekte Herstellung der Prüfmedikation.

### Demographische Daten der Studie UX003-CL201

Die demographischen Daten zu Studie UX003-CL201 sind in Tabelle 16 dargestellt.

*Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie UX003-CL201*

UX003-CL201	Patienten-ID		
	111-201	111-202	111-203
Alter bei Studieneinschluss (Jahre)	5,5	9,4	25,1
Alter bei MPS-VII-Diagnose (Jahre)	0,6	0	5
Geschlecht	männlich	weiblich	männlich
Ethnie (genetisch)	weiß	weiß	asiatisch
Ethnizität	hispanisch oder lateinamerikanisch	nicht hispanisch o. lateinamerikanisch	nicht hispanisch o. 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 uGAG-DS (g/mol Kreatinin) <sup>1)</sup>	214,2	164,7	136,0
x-fache Erhöhung des uGAG-DS über den Normwert	27,0	20,6	23,5

<sup>1)</sup> Kreatinin-Konzentration wurde gemessen anhand einer LC-MS/MS-Methode.

Abkürzungen: DS: Dermatan sulfat; LC-MS/MS: Flüssig-Chromatographie-Tandem – Massenspektrometrie; MPS VII: Mukopolysaccharidose Typ VII; SD: Standardabweichung; uGAG: urinaire Glykosaminoglykane.

### Medizinische Vorgeschichte der Patienten in der Studie UX003-CL201

Die MPS-VII Erkrankung wurde bei allen drei Patienten durch die Bestimmung der Enzymaktivität in den Leukozyten bestimmt. Ein genetischer Test wurde nicht durchgeführt. Keiner der Patienten wurde wegen der Erkrankung vorbehandelt und niemand wies eine familiäre Vorgeschichte auf.

Patient 111-201 wies Entwicklungsverzögerungen auf sowie Einschränkungen in der Schulterbeweglichkeit, Mobilität, Fein- und Grobmotorik, Skelettanomalien wie Kleinwuchs, Kielbrust und Plattfuß, Milz- und Lebervergrößerungen, eingeschränkte Lungenfunktion, Schlafapnoe, Leistenbruch, schlechten Appetit, eingeschränkte Ausdauer bzw. Fatigue, Atemlosigkeit, eingeschränkte Gehfähigkeit und einen Bedarf nach Gehhilfen. Ebenfalls hatte der Patient Schwierigkeiten beim Aufstehen beispielsweise aus dem Bett oder vom Stuhl. Der Patient wies keine kardiovaskulären Einschränkungen oder verschlechterte Sehkraft auf. Der pU führt ebenfalls aus, dass die kognitiven Einschränkungen und das junge Alter die Leistung der Studientests beeinflusste.

Patient 111-202 wies kardiovaskuläre (kardiologische Hypertrophie, Herzgeräusche) und respiratorische Einschränkungen, Hepatomegalie, kognitive Einschränkungen und eine verminderte Sehschärfe auf. Die Patientin war kleinwüchsig, zeigte eine eingeschränkte Mobilität, Schwierigkeiten beim Aufstehen (beispielsweise vom Stuhl oder aus dem Bett), war auf Gehhilfen angewiesen und hatte eine verminderte Sehschärfe. Sie wies Skelettanomalien wie Plattfuß, Kniefehlstellungen und Hüftsteifigkeit auf. Auffälligkeiten des Nervensystems waren Schwund der Kleinfingerballen und Schwierigkeiten beim Greifen. Sie hatte keine Einschränkung in der Schulterbeweglichkeit.



Patient 111-203 wies zu Baseline muskuloskeletale Einschränkungen wie Kleinwuchs, eingeschränkte Mobilität der Hüfte und Schulter, Klumpfuß, unterschiedliche Länge der Beine, Hüft- und Knieschmerzen, Gelenkkontrakturen, eingeschränkte respiratorische Funktion, eingeschränkte Sehschärfe, Hornhauttrübung, verstopfte Ohren, grobe Gesichtszüge, Muskelschwäche in beiden Beinen, Lernschwierigkeiten und Hepatosplenomegalie auf.

### Begleitmedikation

Gemäß Studienbericht wurden überwiegend Antibiotika und Analgetika als Begleitmedikation eingesetzt. Die Daten wurden für die Patienten einzeln aufgelistet; eine zusammenfassende Darstellung konnte nicht identifiziert werden.

### **UX003-CL203**

Die allgemeinen Angaben zu Studie UX003-CL203 sind in Tabelle 17 dargestellt.

*Tabelle 17: Allgemeine Angaben zu Studie UX003-CL203*

<b>UX003-CL203<sup>1)</sup></b>	<b>N = 8 n (%)</b>
Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase	3 (37,5)
Abschluss der 48-wöchigen Behandlungsphase	5 (62,5)
Gründe für das vorzeitige Beenden der 48-wöchigen Behandlungsphase Andere Gründe <sup>2)</sup>	1 (12,5)
Übergang in die Fortsetzungsphase	5 (62,5)
Abschluss der Fortsetzungsphase	0 (0,0)
Gründe für das vorzeitige Beenden der Fortsetzungsphase	_ <sup>3)</sup>
<u>Protokollverletzungen</u>	
Wichtige:	2 (25,0)
Maßnahme nicht durchgeführt	1 (12,5)
Compliance mit der Behandlung	2 (25,0)
Geringfügige:	8 (100,0)
Andere	8 (100,0)
Prozedur nicht durchgeführt	8 (100,0)
Compliance mit der Behandlung	5 (62,5)
<i>Behandlungsdauer in Wochen<sup>4)</sup></i>	
Mittelwert (SD)	60,3 (25,9)
Median (min; max)	58,1 (26,0; 102,4)

<sup>1)</sup> Datenschnitt vom 13.07.2017.

<sup>2)</sup> Der Patient hat in Form eines eIND bereits die Prüfmedikation erhalten. Dieser Patient hat die Studienvsiste zu Woche 48 absolviert und wurde zu einem anderen Investigator transferiert.

<sup>3)</sup> Kein Patient hat die Studie während der Fortsetzungsphase bisher vorzeitig abgebrochen.

<sup>4)</sup> Behandlungsdauer (Wochen): (Datum der ersten Dosis - Datum der ersten Dosis +14) / 7.

Abkürzungen: eIND: emergency Investigational New Drug; SD: Standardabweichung.

## Demographische Daten

Die demographischen Daten der Studie UX003-CL203 sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie UX003-CL203

UX003-CL203 <sup>1)</sup>	N = 8
<i>Alter bei Studieneinschluss (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	3,3 (1,2) 3,1 (1,6; 5,0)
<i>Alter bei MPS-VII-Diagnose (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	1,4 (1,2) 1,6 (0,0; 3,5)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	5 (62,5) 3 (37,5)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i> weiß asiatisch schwarz/afroamerikanisch andere	3 (37,5) 2 (25,0) 1 (12,5) 2 (25,0)
<i>Ethnizität, n (%)</i> hispanisch oder lateinamerikanisch nicht hispanisch oder lateinamerikanisch andere	3 (37,5) 4 (50,0) 1 (12,5)
<i>Körpergewicht (kg)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	13,5 (2,6) 13,8 (9,7; 17,4)
<i>Körpergröße (cm)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	86,2 (11,1) 88,5 (64,2; 100,0)
<i>Historie eines Hydrops fetalis, n (%)</i>	3 (37,5) <sup>2)</sup>
<i>Ausscheidung des uGAG-DS (g GAG/g Kreatinin)<sup>3)</sup></i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	2,2 (1,3) <sup>4)</sup> 1,7 (0,8; 4,9) <sup>4)</sup>
<i>x-fache Erhöhung des uGAG-DS über dem Normwert<sup>5)</sup></i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	26,9 (12,1) <sup>6)</sup> 24,4 (10,5; 46,6) <sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Datenschnitt vom 13.07.2017.

<sup>2)</sup> Gemäß den Unterlagen des MAA EMA Efficacy Updates gab es 3 Patienten mit einer Historie des Hydrops fetalis. Im Dossier werden 2 Patienten angegeben.

<sup>3)</sup> Die Konzentration des uGAG-DS wurde anhand der LC-MS/MS Methode gemessen.

<sup>4)</sup> Werte unterscheiden sich zwischen dem MAA EMA Efficacy Update und dem Dossier (Median (min; max): 1,5 (0,9; 4,9)).

<sup>5)</sup> Definition: 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.

<sup>6)</sup> Werte unterscheiden sich zwischen dem MAA EMA Efficacy Update und dem Dossier (Median (min; max): 24,2/10,5; 46,6).

Abkürzungen: DS: Dermatansulfat; EMA: European Medicines Agency; GAG: Glykosaminoglykane LC-MS/MS: Flüssig-Chromatographie-Tandem – Massenspektrometrie; MAA: Market Authorization Application; SD: Standardabweichung; uGAG: urinäres/s Glykosaminoglykan/e; ULN: Upper Limit of Normal.

## Medizinische Vorgeschichte der Patienten in der Studie UX003-CL203

Tabelle 19: Medizinische Vorgeschichte der Patienten (Inzidenz  $\geq 30\%$ ) in der Studie UX003-CL203

<b>UX003-CL203<sup>1)</sup></b> MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<b>N = 8</b> n (%)
Patienten mit Abnormalitäten in der Krankheitsgeschichte	8 (100,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	8 (100,0)
Makroglossie	4 (50,0)
Dysmorphie	3 (37,5)
Persistierender Ductus arteriosus Botalli	3 (37,5)
Kielbrust	3 (37,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (100,0)
Kyphosis	4 (50,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (87,5)
Entwicklungsverzögerungen	3 (37,5)
Fieber	3 (37,5)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (87,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (75,0)
Humanes Respiratorische Synzytial-Virus	3 (37,5)
Blut und lymphatisches System	4 (50,0)
Kardiologische Erkrankungen	4 (50,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (25,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	4 (50,0)
Leistenbruch	3 (37,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (50,0)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	3 (37,5)
Hydrops fetalis	3 (37,5)
Erkrankungen der Gefäße	3 (37,5)

<sup>1)</sup> Datenschnitt vom 13.07.2017

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Begleitmedikationen wurden nur im Interimsstudienbericht für 4 Patienten erfasst und für jeden Patienten einzeln dargestellt. Es fehlt eine zusammenfassende Darstellung der Daten. Daten für alle 8 Patienten konnten nicht identifiziert werden. Es wird auf eine Darstellung der Daten verzichtet.

### 2.6.2 Mortalität

Es wurden keine Daten zur Mortalität ermittelt. Unter Sicherheit wurden keine Todesfälle berichtet. Alle Patienten beendeten die Studien UX003-CL301 und UX003-CL201. Finale Daten für die Studie UX003-CL203 liegen noch nicht vor.

## 2.6.3 Morbidität

### Urinäre Glykosaminoglykane (uGAG)

Es werden die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline für alle Studien dargestellt. Auf eine Darstellung der Responderanalysen wird auf Grund des fehlenden Nachweises der Validität verzichtet.

#### Studie UX003-CL301

Tabelle 20: Ergebnisse zum Gruppenvergleich zur prozentualen Änderung der uGAG-DS-Ausscheidung zwischen Placebo- und Vestronidase-alfa-Behandlung über den Studienverlauf im Vergleich zu Baseline in der Studie UX003-CL301 (ITT-Population, N = 12)

uGAG-DS-Ausscheidung (g/mol Kreatinin)	UX003-CL301	
	Placebo	Vestronidase alfa
Baseline (Woche 0) n Mittelwert (SD)	k.A. <sup>1)</sup>	12 175,2 (46,7)
Woche 8 n LS-Mittelwert– Prozentuale Änderung zu Woche (SE) LS-Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	9 -3,7 (4,1)	12 -68,9 (1,9) -65,2 [-74,66; -55,76] < 0,0001
Woche 16 n LS Mittelwert- proz. Änderung zu Woche (SE) LS-Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	6 -4,0 (5,1)	12 -68,4 (2,2) -64,3 [-75,4; -53,3] < 0,0001
Woche 24 <sup>3)</sup> n LS-Mittelwert- proz. Änderung zu Woche (SE) LS-Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	3 -4,9 (6,9)	11 -65,0 (2,2) -60,1 [-73,9; -46,3] < 0,0001

<sup>1)</sup> Es konnten keine Angaben zum Baseline-Wert identifiziert werden.

<sup>2)</sup> Gemäß SAP wurde eine statistische Analyse anhand eines GEE-Modells mit Wert in Woche 0 als Kovariable; Behandlung, Studienwoche und Behandlung x Studienwoche als fixe Komponenten über den gesamten Studienverlauf bis Woche 24 durchgeführt.

<sup>3)</sup> Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

Abkürzungen: DS: Dermatansulfat; GEE: Generalized Estimating Equation; LC-MS/MS: Flüssig-Chromatographie-Tandem – Massenspektrometrie; LS: Least Square; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; uGAG: urinäres/s Glykosaminoglykan/e.

Die prozentuale Änderung der uGAG-DS-Ausscheidung gemessen mit einer LC-MS/MS-Methode für die Behandlung mit Vestronidase alfa und Placebo in der Studie UX003-CL301 ist in Abbildung 4 dargestellt.

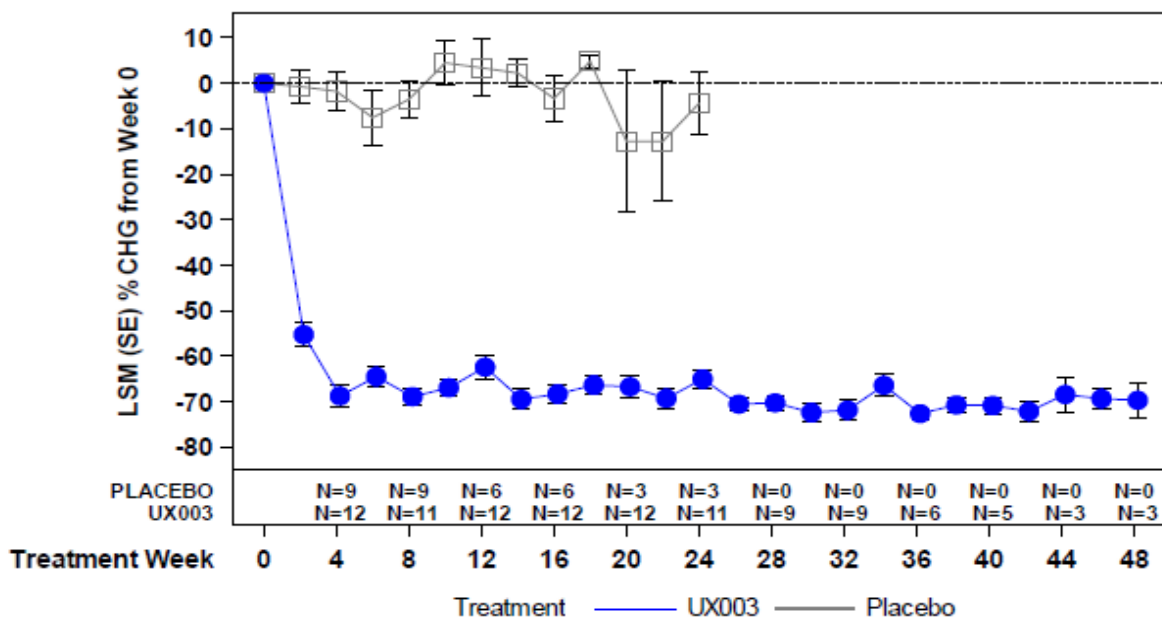


Abbildung 4: Prozentuale Reduktion der uGAG-DS-Konzentration von Baseline (Woche 0) bis Woche 48 der Studie UX003-CL301

#### UX003-CL203

Die prozentuale Änderung der uGAG-DS-Ausscheidung gemessen mit einer LC-MS/MS-Methode für jeden Patienten ist in Abbildung 5 dargestellt.

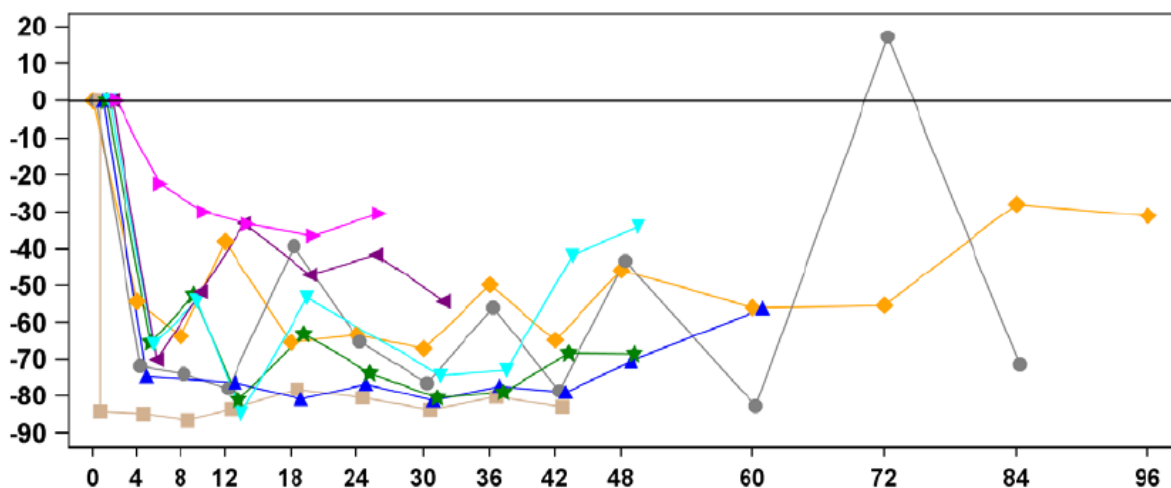


Abbildung 5: Prozentuale Reduktion der uGAG-DS-Konzentration von Baseline (Woche 0) bis Woche 96 in der Studie UX003-CL203, Individualdaten, Datenschnitt: 13. Juli 2017

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse zur prozentualen Änderung im Vergleich zu Baseline für den Endpunkt uGAG-DS für die Studien UX003-CL301 und UX003-CL203 dargestellt.

In Studie UX003-CL203 sind ab Woche 60 Daten von nur maximal 3 der 8 Patienten (37,5 %) vorhanden. Auf Grund der geringen Fallzahl und der damit verbundenen eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse werden diese Ergebnisse nicht dargestellt.

**Tabelle 21: Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich der prozentuale Änderung im Vergleich zu Baseline von uGAG-DS in Studie UX003-CL301 (ITT-Population; N = 12) und Studie UX003-CL203 (ITT-Population; N = 8)**

uGAG-DS (g/mol Kreatinin)	UX003-CL301 (N = 12)		UX203-CL203 <sup>1)</sup> (N = 8)	
	n Mittelwert (SD) Median (min; max)	LS-Mittelwert zur prozentualen Änderung zu Baseline [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>	n Mittelwert (SD) Median (min; max)	LS-Mittelwert zur prozentualen Änderung zu Baseline [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>
Baseline	12 175,2 (46,7) 169,5 (116,4; 271,7)		n=8 2,2 (1,3) 1,7 (0,8; 4,9)	
Woche 24 <sup>3) 4)</sup>	11 61,5 (15,8) 57,5 (42,9; 98,5,2)	-64,8 [-69,7, -60,0] < 0,0001	n=7 0,8 (0,3) 0,9 (0,3; 1,0)	- -60,9 [-71,2; -50,6] < 0,0001
Woche 48 <sup>4) 5)</sup>	3 <sup>6)</sup> 54,7 (17,0) 53,5 (38,4; 72,2)	-68,9 (8,8) <sup>7)</sup> k.A. <sup>8)</sup>	n=5 <sup>9)</sup> 0,8 (0,4) 0,8 (0,5; 1,5)	n.b.

<sup>1)</sup> Für den Patienten, der vor der Studie durch eIND die Prüfmedikation erhalten hat, wurde der ursprüngliche Baseline-Wert verwendet. Die angegebenen Wochen beziehen sich auf die Studienwochen der Studie UX003-CL203.

<sup>2)</sup> Die prozentuale Änderung über den Behandlungszeitraum wurde anhand eines GEE-Modells mit Baseline-Wert und Visite als kategoriale Variable analysiert. Die Kovarianzstruktur war als austauschbar definiert.

<sup>3)</sup> Primärer Endpunkt der Studie UX003-CL301.

<sup>4)</sup> Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

<sup>5)</sup> Primärer Endpunkt der Studie UX003-CL203.

<sup>6)</sup> Auf Grund des Studiendesigns konnten nur Patienten der Behandlungsgruppe A (n = 3) 48 Wochen lang Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen erhalten.

<sup>7)</sup> Prozentuale Änderung zu Baseline, Mittelwert (SD).

<sup>8)</sup> Auf Grund der geringen Fallzahl wurde kein p-Wert berechnet.

<sup>9)</sup> Zu Woche 48 waren Daten von weniger als 70 % der Patienten verfügbar (62,5 %), wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt ist. Die Effektschätzer sind wie folgt: LS-Mittelwert zur prozentualen Änderung zu Baseline [95%-KI]: -50,6 [-62,4; -38,9]; p-Wert: < 0,0001. Auf eine Darstellung der Ergebnisse ab Woche 60 wird auf Grund der geringeren Anzahl an Patienten (< 70 %) verzichtet

Abkürzungen: DS: Dermatansulfat; eIND: emergency Investigational New Drug; k.A.: keine Angabe/n; LS: Least Square; n.b.: nicht bestimmbar; uGAG: urinäres Glykosaminoglykan.

### UX003-CL201

In der Studie UX003-CL201 wurde die Konzentration der GAG Chondroitin-, Dermatan- und Heparansulfat mittels LC-MS/MS bestimmt. Aus Konsistenzgründen mit den Studien UX003-CL301 und UX003-CL203 werden in der Nutzenbewertung nur die Ergebnisse des uGAG-DS dargestellt.



Tabelle 22: Ergebnisse der prozentualen Änderung von uGAG-DS der Studie UX003-CL201

uGAG-DS (g/mol Kreatinin)	UX003-CL201		
	Patienten-ID		
	111-201	111-202	111-203
<i>Baseline</i>	214,2	164,7	136,0
x-fache Erhöhung über Normwert	27,0	20,6	23,5
<i>Woche 72<sup>1)</sup></i>	82,5	90,7	59,6
x-fache Erhöhung über Normwert	10,3	11,4	10,3
Prozentuale Änderung zu Baseline	-61,5	-44,9	-56,2
<i>Woche 120<sup>2)</sup></i>	85,7	200,2	47,7
x-fache Erhöhung über Normwert	10,7	33,0	8,3
Prozentuale Änderung zu Baseline	-60,0	21,6	-64,9

<sup>1)</sup> Ab Woche 72 wurde die zulassungsrelevante Dosierung von 4,0 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen appliziert.

<sup>2)</sup> Letzte Studienvisite mit verfügbaren Daten für Patient 111-201: Woche 109.

Abkürzungen: DS: Dermatansulfat; LC-MS/MS: Flüssig-Chromatographie-Tandem – Massenspektrometrie; uGAG: urinäres Glykosaminoglykan.

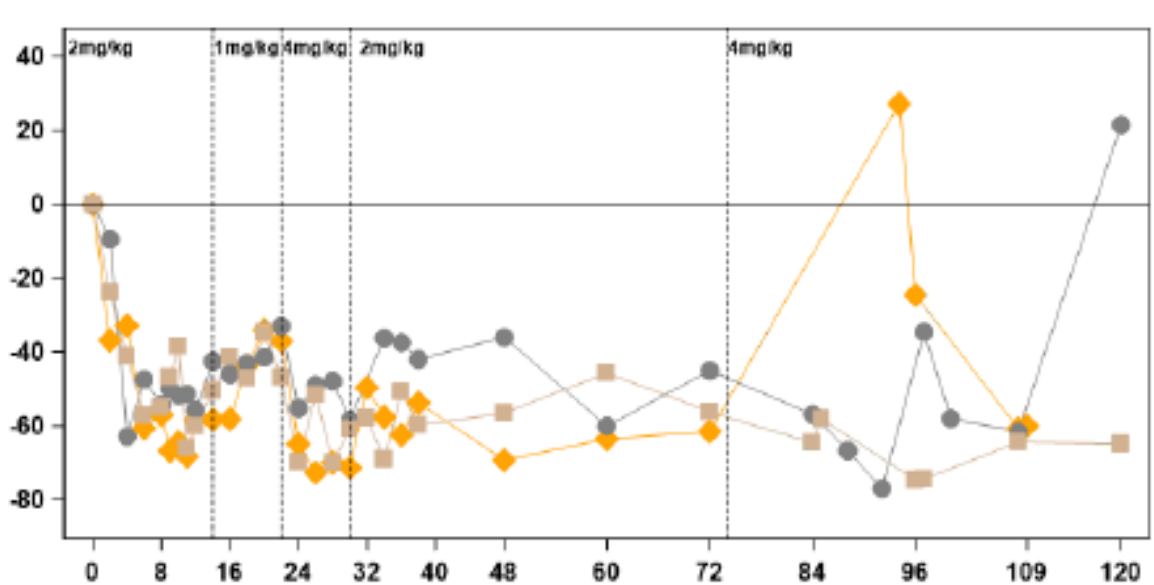


Abbildung 6: Prozentuale Änderung des uGAG-DS von Woche 0 bis Woche 120 pro Patient der Studie UX003-CL201

### Sechs-Minuten-Gehstreckentest (6MWT)

#### UX003-CL301

Es wurden intraindividuelle Vergleich zu Baseline durchgeführt.

Für die Studie UX003-CL301 wurden laut pU auf Grund der geringen Fallzahl keine Gruppenvergleiche Vestronidase alfa vs. Placebo durchgeführt.

In Abbildung 7 sind die Ergebnisse zum 6MWT vor bzw. nach Behandlung mit Vestronidase alfa über den gesamten Studienverlauf dargestellt. Als Baseline-Wert zu Behandlungswoche 0 wurde der Wert vor Umstellung auf Vestronidase alfa definiert. Zeitpunkt 0 markiert den Behandlungs-

beginn mit Vestronidase alfa. Vor Zeitpunkt 0 werden die Ergebnisse während der Placebo-Behandlung und nach Zeitpunkt 0 die Ergebnisse während der Behandlung mit Vestronidase alfa angegeben.

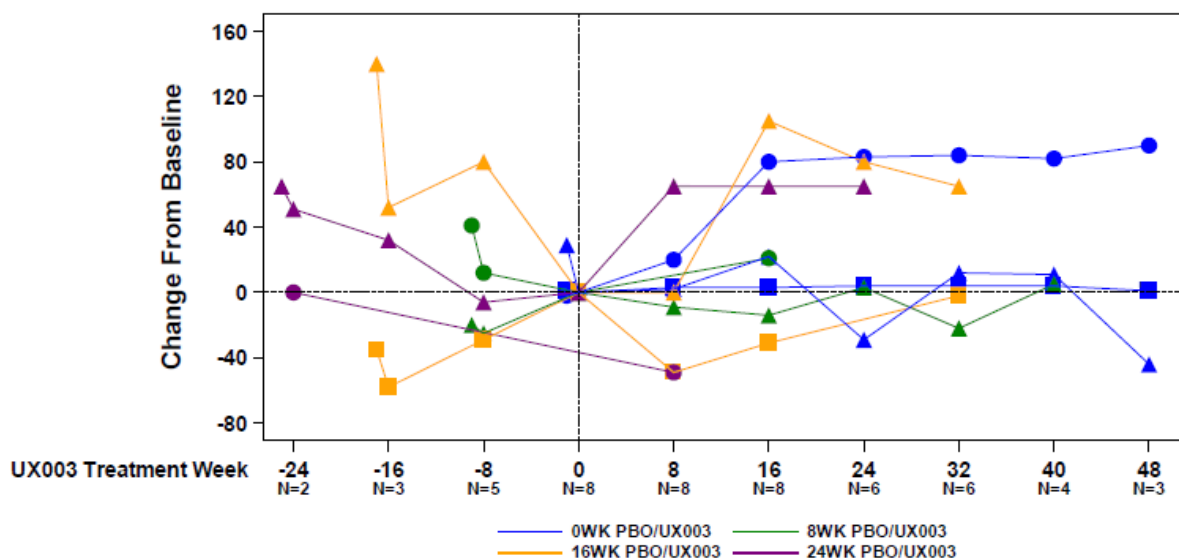


Abbildung 7: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT vor bzw. nach Behandlung mit Vestronidase alfa über den gesamten Studienverlauf der Studie UX003-CL301

Die Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich für den Endpunkt 6MWT sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Intraindividueller Vergleich über den Behandlungszeitraum mit Vestronidase alfa im Vergleich zu Baseline für den Endpunkt 6MWT der Studie UX003-CL301 (ITT-Population; N = 12)

6MWT (Meter)	UX003-CL301 (N = 9)	
	n Mittelwert (SD) Median (min; max)	LS-Änderung zu Baseline [95%-KI] p-Wert <sup>1) 2)</sup>
Baseline <sup>3)</sup>	9 <sup>4)</sup> 259,3 (186,5) 225,0 (19,0; 569,0)	
Woche 24	6 <sup>4)</sup> 277,2 (181,4) 299 (23,0; 520,0)	20,8 [-12,0, 53,7] 0,214
Woche 48 <sup>5)</sup>	3 254,7 (204,0) 354,0 (20,0; 390,0)	15,7 (68,2) <sup>6) 7)</sup> k.A. <sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> 1 Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

<sup>2)</sup> 2 Die intraindividuellen Änderungen zu Baseline im Vergleich zu den Behandlungswochen wurde anhand eines GEE-Modells mit Baseline-Wert und Visite als kategoriale Variable analysiert. Die Kovarianzstruktur innerhalb der Patienten („within subjects“) war als austauschbar definiert.

<sup>3)</sup> 3 Patienten waren nicht in der Lage den Test zu Baseline durchzuführen, weshalb diese von der Erhebung in den darauffolgenden Visiten ausgeschlossen wurden. Diese Patienten wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

<sup>4)</sup> 4 Gemäß Dossier waren nicht alle Patienten kognitiv und/oder physisch in der Lage den Test zur Visite durchzuführen.

- <sup>5)</sup> Auf Grund des Studiendesigns konnten nur Patienten der Behandlungsgruppe A 48 Wochen lang Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen erhalten.  
<sup>6)</sup> Änderung zu Baseline, Mittelwert (SD), deskriptive Darstellung.  
<sup>7)</sup> Auf Grund der geringen Anzahl wurden keine Effektschätzer berechnet.

Abkürzungen: 6MWT: Sechs-Minuten-Gehstreckentest; GEE: Generalized Estimating Equation; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SD: Standardabweichung.

### UX003-CL201

Die Ergebnisse des 6MWT für die Studie UX003-CL201 sind in Tabelle 24 dargestellt. Es zeigen sich insgesamt heterogene Ergebnisse bei den Patienten. Da für Patient 111-201 Ergebnisse nur bis Woche 72 – vor Umstellung auf Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen in der Verlängerungsphase – verfügbar waren, werden diese nicht dargestellt. Dieser Patient war nach Woche 72 auf Grund von Folgekomplikationen einer Operation nicht in der Lage den Test durchzuführen.

*Tabelle 24: Ergebnisse des intraindividuellen Vergleichs über den Behandlungszeitraum zu Baseline der Änderung der Gehstrecke der Studie UX003-CL201 (N = 3)*

6MWT (Meter)	UX003-CL201		
	Patienten-ID		
	111-201	111-202	111-203
<i>Baseline</i>	120	391	285
<i>Woche 72<sup>1)</sup></i>			
Wert	48	377	k.A. <sup>2)</sup>
Änderung zu Baseline	-60,0	-14	k.A. <sup>2)</sup>
<i>Woche 120<sup>3)</sup></i>			
Wert	k.A. <sup>3)</sup>	410	390
Änderung zu Baseline	k.A. <sup>3)</sup>	19	105

<sup>1)</sup> Zu Woche 72 wurde zum letzten Mal eine Dosis von 2,0 mg/kg Vestronidase alfa appliziert. Danach begann die Therapie mit 4,0 mg/kg Vestronidase alfa.

<sup>2)</sup> Keine Durchführung des Tests auf Grund einer Operation an der Hüfte.

<sup>3)</sup> Letzte Studienvisite mit verfügbaren Daten für Patient 111-201.

Abkürzungen: 6MWT: Sechs-Minuten-Gehstreckentest.

### Zwei-Minuten-Gehstreckentest (2MWT)

Die Ergebnisse zur prozentualen Änderung im Vergleich zu Baseline für den Endpunkt 2MWT werden ergänzend in Tabelle 25 dargestellt. Eine Parallelgruppenanalyse wurde wegen der geringen Fallzahl nicht durchgeführt. Der Test wurde nur in Studie UX003-CL301 durchgeführt.

Tabelle 25: Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich zur Änderung im Vergleich zu Baseline des Endpunkts 2MWT für die Studie UX003-CL301 (N = 3)

2MWT (Meter)	UX003-CL301 <sup>1)</sup> (N = 9)	
	n Mittelwert (SD) Median (min; max)	LS mittlere Veränderung zu Baseline [95%-KI] p-Wert <sup>1) 2)</sup>
Baseline <sup>3)</sup>	9 98,4 (58,1) 82,0 (16,0; 195,0)	-
Woche 24 <sup>2)</sup>	6 96,5 (62,8) 102,5 (7; 177)	3,6 [-13,4; 20,5] 0,682
Woche 48 <sup>4)</sup>	3 92,7 (75,2) 123,0 (7,0; 148,0)	14,3 (44,8) <sup>5) 6)</sup> k.A. <sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

<sup>2)</sup> Die intraindividuellen Änderungen zu Baseline im Vergleich bis zu Woche 24 wurde anhand eines GEE-Modells mit Baseline-Wert und Visite als kategoriale Variable analysiert. Die Kovarianzstruktur innerhalb der Patienten („within subjects“) war als austauschbar definiert.

<sup>3)</sup> 3 Patienten waren nicht in der Lage den Test zu Baseline durchzuführen, woraufhin der Test bei den darauffolgenden Visiten nicht durchgeführt worden ist. Diese Patienten wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

<sup>4)</sup> Auf Grund des Studiendesigns konnten nur Patienten der Behandlungsgruppe A (n=3) 48 Wochen lang Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen erhalten.

<sup>5)</sup> Das GEE-Modell wurde auf Grund der geringen Fallzahl nicht angewandt.

<sup>6)</sup> Prozentuale Änderung zu Baseline, Mittelwert (SD).

Abkürzungen: 2MWT: Zwei-Minuten-Gehstreckentest; GEE: Generalized Estimating Equation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; n.b.: nicht bestimmbar; SD: Standardabweichung.

In Abbildung 8 sind die Ergebnisse zum 2MWT vor bzw. nach Behandlung mit Vestronidase alfa über den gesamten Studienverlauf dargestellt. Zeitpunkt 0 markiert den Behandlungsbeginn mit Vestronidase alfa. Vor Zeitpunkt 0 werden die Ergebnisse während Placebo-Behandlung und nach Zeitpunkt 0 die Ergebnisse während der Behandlung mit Vestronidase alfa angegeben. Als Baseline-Wert zu Behandlungswoche 0 wurde der Wert vor Umstellung auf Vestronidase alfa definiert.

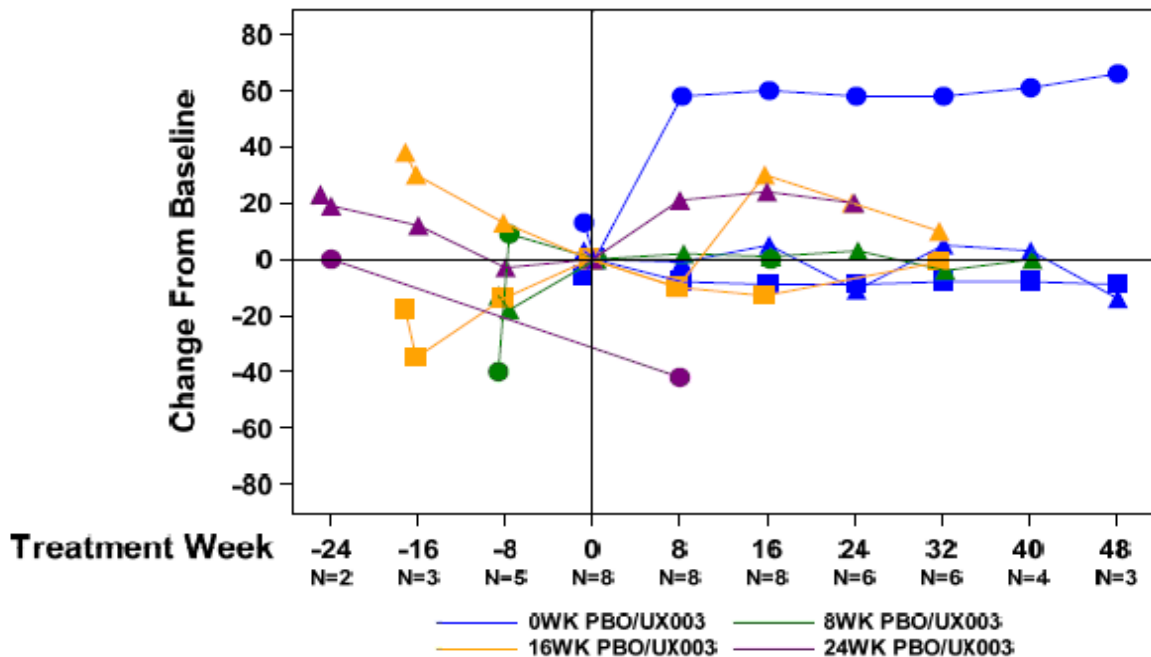


Abbildung 8: Ergebnisse für den Endpunkt 2MWT nach Behandlung mit Vestronidase alfa über den gesamten Studienverlauf der Studie UX003-CL301 der einzelnen Patienten, die zu Baseline in der Lage waren den Test durchzuführen

### Sehschärfe

Die Sehschärfe wurde in den Studien UX003-CL301 und UX003-CL201, aber nicht in Studie UX003-CL203 erhoben.

#### UX003-CL301

In Tabelle 26 sind die Ergebnisse zur Ermittlung der Sehschärfe für die Studie UX003-CL301 dargestellt. Insgesamt waren 5 der Patienten wegen kognitiver oder physischer Einschränkungen nicht in der Lage den Test durchzuführen, weshalb die Sehschärfe in den darauffolgenden Visiten nicht untersucht wurde. Keiner der Patienten benötigte eine Sehhilfe. Gemäß Studienbericht zeigte sich bei 4 Patienten eine Verbesserung um mindestens 2 Linien. Es konnten keine genauen Informationen dazu identifiziert werden, ob alle Patienten die Snellen-Sehtafel genutzt haben.

Eine Parallelgruppenanalyse wurde auf Grund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt.

Tabelle 26: Ergebnisse für die Sehschärfe beider Augen für die Studie UX003-CL301 (ITT-Population; N = 12)

Sehschärfe <sup>1)</sup>	UX003-CL301 <sup>2)</sup> (N = 7)	
	Linkes Auge, nicht korrigiert	Rechtes Auge, nicht korrigiert
<i>Baseline</i>		
n	7	7
Mittelwert (SD)	0,4 (0,2)	0,4 (0,1)
Median (min; max)	0,4 (0,1; 0,7)	0,4 (0,2; 0,5)
<i>Woche 24</i>		
n	7	7
Mittelwert (SD)	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)
Median (min; max)	0,3 (0,7)	0,2 (0,0; 0,5)
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI] <sup>3)</sup>	-0,1 [-0,2; 0,02]	-0,1 [-0,2; 0,1]
p-Wert <sup>3)</sup>	0,114	0,091
<i>Woche 48<sup>4)</sup></i>		
n	2 <sup>5)</sup>	2 <sup>5)</sup>
Mittelwert (SD)	0,5 (0,4)	0,3 (0,4)
Median (min; max)	0,5 (0,2; 0,7)	0,3 (0,0; 0,5)
Änderung zu Baseline, Mittelwert (SD)	0,1 (0,1)	-0,1 (0,2)
p-Wert <sup>6)</sup>	k.A.	k.A.

<sup>1)</sup> Die Änderung zu Baseline bis Woche 24 wurde anhand eines GEE-Modells, mit Baseline-Wert und Visite als kategoriale Variable analysiert. Die Kovarianzstruktur innerhalb der Patienten („within subjects“) war als austauschbar definiert.

<sup>2)</sup> Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

<sup>3)</sup> 5 Patienten konnten den Test zu Baseline nicht durchgeführt werden, weshalb der Test bei diesen Patienten bei den darauffolgenden Visiten nicht durchgeführt worden ist. Diese Patienten wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen

<sup>4)</sup> Auf Grund des Studiendesigns konnten nur Patienten der Behandlungsgruppe A (n=3) 48 Wochen lang Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen erhalten.

<sup>5)</sup> Laut pU war es den Patienten auf Grund kognitiver/physischer Einschränkungen zum Teil nicht möglich den Test im Studienverlauf durchzuführen.

<sup>6)</sup> Das GEE-Modell wurde auf Grund der geringen Fallzahl nicht angewandt.

Abkürzungen: GEE: Generalized Estimating Equation; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus der angulären Sehschärfe; LS: Least Square; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung.

### Studie UX003-CL201

Für Patient 111-201 konnte ein Baseline-Wert von -0,25 Linien jeweils an beiden Augen ermittelt werden. Es sind lediglich Angaben zu den Wochen 12 und 36 verfügbar, bei denen der Patient nicht die zulassungsrelevante Dosierung von 4,0 mg/kg sondern nur 2,0 mg/kg erhalten hat. Auf eine Darstellung wird deshalb verzichtet.

In Studienprotokoll, -bericht und SAP wird der Einsatz einer Standard-Sehtafel beschrieben, während im Dossier die Snellen-Sehtafel und das Kay Picture Test Crowded LogMAR Book für pädiatrische Patienten erwähnt wird. Es werden keine weiteren Angaben gemacht.



Tabelle 27: Ergebnisse für die Sehschärfe beider Augen für die Studie UX003-CL201

Sehschärfe	UX003-CL201			
	Linkes Auge		Rechtes Auge	
	nicht korrigiert	korrigiert	nicht korrigiert	korrigiert
<b>Patient 111-202</b>				
Baseline beobachtet	0,5	0,4	0,5	0,5
Woche 84 <sup>1)</sup> beobachtet	0,5	0,4	0,4	0,5
Änderung zu Baseline	0,0	0,0	-0,1	0,0
Woche 120 beobachtet	0,4	0,5	0,4	0,5
Änderung zu Baseline	-0,1	0,1	-0,1	0,0
<b>Patient 111-203</b>				
Baseline beobachtet	0,14	0,12	0,32	0,12
Woche 84 <sup>1)</sup> beobachtet	k.A.	0,1	k.A.	0,2
Änderung zu Baseline		-0,02		0,1
Woche 120 beobachtet	k.A.	0,0	k.A.	0,1
Änderung zu Baseline		-0,12		0,0

<sup>1)</sup> Es standen keine Daten für die Visite zu Woche 72 zur Verfügung. Stattdessen werden die Daten für die erste Visite der Verlängerungsphase mit der zulassungskonformen Dosierung von 4,0 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen dargestellt. Abkürzungen: k.A.: keine Angabe/n, LogMAR: Logarithmus der angulären Sehschärfe.

### Anthropometrische Parameter

Es wurden in allen Studien anthropometrische Parameter erhoben. Für den Endpunkt Kopfumfang in der Studie UX003-CL203 standen Normwerte für nur insgesamt 4 Patienten (davon 1 Patient mit einer eIND) zur Verfügung. Zu den Visiten wurden Ergebnisse nur für einen Patienten ohne eIND und einen Patienten mit eIND dargestellt. Auf Grund der bereits ohnehin geringen Fallzahl wird dieser Endpunkt nicht dargestellt.

### Stehhöhe

Die Ergebnisse für den Endpunkt Stehhöhe (z-Scores) sind für die Studien UX003-CL301 und UX003-CL203 in Tabelle 28 dargestellt sowie in Abbildung 9 die Ergebnisse von jedem Patienten in der Studie UX003-CL201.

In der Studie UX003-CL203 hat ein Patient bereits vor Einschluss in die Studie das Medikament in Form eines eIND erhalten; die Ergebnisse für diesen Patienten wurden separat dargestellt. Die Stehhöhe betrug -4,9 zu Baseline und verringerte sich zu -1 in Woche 24. Es wurden keine Angaben zu Woche 48 oder den nachfolgenden Visiten gemacht. Ebenfalls werden auf Grund der geringen Fallzahl ab Woche 60 (3 Patienten, 37,5 %) und der damit verbundenen eingeschränkten Aussagekraft die Ergebnisse der Visiten nicht dargestellt.

**Tabelle 28: Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich über den Studienverlauf im Vergleich zu Baseline für den anthropometrischen Parameter Stehhöhe in den Studien UX003-CL301 (ITT-Population; N = 12) und UX003-CL203 (ITT-Population; N = 8)**

Stehhöhe (z-Werte <sup>1)</sup> )	UX003-CL301 <sup>2)</sup> (N = 6)		UX003-CL203 <sup>1) 2)</sup> Patienten ohne eIND (N = 7)	
	n Mittelwert (SD) Median (min; max)	LS-Änderung zu Baseline [95%-KI] p-Wert <sup>3) 4)</sup>	n Mittelwert (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD) p-Wert <sup>3) 5)</sup>
Baseline	6 -3,6 (2,1) -3,3 (-6,7; -0,5)	-	7 -2,2 (0,5) -2,4 (-3,0; -1,7)	-
Woche 24	4 -3,0 (1,9) -3,0 (-5,2; -0,6)	-0,1 [-0,2; 0,1] 0,256	7 -2,0 (0,4) -2,1 (-2,3; -1,3)	0,2 (0,4) n.b.
Woche 48 <sup>6)</sup>	2 -1,9 (1,2) -1,9 (-2,7; -1,0)	-0,3 (0,4) <sup>7) 8)</sup> n.b. <sup>8)</sup>	5 -2,1 (0,2) -2,1 (-2,4; -1,9)	-0,2 (0,4) n.b.

<sup>1)</sup> Im Vergleich zu Baseline wurde eine Änderung von -0,2 (0,4) beim z-Wert ermittelt. Es werden die Ergebnisse der Visiten ab Woche 60 bis Woche 96 auf Grund der geringen Fallzahl (n ≤ 3) nicht dargestellt.

<sup>2)</sup> Der Endpunkt wurde bei männlichen Patienten ≤ 18 Jahren und weiblichen Patienten ≤ 15 Jahren zum Zeitpunkt des Studieneintritts erhoben.

<sup>3)</sup> Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

<sup>4)</sup> Die Änderung zu Baseline bis Woche 24 wurde anhand eines GEE-Modells analysiert, mit Baseline-Wert und Visite als kategoriale Variable. Die Kovarianzstruktur innerhalb der Patienten („within subjects“) war als austauschbar definiert.

<sup>5)</sup> Es wurden nur deskriptive Analysen durchgeführt.

<sup>6)</sup> Auf Grund des Studiendesigns konnten nur Patienten der Behandlungsgruppe A (n = 3) 48 Wochen lang Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen erhalten.

<sup>7)</sup> Änderung zu Baseline, Mittelwert (SD).

<sup>8)</sup> Das GEE-Modell wurde auf Grund der geringen Fallzahl nicht angewandt.

Abkürzungen: eIND: emergency Investigational New Drug; GEE: Generalized Estimating Equation; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; n.b.: nicht bestimmbar; SD: Standardabweichung.

In Abbildung 9 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Stehhöhe (z-Werte) für jeden der 8 Patienten der Studie UX003-CL203 dargestellt. Für Patient 104-213, der bereits vor Studienbeginn mittels eIND mit Vestronidase alfa behandelt worden war, wurde die letzte verfügbare Messung vor Beginn der initialen Behandlung mit Vestronidase alfa als Baseline definiert.

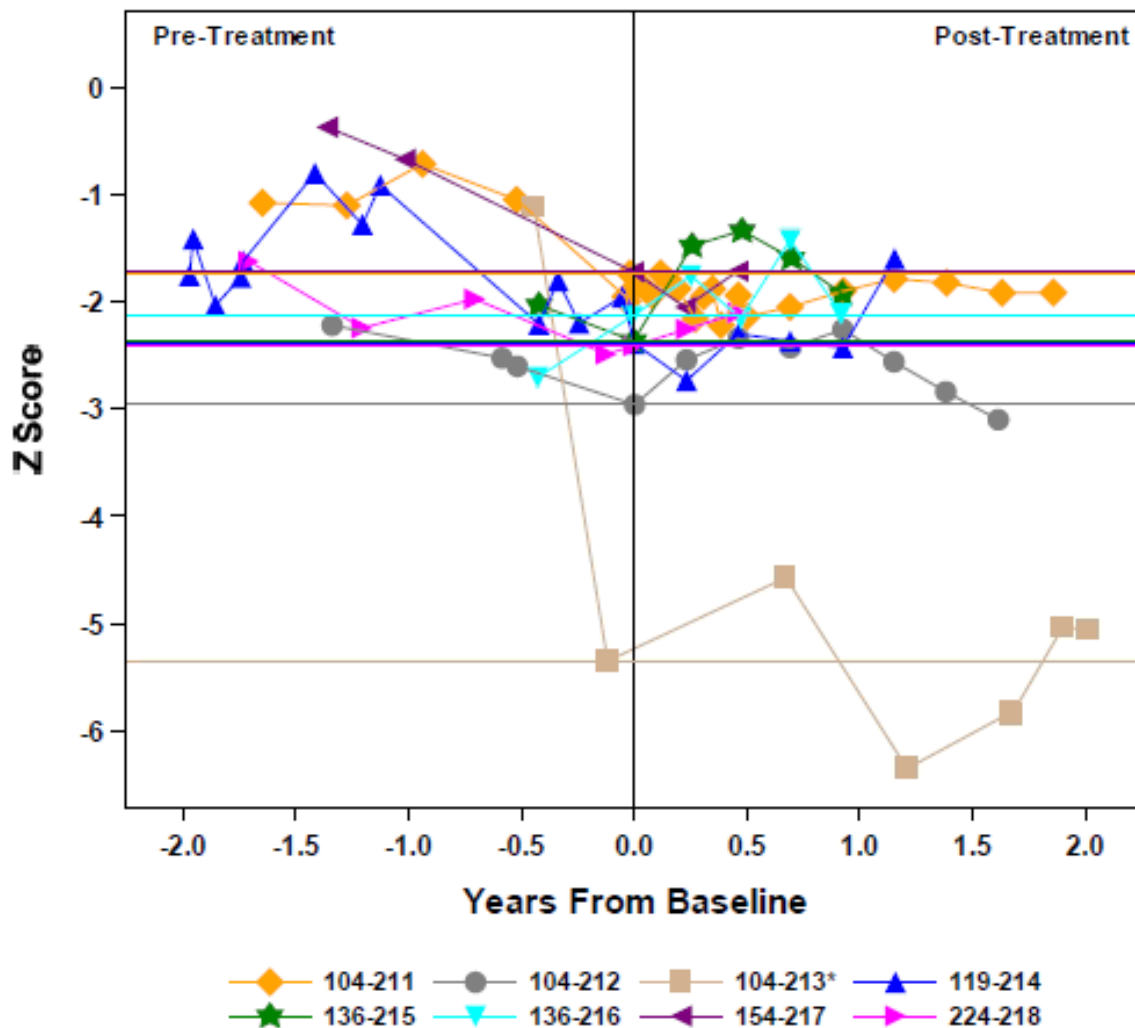


Abbildung 9: Individuelle Veränderung der standardisierten Körpergröße pro Patient für die letzten 2 Jahre vor (Pre-Treatment) und während der Behandlung (Post-Treatment) mit Vestronidase alfa in der Studie UX003-CL203

#### UX003-CL201

In Tabelle 29 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Stehhöhe für den Patienten 111-202 dargestellt; es konnte keine Tendenz für eine Veränderung zu Baseline beobachtet werden. Für Patient 111-201 waren nur Daten bis Woche 72 vor der Umstellung auf eine Langzeitbehandlung mit Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen vorhanden, weshalb diese nicht dargestellt werden. Patient 111-203 war > 18 Jahre alt und der Endpunkt wurde nicht erhoben.

*Tabelle 29: Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich über den Behandlungsverlauf im Vergleich zu Baseline für den anthropometrischen Parameter Stehhöhe der Studie UX003-CL201*

Studie UX003-CL201	
Stehhöhe (z-Werte <sup>1)</sup> )	Patient 111-202
Baseline	
Wert	-1,8
Perzentil	3,6
Woche 72 <sup>2)</sup>	
Wert	-1,7
Perzentil	4,5
Woche 120	
Wert	-1,9
Perzentil	2,9

<sup>1)</sup> Es wurde der Endpunkt bei männlichen Patienten  $\leq 18$  Jahren und weiblichen Patienten  $\leq 15$  Jahren zum Zeitpunkt des Studieneintritts erhoben.

<sup>2)</sup> Ab Woche 72 wurden anstelle von 2,0 mg/kg 4,0 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen appliziert.

### Körpergewicht

In der Studie UX003-CL301 wurden für das Körpergewicht die z-Werte im Dossier angegeben. Diese konnten im Studienbericht nicht identifiziert werden.

In der Studie UX003-CL203 wurden die Ergebnisse für das Körpergewicht in kg angegeben. Da keine z-Werte berechnet wurden, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Zudem wurde der Kopfumfang gemessen; da es nur Werte für 1 Patienten (12,5 %) gab, werden diese Ergebnisse aber ebenfalls nicht dargestellt. Es konnten zu allen Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Baseline gezeigt werden, bis auf zu Woche 16. Zu diesem Zeitpunkt konnte ein Anstieg von durchschnittlich 0,2 (95%-KI: [0,0; 0,4];  $p = 0,030$ ) gezeigt werden.

*Tabelle 30: Ergebnisse für den intraindividuellen Vergleich über den Behandlungszeitraum im Vergleich zu Baseline für den anthropometrischen Parameter Körpergewicht der Studie UX003-CL301 (ITT-Population; N = 12)*

Körpergewicht (z-Werte) <sup>1)</sup>	UX003-CL301 (N = 8)	
	n Mittelwert (SD) Median (min; max)	LS-Änderung zu Baseline [95%-KI] p-Wert <sup>2) 3)</sup>
Baseline	8 -1,1 (2,7) 0,4 (-4,6; 1,8)	-
Woche 24	8 -0,9 (2,7) 0,8 (-4,7; 1,6)	0,1 [0,0; 0,3] 0,134
Woche 48	3 1,3 (0,6) 1,2 (0,8; 1,9)	0,4 (0,3) <sup>4)</sup> k.A. <sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Es wurde der Endpunkt bei männlichen Patienten  $\leq 18$  Jahren und weiblichen Patienten  $\leq 15$  Jahren zum Zeitpunkt des Studieneintritts erhoben.

<sup>2)</sup> Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

<sup>3)</sup> Die Änderung zu Baseline bis Woche 24 wurde anhand eines GEE Modells, mit Baseline-Wert und Visite als kategoriale Variable analysiert. Die Kovarianzstruktur war als austauschbar definiert.

<sup>4)</sup> Änderung zu Baseline (%), Mittelwert (SD)

<sup>5)</sup> Das GEE-Modell wurde auf Grund der geringen Fallzahl nicht angewandt.

<sup>6)</sup> Es wurde der Endpunkt bei männlichen Patienten  $\leq 18$  Jahren und weiblichen Patienten  $\leq 15$  Jahren zum Zeitpunkt des Studieneintritts erhoben.

Abkürzungen: GEE: Generalized Estimating Equation; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SD: Standardabweichung.

## Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2)

### UX003-CL301

In Tabelle 31 sind die Ergebnisse zum post hoc durchgeführten Gruppenvergleich zwischen Placebo- und Vestronidase-alfa-Behandlung zur Feinmotorik zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden behandlungsarmen bei feinmotorischen Genauigkeit, aber nicht bei Handgeschicklichkeit. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl stark eingeschätzt.

*Tabelle 31: Ergebnisse zum Gruppenvergleich der Änderung zu Baseline zu Woche 8, 16 und 24 zwischen Placebo- und Vestronidase-alfa-Behandlung bei feinmotorischen Fähigkeiten gemessen mittels BOT-2 in der Studie UX003-CL301 (ITT-Population; N = 12)*

UX003-CL301 <sup>1)</sup>	Placebo	Vestronidase alfa
<b>BOT-2 – Feinmotorik: Feinmotorische Genauigkeit</b>		
<i>Baseline (Woche 0)</i> n Mittelwert (SD)	k.A. <sup>2)</sup>	k.A. <sup>2)</sup>
<i>Woche 8</i> n LS-Mittelwert (SE)	8 <sup>3)</sup> 1,2 (0,6)	10 <sup>3)</sup> -0,2 (0,3)
LS mittlere Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>	-1,5 [-3,1; 0,1] 0,074	
<i>Woche 16</i> n LS-Mittelwert (SE)	5 <sup>3)</sup> 0,3 (0,3)	11 <sup>43)</sup> 0,0 (0,2)
LS mittlere Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>	-0,3 [-1,2; 0,5] 0,463	
<i>Woche 24</i> n LS-Mittelwert (SE)	3 0,7 (0,2)	9 <sup>3)</sup> -0,2 (0,3)
LS mittlere Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>	-0,9 [-1,5; -0,3] 0,004	
<b>BOT-2 – Feinmotorik: Handgeschicklichkeit</b>		
<i>Baseline (Woche 0)</i> n Mittelwert (SD)	k.A. <sup>2)</sup>	k.A. <sup>2)</sup>
<i>Woche 8</i> n LS-Mittelwert (SE)	8 <sup>3)</sup> 0,0 (0,3)	11 <sup>3)</sup> 0,1 (0,2)
LS mittlere Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>4)</sup> p-Wert <sup>4)</sup>	0,1 [-0,7; 0,9] 0,828	

<b>UX003-CL301<sup>1)</sup></b>	<b>Placebo</b>	<b>Vestronidase alfa</b>
<i>Woche 16</i>		
n	5 <sup>4)</sup>	11 <sup>3)</sup>
LS-Mittelwert (SE)	0,0 (0,2)	-0,2 (0,2)
LS mittlere Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>4)</sup>	-0,2 [-0,7; 0,3]	
p-Wert <sup>4)</sup>	0,483	
<i>Woche 24</i>		
n	3	10 <sup>3)</sup>
LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,4)	-0,1 (0,2)
LS mittlere Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>4)</sup>	-0,1 [-1,0; 0,8]	
p-Wert <sup>4)</sup>	0,810	

<sup>1)</sup> Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

<sup>2)</sup> Es konnten keine Angaben zu den Baseline-Werten der Placebo-Gruppe identifiziert werden.

<sup>3)</sup> Auf Grund kognitiver und/oder physischer Einschränkungen waren nicht alle Patienten in der Lage den Test durchzuführen.

<sup>4)</sup> Gemäß Dossier wurde die post hoc durchgeführte statistische Analyse anhand eines GEE-Modells mit Wert in Woche 0 als Kovariable; Behandlung, Studienwoche und Behandlung x Studienwoche als fixe Komponenten über den gesamten Studienverlauf bis Woche 24 durchgeführt.

Abkürzungen: BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; GEE: Generalized Estimating Equation; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

In Tabelle 32 sind die Ergebnisse für Feinmotorik (Feinmotorische Genauigkeit, Handgeschicklichkeit) und Grobmotorik (Gleichgewicht, Schnelligkeit und Geschicklichkeit) zur prozentualen Änderung zur Visite im Vergleich zu Baseline dargestellt. Gemäß Studienbericht konnten 5 Patienten die Tests zur Grobmotorik und 1 Patient die Tests zur Feinmotorik zu Baseline auf Grund physischer und/oder kognitiver Einschränkungen nicht durchführen.

Die Ergebnisse zur Feinmotorik sind konsistent über den Studienverlauf und zeigen keinen Unterschied zu Baseline, während sich bei der Grobmotorik in der Domäne Schnelligkeit und Geschicklichkeit zu Woche 16 ein signifikanter Anstieg im Score zeigt (Woche 17 – Veränderung zu Baseline: LS-Mittelwert: 0,6 [95%-KI: 0,1; 1,1]; p = 0,013). Die Aussagekraft ist allerdings auf Grund der geringen Fallzahl, insbesondere bei den beiden Subskalen der Grobmotorik, stark eingeschränkt.

*Tabelle 32: Ergebnisse zur intraindividuellen Änderung zu den Behandlungsvisiten im Vergleich zu Baseline für die 4 BOT-2-Subtests für die Studie UX003-CL301 (ITT-Population; N = 12)*

<b>CL003-CL301<sup>1)</sup></b>	<b>BOT-2 – Feinmotorik (N = 11)<sup>2)</sup></b>		<b>BOT-2 – Grobmotorik (N = 7)<sup>2)</sup></b>	
	<b>Feinmotorische Genauigkeit</b>	<b>Handgeschick- lichkeit</b>	<b>Gleichgewicht</b>	<b>Schnelligkeit und Geschicklichkeit</b>
<i>Baseline</i>				
n	11	11	7	7
Mittelwert (SD)	4,1 (2,6)	3,6 (3,4)	3,0 (2,8)	2,9 (2,5)
Median (min; max)	4,0 (1;8)	3,0 (1;13)	1,0 (1,0; 7,0)	1,0 (1,0; 7,0)
<i>Woche 24</i>				
n	9 <sup>3)</sup>	10 <sup>3)</sup>	5 <sup>3)</sup>	5 <sup>3)</sup>
Mittelwert (SD)	3,8 (2,1)	2,8 (1,6)	3,4 (3,4)	2,6 (2,3)
Median (min; max)	4,0 (1; 7)	3,0 (1;6)	2,0 (1;9)	1,0 (1;6)
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]	-0,2 [-0,7; 0,2]	0,2 [-0,2; 0,6]	0,8 [-0,1; 1,7]	0,2 [0,0; 0,4]
p-Wert <sup>1) 4)</sup>	0,353	0,409	0,089	0,102



CL003-CL301 <sup>1)</sup>	BOT-2 – Feinmotorik (N = 11) <sup>2)</sup>		BOT-2 – Grobmotorik (N = 7) <sup>2)</sup>	
	Feinmotorische Genauigkeit	Handgeschick- lichkeit	Gleichgewicht	Schnelligkeit und Geschicklichkeit
<i>Woche 48<sup>5)</sup></i>				
n	3	3	2 <sup>3)</sup>	1 <sup>3)</sup>
Mittelwert (SD)	4,0 (2,0)	3,3 (1,5)	3,0 (1,4)	2,0
Median (min; max)	4,0 (2;6)	3,0 (2; 5)	3 (2; 4)	2,0 (2,0; 2,0)
Änderung zu Baseline, Mittelwert (SD)	0,0 (1,0)	0,0 (1,7)	1,0 (0,0)	-2,0
p-Wert <sup>6)</sup>	k.A. <sup>6)</sup>	k.A.	k.A.	k.A.

<sup>1)</sup> Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

<sup>2)</sup> Sofern Patienten nicht in der Lage waren den Test zu Baseline durchzuführen, haben sie den Test im weiteren Studienverlauf auch nicht durchgeführt. Diese Patienten wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

<sup>3)</sup> Patienten waren zu den Visiten auf Grund von kognitiven und/oder physischen Einschränkungen nicht in der Lage den Test zu der Visite durchzuführen.

<sup>4)</sup> Die prozentuale Änderung zu Baseline bis Woche 24 wurde anhand eines GEE-Modells analysiert, mit Baseline-Wert und Visite als kategoriale Variable. Die Kovarianzstruktur war als austauschbar definiert.

<sup>5)</sup> Auf Grund des Studiendesigns erhielt nur Behandlungsgruppe A Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen für 48 Wochen.

<sup>6)</sup> Das GEE-Modell wurde auf Grund der geringen Fallzahl gemäß Studienbericht nicht angewandt.

Abkürzungen: BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; GEE: Generalized Estimating Equation; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SD: Standardabweichung.

#### UX003-CL201

Für Patient 111-201 gab es Daten nur bis Woche 72. Diese werden nicht dargestellt, da erst nach Woche 72 die Langzeit-Extensionsphase mit der zulassungsrelevanten Dosierung angefangen hat. Bei dem Patienten konnten keine Daten zu Baseline ermittelt werden.

Bei den beiden anderen Patienten konnten auf Grund überwiegend physischer und kognitiver Einschränkungen nur eingeschränkt Daten zur Grobmotorik erhoben werden. Daten zur Feinmotorik konnten erhoben werden, die aber insgesamt heterogen sind und es kann auf Grund der geringen Fallzahl keine Aussage über eine Tendenz gemacht werden (Tabelle 33).

Tabelle 33: Ergebnisse zu den 4 BOT-2-Subtests für die Patienten der Studie UX003-CL201 (N = 3)

UX003-CL201 <sup>1)</sup>	BOT-2 – Feinmotorik		BOT-2 – Grobmotorik	
	Genauigkeit	Handgeschick- lichkeit	Gleichgewicht	Schnelligkeit und Geschicklichkeit
<b>Ergebnisdarstellung: Gesamtpunktzahl / Skalenwert / Altersäquivalent</b>				
<b>Patient 111-202</b>				
Baseline	10 / 3 / < 4	8 / 1 / < 4	1 / 1 / < 4	2 / 1 / < 4
Woche 72 <sup>2)</sup>	11 / 3 / 4:4–4:5	10 / 2 / < 4	k.A. <sup>3)</sup>	k.A. <sup>4)</sup>
Woche 120	8 / 2 / < 4	6 / 1 / < 4	k.A. <sup>5)</sup>	k.A. <sup>4)</sup>
<b>Patient 111-203</b>				
Baseline	16 / 5:6–5:7 <sup>6)</sup>	30 / 7:0–7:2 <sup>6)</sup>	k.A. <sup>4) 7)</sup>	k.A. <sup>5) 7)</sup>
Woche 72 <sup>2)</sup>	18 / – / 6:0–6:2	35 / – / 8:6–8:8	k.A. <sup>8)</sup>	k.A. <sup>8)</sup>
Woche 120	24 / – / 7:9–7:11	32 / – / 7:6–7:8	12 / – / < 4	6 / – / < 4

- 1) Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl stark eingeschränkt.
- 2) Nach der Studiervisite zu Woche 72 wurde die Behandlung von 2,0 mg/kg auf 4,0 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen umgestellt.
- 3) Nicht durchgeführt: Der Patient war auf Grund kognitiver Beeinträchtigung oder des Alters nicht in der Lage die Testinstruktionen zu verstehen und zu befolgen.
- 4) Durchführung versucht, aber nicht vollständig auf Grund von körperlicher Missbildung oder Beeinträchtigung.
- 5) Nicht durchgeführt: Der Patient konnte den Test auf Grund körperlicher Missbildung/Beeinträchtigung nicht durchführen.
- 6) Zu Baseline wurde der BOT-2 nicht durchgeführt, da die Messung zum Screening nur 6 Tage vorher erfolgt war. Es werden die Ergebnisse zur Screening-Visite dargestellt.
- 7) Es wurden keine Daten zu Baseline bzw. Screening erhoben.
- 8) Nicht durchgeführt: Kontraindiziert auf Grund von akuter Krankheit oder Verletzung.

Abkürzungen: BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; k.A.: keine Angabe/n.

### Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL-Fatigue)

Der PedsQL-Fatigue wurde nur in der Studie UX003-CL301 erhoben. Im Studienbericht sind die Ergebnisse für den intraindividuellen Vergleich zu Baseline im Vergleich zu den Studiervisiten beschrieben (Tabelle 35, Abbildung 10). Es konnten keine Angaben dazu identifiziert werden, wie viele Patienten den Fragebogen selbst ausgefüllt haben.

Im Dossier wurden post hoc berechnete Ergebnisse zu den Gruppenvergleichen dargestellt (Tabelle 34). Es konnten keine Unterschiede zwischen Placebo- und Vestronidase-alfa-Gruppe zu Woche 16 und 24 gezeigt werden. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

*Tabelle 34: Ergebnisse für den Gruppenvergleich der Änderung zu Baseline zwischen der Placebo- und Vestronidase-alfa-Behandlung für den Gesamtscore des PedsQL-Fatigue im Vergleich zu Woche 8, 16 und 24 in Studie UX003-CL301*

UX003-CL301 <sup>1)</sup>	Placebo	Vestronidase alfa
<b>PedsQL-Fatigue – Gesamtscore</b>		
<i>Baseline (Woche 0)</i>		
n	k.A. <sup>2)</sup>	12
Mittelwert (SD)		64,5 (15,9)
Median (min; max)		67,0 (30; 96)
<i>Woche 8</i>		
n	9	12
LS-Mittelwert (SE)	5,6 (3,4)	4,0 (1,9)
LS mittlere Differenz Vestronidase alfa – Placebo [95%-KI] <sup>3)</sup> , p-Wert <sup>3)</sup>	-1,6 [-10,5; 7,3], 0,722	
<i>Woche 16</i>		
n	6	6
LS-Mittelwert (SE)	4,3 (4,8)	5,3 (3,0)
LS mittlere Differenz Vestronidase alfa – Placebo [95%-KI] <sup>3)</sup> , p-Wert <sup>3)</sup>	1,0 [-12,4; 14,3], 0,887	
<i>Woche 24</i>		
n	3	12
LS-Mittelwert (SE)	2,5 (5,5)	3,6 (3,1)
LS mittlere Differenz Vestronidase alfa – Placebo [95%-KI] <sup>3)</sup> , p-Wert <sup>3)</sup>	1,2 [-12,4; 14,7], 0,865	

<sup>1)</sup> Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

<sup>2)</sup> Es konnten keine Angaben zum Baseline-Wert der Placebo-Gruppe identifiziert werden.

<sup>3)</sup> Laut Dossier wurde die post hoc durchgeführte statistische Analyse anhand eines GEE-Modells mit Wert in Woche 0 als Kovariable; Behandlung, Studienwoche und Behandlung x Studienwoche als fixe Komponenten über den gesamten Studienverlauf bis Woche 24 durchgeführt.

Abkürzungen: GEE: Generalized Estimating Equation; k.A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; PedsQL-Fatigue: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich zur Änderung im Studienverlauf zu Baseline in der Behandlungsgruppe Vestronidase alfa sind für die Domänen „Allgemeine Fatigue“, „Schlaf/Ruhe“ und den Gesamtscore bis Woche 24 konsistent und über alle Behandlungszeitpunkte nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse für „Kognitive Fatigue“ zeigen im Vergleich zu Baseline einen statistisch signifikanten Anstieg des Scores zu Woche 16 (LS mittlere Änderung zu Baseline [95%-KI]: 10,2 [3,9; 16,4];  $p = 0,002$ ); zu Woche 24 war der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, weshalb Daten von einem Patienten zu Woche 24 fehlen. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

*Tabelle 35: Ergebnisse für den intraindividuellen Vergleich der Änderung zu Baseline im Studienverlauf für den Endpunkt PedsQL-Fatigue unter Vestronidase-alfa-Behandlung der Studie UX003-CL301 (ITT-Population; N = 12)*

PedsQL-Fatigue	UX003-CL301 <sup>1) 2)</sup> Vestronidase alfa (N = 12)			
	Allgemeine Fatigue	Schlaf/Ruhe	Kognitive Fatigue	Gesamtscore
<i>Baseline</i>				
n	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	65,4 (20,8)	72,0 (25,4)	55,8 (22,5)	64,5 (15,9)
Median (min; max)	67,0 (30; 96)	79,0 (29; 100)	56,5 (13; 100)	67,0 (43; 89)
<i>Woche 24</i>				
n	12	12	11 <sup>2)</sup>	12
Mittelwert (SD)	68,9 (25,3)	70,6 (27,9)	62,5 (26,9)	67,9 (22,7)
Median (min; max)	71,0 (25,0; 100,0)	79,0 (25,0; 100,0)	54,0 (10,0; 96,0)	68,0 (33,0; 99,0)
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI] <sup>3)</sup>	3,5 [-3,8; 10,8]	-1,4 [-6,9; 4,1]	7,6 [-4,2; 19,4]	3,4 [-1,8; 8,6]
p-Wert <sup>3)</sup>	0,347	0,614	0,206	0,195
<i>Woche 48<sup>5)</sup></i>				
n	3	3	3	3
Mittelwert (SD)	59,7 (29,9)	80,7 (17,2)	64,3 (2,3)	68,3 (15,0)
Median (min; max)	54,0 (33,0; 92,0)	75,0 (67,0; 100,0)	63,0 (63,0; 67,0)	64,0 (56,0; 85,0)
Änderung zu Baseline, Mittelwert (SD)	2,3 (6,0)	18,0 (0; 33)	1,7 (9,8)	7,0 (10,5)
p-Wert <sup>4)</sup>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

<sup>1)</sup> Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

<sup>2)</sup> Es konnten keine Angaben identifiziert werden, weshalb Daten von einem Patienten fehlen.

<sup>3)</sup> Gemäß Dossier war für post hoc durchgeführte Parallelgruppenanalysen ein GEE-Modell geplant mit Woche 0 als Kovariable. Die Kovarianzstruktur war als austauschbar definiert.

<sup>4)</sup> Das GEE-Modell wurde auf Grund der geringen Fallzahl gemäß Studienbericht nicht angewandt.

<sup>5)</sup> Zu Woche 48 konnten auf Grund des Studiendesigns nur die Patienten der Behandlungsgruppe A 48 Wochen Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen erhalten.

Abkürzungen: GEE: Generalized Estimating Equation; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; SD: Standardabweichung.

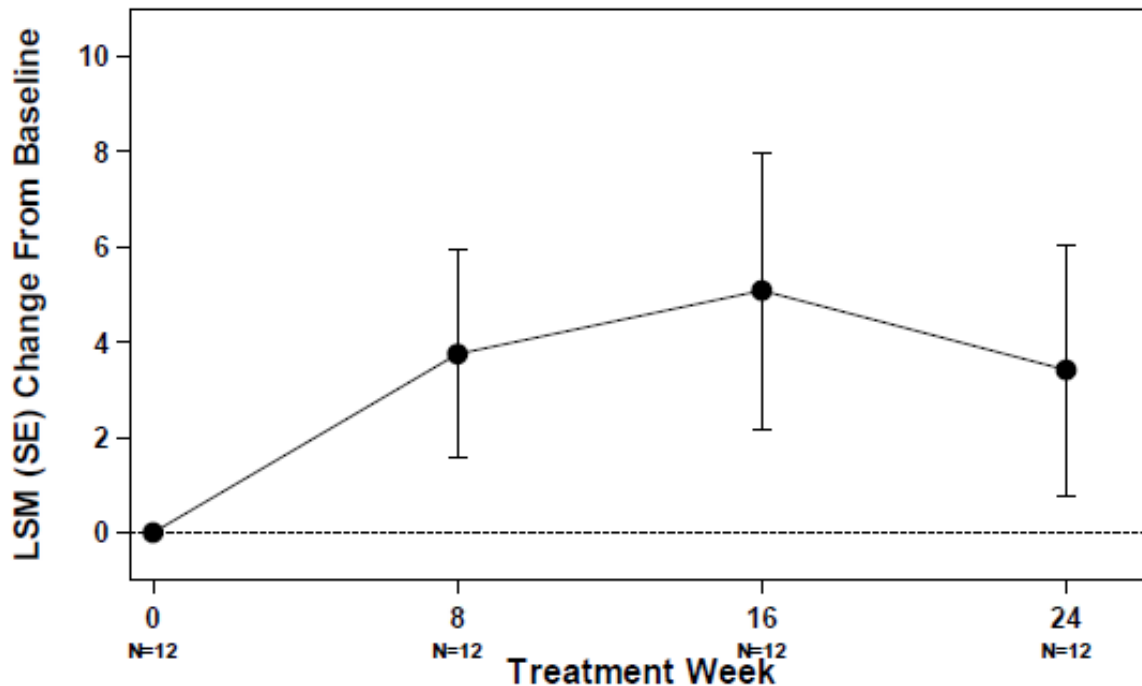


Abbildung 10: Intraindividuelle Vergleiche der Änderung zu Baseline des PedsQL-Fatigue-Gesamtscores in der Studie UX003-CL301, berechnet anhand eines GEE-Modells

### Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Der CHAQ wurde nur in Studie UX003-CL301 erhoben. Er wurde bei Kindern < 14 Jahren eingesetzt und wurde von den Eltern der 6 Patienten ausgefüllt. Gemäß Dossier waren die Patienten wegen kognitiver Einschränkungen bzw. einer verzögerten funktionellen Entwicklung nicht in der Lage den Fragebogen selbstständig auszufüllen. Auf Grund der geringen Fallzahl wurden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht analysiert. Die Ergebnisse der Domänen sind in Tabelle 36 dargestellt.

Es konnten keine Unterschiede zu Baseline zu allen Zeitpunkten identifiziert werden. Die Ergebnisse in den Kategorien des Einschränkungsindex waren vergleichbar.

**Tabelle 36: Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich der Änderung im Studienverlauf zu Baseline für den Endpunkt CHAQ unter Vestronidase- alfa-Behandlung in der Studie UX003-CL301 (ITT-Population; N = 12)**

CL003-CL301 <sup>1)</sup>	Vestronidase alfa (N = 6) <sup>2)</sup>			
	CHAQ-Domäne	Einschränkungen – Index	Beurteilung von Schmerz durch die Eltern	Globale Evaluation durch die Eltern
<i>Baseline</i>				
n	6	6	6	6
Mittelwert (SD)	2,0 (0,8)	22,7 (20,9)	42,5 (33,7)	
Median (min; max)	2,3 (0,6; 2,9)	17,5 (1; 50)	42,5 (0; 100)	
<i>Woche 24</i>				
n	6	6	6	6
Mittelwert (SD)	1,9 (1,1)	25,8 (28,7)	47,5 (28,9)	
Median (min; max)	2,2 (0,1; 3,0)	22,5 (0; 60)	45,0 (0; 80)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI] <sup>3)</sup>	-0,1 [-0,4; 0,3]	3,2 [-8,4; 14,7]	5,0 [-5,5; 15,5]	
p-Wert <sup>4)</sup>	0,752	0,590	0,351	
<i>Woche 48</i>				
n	2	2	2	2
Mittelwert (SD)	1,4 (1,0)	40,0 (49,5)	62,5 (31,8)	
Median (min; max)	1,4 (0,8; 2,1)	40,0 (5; 75)	62,5 (40;85)	
Änderung zu Baseline, Mittelwert (SD)	-0,1 (-0,3; 0,1)	10,0 (21,2)	17,5 (24,8)	
p-Wert <sup>4)</sup>	k.A.	k.A.	k.A.	

<sup>1)</sup> Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

<sup>2)</sup> Der Test wurde nur bei Patienten ≤ 14 Jahren angewandt.

<sup>3)</sup> Die prozentuale Änderung zu Baseline bis Woche 24 wurde anhand eines GEE-Modells analysiert, mit Baseline-Wert und Visite als kategoriale Variable. Die Kovarianzstruktur war als austauschbar definiert.

<sup>4)</sup> Gemäß Studienbericht wurde das GEE-Modell nur bis Behandlungswoche 24 angewandt.

Abkürzungen: CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; GEE: Generalized Estimating Equation; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SD: Standardabweichung.

## 2.6.4 Lebensqualität

Es wurden keine Studienunterlagen zur Veränderung der Lebensqualität vorgelegt.

## 2.6.5 Sicherheit

Es werden die Sicherheitsendpunkte der Studien UX003-CL301, UX003-CL201 und UX003-CL203 dargestellt. Die Gesamtraten sind in Tabelle 37 dargestellt.

In allen drei Studien traten keine Todesfälle auf.

*Tabelle 37: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE der Studien UX003-CL301, UX003-CL203 und UX003-CL201*

Patienten mit mindestens einem ...	UX003-CL301 <sup>1)</sup>			UX003-CL201 (N = 3) n (%)	UX003-CL203 (N = 3) n (%)
	Vestronidase alfa (N = 12) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>		
UE	12 (100,0)	9 (100,0)	-	3 (100,0)	7 (87,5)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	1 (8,3)	0 (0,0)	-	2 (66,7)	2 (25,0)
SUE	2 (16,7)	0 (0,0)	-	2 (66,7)	2 (25,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	0 (0,0)	-	1 (33,3) <sup>1)</sup>	0 (0,0)

<sup>1)</sup> Es wurden für die 12 in die Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten die Sicherheitsendpunkte jeweils der Behandlungsphase mit Vestronidase alfa (N = 12) und Placebo (N = 9) für bis zu 48 Wochen dargestellt. Ereignisse während der Behandlung mit Vestronidase alfa sind für alle 4 Behandlungsgruppen dargestellt, während für in der Placebo-Behandlungsphase aufgetretenen UE nur die Ereignisse der Behandlungsgruppen B, C, D dargestellt werden.

<sup>2)</sup> Auf Grund der geringen Ereignisrate werden keine Effektschätzer berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

### Studie UX003-CL301

In Dossier und Studienbericht wurden auf Grund der unterschiedlichen Expositionszeiten zwischen den beiden Behandlungsarten post hoc Inzidenzraten pro Patientenjahr für die Häufigkeit der UE berechnet. Diese Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da sich zum einen die Berechnungen nicht auf die Anzahl der Patienten, sondern auf die Anzahl der Ereignisse bezog, zum anderen da keine Erläuterungen zu den zugrundeliegenden Annahmen und deren Richtigkeit (z. B. ähnliches Risiko über gesamte Beobachtungszeit) gegeben wurden.

## Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 38 sind UE mit Inzidenz  $\geq 15\%$  in einem der Behandlungsarme der Studie UX003-CL301 dargestellt.

Tabelle 38: UE mit Inzidenz  $\geq 15\%$  in der Studie UX003-CL301 (ITT-Population; N = 12)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Vestronidase alfa (N = 12) <sup>1)</sup> n (%)	Placebo (N = 9) <sup>1)</sup> n (%)
<b>Patienten mit mindestens einem UE...</b>	<b>12 (100,0)</b>	<b>9 (100,0)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>9 (75,0)</b>	<b>4 (44,4)</b>
Infektionen der oberen Atemwege	5 (41,7)	3 (33,3)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>8 (66,7)</b>	<b>3 (33,3)</b>
Schmerzen in einer Extremität	4 (33,3)	3 (33,3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>7 (58,3)</b>	<b>3 (33,3)</b>
Paravasation an der Infusionsstelle	4 (33,3)	1 (11,1)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>7 (58,3)</b>	<b>3 (33,3)</b>
Husten	3 (25,0)	2 (22,2)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>6 (50,0)</b>	<b>2 (22,2)</b>
Erbrechen	3 (25,0)	2 (22,2)
Durchfall	3 (25,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>5 (41,7)</b>	<b>3 (33,3)</b>
Ausschlag	3 (25,0)	1 (11,1)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>3 (25,0)</b>	<b>2 (22,2)</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>3 (25,0)</b>	<b>1 (11,1)</b>
Anaphylaktoide Reaktion	2 (16,7)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>3 (25,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>

<sup>1)</sup> Für die 12 in die Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten wurden die Sicherheitsendpunkte jeweils der Behandlungsphase mit Vestronidase alfa (N = 12) und Placebo (N = 9) für bis zu 48 Wochen dargestellt. Ereignisse während der Behandlung mit Vestronidase alfa sind für alle 4 Behandlungsgruppen dargestellt, während für in der Placebo-Behandlungsphase aufgetretenen UE nur die Ereignisse der Behandlungsgruppen B, C, D dargestellt werden.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

### UE nach CTCAE-Grad $\geq 3$

In der Studie UX003-CL301 trat ein UE nach CTCAE-Grad  $\geq 3$  in der Vestronidase-alfa-Gruppe und kein UE in der Placebo-Gruppe auf. Es handelt sich dabei um ein UE der Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“ (Preferred Term (PT): Anaphylaktische Reaktion).



### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie UX003-CL301 traten SUE bei 2 Patienten in der Vestronidase-alfa-Gruppe und keines in der Placebo-Gruppe auf. Es handelt sich dabei um jeweils ein UE der Systemorganklasse „Immunsystemerkrankungen“ (PT: Anaphylaktische Reaktion) sowie der Systemorganklasse „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (PT: Schädelhirnverletzung).

### UE von besonderem Interesse

In Tabelle 39 werden die Gesamtraten sowie die UE von besondere Interesse anhand Systemorganklasse und Preferred Term dargestellt. Zusätzlich werden in Tabelle 40 UE von besonderem Interesse nach APRG-Muster (Adverse Physiology Reporting Group) dargestellt.

Tabelle 39: Häufigkeit von IAR in der Studie UX003-CL301

Studie UX003-CL301	Vestronidase alfa (N = 12) n(%)	Placebo (N = 9) n(%)
<b>Patienten mit mindestens einem UE<sup>1)</sup></b>	<b>8 (66,7)</b>	<b>2 (22,2)</b>
Schwerwiegende IAR	1 (8,3)	0 (0,0)
IAR CTCAE-Grad ≥ 3	1 (8,3)	0 (0,0)
Schwerwiegende IAR	1 (8,3)	0 (0,0)
Antikörper gegen rhGUS	7 (58,3)	-
Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS	6 (50,0)	-
<b>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term<sup>1)</sup></b>		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>6 (50,0)</b>	<b>1 (11,1)</b>
Paravasation an der Infusionsstelle	4 (33,3)	0 (0,0)
Schwellung an der Infusionsstelle	1 (8,3)	0 (0,0)
Periphere Schwellung	1 (8,3)	0 (0,0)
Unangenehmes Gefühl an der Infusionsstelle	0 (0,0)	1 (11,1)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>1 (8,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Ataxie	1 (8,3)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>1 (8,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Juckreiz	1 (8,3)	0 (0,0)
<b>Untersuchungen</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (11,1)</b>
Körpertemperatur erhöht	0 (0,0)	1 (11,1)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>2 (16,7)</b>	<b>0 (0,0)</b>
Anaphylaktoide Reaktion	2 (16,7)	0 (0,0)

<sup>1)</sup> Für die 12 in die Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten wurden die Sicherheitsendpunkte jeweils der Behandlungsphase mit Vestronidase alfa (N = 12) und Placebo (N = 9) für bis zu 48 Wochen dargestellt. Ereignisse während der Behandlung mit Vestronidase alfa sind für alle 4 Behandlungsgruppen dargestellt, während für in der Placebo-Behandlungsphase aufgetretenen UE nur die Ereignisse der Behandlungsgruppen B, C, D dargestellt werden.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion/en; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; rhGUS: humane  $\beta$ -Glucuronidase; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

*Tabelle 40: IAR nach APRG-Muster mit Inzidenz  $\geq 10\%$  in der Studie UX003-CL301 über den gesamten Studienverlauf bis zu Woche 48*

<b>IAR nach APRG-Muster<sup>1)</sup></b>	<b>Vestronidase alfa (N = 12) n(%)</b>	<b>Placebo (N = 9) n (%)</b>
Anaphylaktoid	2 (16,7)	0 (0,0)
Unbekannt	7 (58,3)	2 (22,2)
Allgemeine Symptome	0 (0,0)	1 (11,1)
Fieber	0 (0,0)	1 (11,1)
Sonstige Symptome	7 (58,3)	1 (11,1)
Paravasation an der Infusionsstelle	4 (33,3)	0 (0,0)
Unangenehmes Gefühl an der Infusionsstelle	0 (0,0)	1 (11,1)

<sup>1)</sup> Für die 12 in die Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten wurden die Sicherheitsendpunkte jeweils der Behandlungsphase mit Vestronidase alfa (N = 12) und Placebo (N = 9) für bis zu 48 Wochen dargestellt. Ereignisse während der Behandlung mit Vestronidase alfa sind für alle 4 Behandlungsgruppen dargestellt, während für in der Placebo-Behandlungsphase aufgetretenen UE nur die Ereignisse der Behandlungsgruppen B, C, D dargestellt werden.

Abkürzungen: APRG: Adverse Physiology Reporting Group; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion/en, UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

## **UX003-CL201**

### Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 41 sind die UE mit Inzidenz  $\geq 50\%$  der Studie UX003-CL201 dargestellt.

*Tabelle 41: UE mit Häufigkeiten  $> 50\%$ , die in der bis zu 120-wöchigen Behandlungsphase der Studie UX003-CL201 aufgetreten sind*

<b>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>N = 3 n(%)</b>
<b>Patienten mit mindestens einem UE...</b>	<b>3 (100,0)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	<b>3 (100,0)</b>
Durchfall	2 (66,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>3 (100,0)</b>
Peripheres Ödem	2 (66,7)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>3 (100,0)</b>
Otitis media	2 (66,7)
Pharyngitis	2 (66,7)
Infektionen der oberen Atemwege	2 (66,7)
<b>Untersuchungen</b>	<b>2 (66,7)</b>
Gewichtszunahme	2 (66,7)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>3 (100,0)</b>
Arthralgie	3 (100,0)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	N = 3 n(%)
<b>Patienten mit mindestens einem UE...</b>	<b>3 (100,0)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	<b>3 (100,0)</b>
Durchfall	2 (66,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>3 (100,0)</b>
Peripheres Ödem	2 (66,7)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>2 (66,7)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (100,0)</b>
Husten	2 (66,7)
Allergische Rhinitis	2 (66,7)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>2 (66,7)</b>

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

#### UE nach CTCAE-Grad $\geq 3$

Es wurden insgesamt 3 UE CTCAE-Grad 3 beobachtet: „Arthralgie“, „zerebrale Ventrikeldilatation“ und „Osteoarthritis“ sowie einmal CTCAE-Grad 4: „Rückenmarkskompression“. Letzteres trat bei Patient 111-201 auf, worauf die Behandlung mit der Prüfmedikation unterbrochen wurde.

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei zwei Patienten (111-201 und 111-203) traten im gesamten Studienzeitraum SUE auf. Die SUE wurden aus dem Studienbericht und dem Dossier zusammengetragen.

*Tabelle 42: Alle SUE, die in der Studie UX003-CL201 während der Behandlungsphase von bis zu 120 Wochen aufgetreten sind*

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	N = 3 n(%)
<b>Patienten mit mindestens einem SUE...</b>	<b>2 (66,7)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	<b>1 (33,3)</b>
Inkazerierte Leistenhernie	1 (33,3) <sup>1)</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>1 (33,3)<sup>1)</sup></b>
Peripheres Ödem	1 (33,3) <sup>1)</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>1 (33,3)<sup>2)</sup></b>
Osteoarthritis	1 (33,3) <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>1 (33,3)<sup>1)</sup></b>
Dilatation der Hirnkammer	1 (33,3) <sup>1)</sup>
Rückenmarkskompression	1 (33,3) <sup>1)</sup>
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	<b>1 (33,3)<sup>1)</sup></b>
Leistenhernien Operation	1 (33,3) <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Dieses SUE trat bei Patient 111-201 auf.

<sup>2)</sup> Dieses SUE trat bei Patient 111-203 auf.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

### UE, das zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führte

Bei Patient 111-201 wurde die Behandlung mit Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen auf Grund folgender UE unterbrochen: Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ (PT: Rückenmarkskompression und Dilatation der Hirnkammer).

### UE von besonderem Interesse

IAR traten bei keinem der Studienteilnehmer auf.

Antikörper gegen Vestronidase alfa wurden bei 2 Patienten (111-201 und 111-202) festgestellt, von denen nur bei Patient 111-201 neutralisierende Antikörper detektiert wurden.

### **UX003-CL203**

UE, SUE und UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

### Unerwünschte Ereignisse

*Tabelle 43: UE mit Häufigkeit  $\geq 20$  % in der Studie UX003-CL203*

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>N = 8<sup>1)</sup></b> <i>n (%)</i>
<b>Patienten mit mindestens einem UE...</b>	<b>7 (87,5)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>6 (75,0)</b>
Gastroenteritis	3 (37,5)
Pharyngitis	2 (25,0)
Infektionen der oberen Atemwege	2 (25,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>5 (62,5)</b>
Fieber	3 (37,5)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>5 (62,5)</b>
Arthralgie	2 (25,0)
Schmerz in einer Extremität	2 (25,0)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>4 (50,0)</b>
Erbrechen	3 (37,5)
Bauchschmerzen	2 (25,0)
Durchfall	2 (25,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>4 (50,0)</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>4 (50,0)</b>
<b>Herzkrankungen</b>	<b>3 (37,5)</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>3 (37,5)</b>
Sturz	2 (25,0)
<b>Untersuchungen</b>	<b>3 (37,5)</b>
Verminderte Sauerstoffsättigung	2 (25,0)

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>N = 8<sup>1)</sup></b> <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (37,5)</b>
Husten	3 (37,5)
Rhinorrhoe	2 (25,0)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>2 (25,0)</b>
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>	<b>2 (25,0)</b>
Ohrenschmerzen	2 (25,0)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>2 (25,0)</b>
<b>Nicht kodiert</b>	<b>2 (25,0)</b>

<sup>1)</sup> Datenschnitt vom 28.02.2017; erster Patient, erste Visite am 21.07.2015.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

### UE CTCAE-Grad $\geq 3$

*Tabelle 44: Häufigkeit aller aufgetretenen UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  in der Studie UX003-CL203*

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>N = 8<sup>1)</sup></b> <i>n (%)</i>
<b>Patienten mit mindestens einem UE...</b>	<b>2 (25,0)</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>2 (25,0)</b>
Cervikale Spinalstenose	1 (12,5)
Wirbelsäulenstenose	1 (12,5)
Instabilität der Wirbelsäule	1 (12,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>2 (25,0)</b>
Rückenmarkskompression	1 (12,5)
Fieberkrampf	1 (12,5)
<b>Untersuchungen</b>	<b>1 (12,5)</b>
Verminderte Sauerstoffsättigung	2 (25,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>1 (12,5)</b>
Adenoide Hypertrophie	1 (12,5)

<sup>1)</sup> Datenschnitt vom 28.02.2017; erster Patient, erste Visite am 21.07.2015.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 45: Häufigkeit aller aufgetretenen SUE in der Studie UX003-CL203

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>N = 8<sup>1)</sup></b> <i>n (%)</i>
<b>Patienten mit mindestens einem SUE...</b>	<b>2 (25,0)</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>2 (25,0)</b>
Cervikale Spinalstenose	1 (12,5)
Wirbelsäulenstenose	1 (12,5)
Instabilität der Wirbelsäule	1 (12,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>2 (25,0)</b>
Rückenmarkskompression	1 (12,5)
Fieberkrampf	1 (12,5)
<b>Kardiologische Erkrankungen</b>	<b>1 (12,5)</b>
Brachykardie	1 (12,5)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>1 (12,5)</b>
Problem mit der Befestigung des Gerätes	1 (12,5)
<b>Untersuchungen</b>	<b>1 (12,5)</b>
Verminderte Sauerstoffsättigung	1 (12,5)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>1 (12,5)</b>
Adenoide Hypertrophie	1 (12,5)

<sup>1)</sup> Datenschnitt vom 28.02.2017; erster Patient, erste Visite am 21.07.2015.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

### UE von besonderem Interesse

Die UE von besonderem Interesse sind zusammenfassend und bezogen auf Systemorganklasse und Preferred Term in Tabelle 46 dargestellt. Zusätzlich wurden in Tabelle 47 UE von besonderem Interesse nach APRG-Muster dargestellt.

*Tabelle 46: Häufigkeit von IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen in der Studie UX003-CL203*

<b>Studie UX003-CL203</b>	<b>N = 8<sup>1)</sup> n (%)</b>
<b>Patienten mit mindestens einem UE...</b>	<b>3 (37,5)</b>
IAR CTCAE-Grad $\geq 3$	0 (0,0)
Schwerwiegende IAR	0 (0,0)
Antikörper gegen rhGUS	6 (75,0)
Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS	2 (25,0)
<b>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>1 (12,5)</b>
Fieber	1 (12,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>1 (12,5)</b>
Generalisierter tonisch-klonischer Krampf	1 (12,5)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>1 (12,5)</b>
Bauchschmerzen	1 (12,5)
Durchfall	1 (12,5)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>1 (12,5)</b>
Anaphylaktoide Reaktion	1 (12,5)

<sup>1)</sup> Datenschnitt vom 28.02.2017; erster Patient, erste Visite am 21.07.2015.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion/en; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; rhGUS: humane  $\beta$ -Glucuronidase; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

*Tabelle 47: Häufigkeiten von IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen der Studie UX003-CL203*

<b>IAR nach APRG-Muster<sup>1)</sup></b>	<b>N = 8<sup>1) 2)</sup> n (%)</b>
<b>Patienten mit mindestens einem UE...</b>	<b>3 (37,5)</b>
<b>Anaphyloid</b>	<b>1 (12,5)</b>
<b>Abdominelle Symptome</b>	<b>1 (12,5)</b>
Übelkeit	1 (12,5)
Erbrechen	1 (12,5)
<b>Sonstige Symptome</b>	<b>1 (12,5)</b>
Erhöhter Blutdruck	1 (12,5)
Schwindel	1 (12,5)



<b>IAR nach APRG-Muster<sup>1)</sup></b>	<b>N = 8<sup>1) 2)</sup> n (%)</b>
<b>Patienten mit mindestens einem UE...</b>	<b>3 (37,5)</b>
<b>Unbekannt</b>	<b>2 (25,0)</b>
<b>Abdominelle Symptome</b>	<b>2 (25,0)</b>
<b>Erbrechen</b>	<b>1 (12,5)</b>
Durchfall	1 (12,5)
Bauchschmerzen	1 (12,5)
<b>Pulmonale Symptome</b>	<b>1 (12,5)</b>
Hypoxämie	1 (12,5)
<b>Kardiovaskuläre Symptome</b>	<b>2 (25,0)</b>
Tachykardie	2 (25,0)
<b>Allgemeine Symptome</b>	<b>2 (25,0)</b>
Fieber	2 (25,0)
Schüttelfrost	1 (12,5)
<b>Sonstige Symptome</b>	<b>1 (12,5)</b>
Verminderte Sauerstoffsättigung	1 (12,5)

<sup>1)</sup> Es kann mehr als ein IAR pro Person auftreten.

<sup>2)</sup> Datenschnitt vom 28.02.2017; erster Patient, erste Visite am 21.07.2015. Daten aus dem Dossier

Abkürzungen: APRG: Adverse Physiology Reporting Group; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion/en; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

### 3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

#### 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Vestronidase alfa

Vestronidase alfa ist mit der Dosierung 4,0 mg/kg alle zwei Wochen Woche in Deutschland zur Behandlung der Mucopolysaccharidose Typ VII (MPS VII, Sly-Syndrom) bei Patienten aller Altersklassen zugelassen. Es handelt sich bei MPS VII um eine sehr seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von 1:1.000.000 [9]. Bei dem Wirkstoff handelt sich um eine rekombinante Form der humanen  $\beta$ -Glucuronidase (rhGUS). In den Studien UX003-CL301 und UX003-CL203 wurden Patienten von Beginn der Studie an mit der zulassungsrelevanten Dosierung behandelt. Bei der Studie UX003-CL201 handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie, bei der neben der zulassungsrelevanten Dosierung 4,0 mg/kg auch 1,0 mg/kg und 2,0 mg/kg alle zwei Wochen untersucht wurde. In der Verlängerungsphase ab Woche 72 wurden alle Patienten langfristig auf Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen umgestellt, weshalb die Ergebnisse direkt vor Umstellung von 2,0 auf 4,0 mg/kg (Woche 72) sowie die Ergebnisse zur letzten Studienvisite dargestellt wurden. Die Studie war für bis zu 186 Wochen geplant. Es waren Daten von Studienstart bis Woche 120 verfügbar.

In der Studie UX003-CL301 wurden Patienten zwischen 5 und 35 Jahren und in der Studie UX003-CL201 zwischen 5 und 30 Jahren eingeschlossen, während an der Studie UX003-CL203 auch Patienten < 5 Jahre teilnehmen konnten. Im Median waren die Patienten bei Einschluss in die Studie UX003-CL301 14 Jahre (min; max: 8,4; 25,2) alt und in der Studie UX003-CL203 3,1 Jahre (1,6; 5,0). Die drei in die Studie UX003-CL201 aufgenommenen Patienten waren bei Einschluss 5, 9 bzw. 25 Jahre alt. Patienten können bereits in der 2. oder 3. Lebensdekade versterben, wobei auch Todesfälle im ersten Jahr nach der Geburt berichtet werden [9,28]. Es wurden zudem Patienten mit unterschiedlicher Ethnizität in die Studie eingeschlossen. So waren zwischen 30 und 50 % der Patienten lateinamerikanischer Herkunft. Die Studien wurde fast ausschließlich in den USA durchgeführt; auf Grund der Seltenheit der Erkrankung bleibt die Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext jedoch unklar.

#### 3.2 Design und Methodik der Studie

Es wurden insgesamt drei Studien in die Nutzenbewertung aufgenommen.

##### Studie UX003-CL301

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische placebokontrollierte Blind-Start-Single-Arm-Crossoverstudie mit 4 Behandlungsgruppen. Das Zuteilungsverhältnis war 1:1:1:1. Die Studiendauer betrug 48 Wochen, von denen die Behandlungsdauer mit der Prüfmedikation mindestens 24 Wochen war. Eine Behandlungsgruppe (n = 3) erhielt die gesamten 48 Wochen Vestronidase alfa, während die anderen drei Behandlungsgruppen in einem Abstand von 8 Wochen von Placebo auf Vestronidase alfa umgestellt wurden. Behandlungsgruppe D erhielt am längsten Placebo, insgesamt 24 Wochen, sowie 24 Wochen Vestronidase alfa.

Dieses Studiendesign wurde vom pU entwickelt, um der auf Grund der Seltenheit der Erkrankung geringen Patientenzahl Rechnung zu tragen und trotzdem einen Therapieeffekt ähnlichen wie bei einem Parallel-Gruppen-Design zu evaluieren, der bei einarmigen Studien eher überschätzt wird.

Der Vorteil liegt in der Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals, was bei einem offenen Studiendesign nicht möglich wäre.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt.

Auf Grund der geringen Fallzahl konnte eine adäquate Randomisierung der Patienten in vier Behandlungsgruppen kaum gewährleistet werden.

Die statistischen Analysen anhand eines GEE-Modells zielten primär auf den intraindividuellen Unterschied pro Visite im Vergleich zu Baseline ab. In das GEE-Modell gingen der Baseline-Wert als Kovariable und die darauffolgenden Behandlungszeitpunkte als kategorialer Faktor ein.

Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen wurden durchgeführt mittels zum Teil a priori festgelegten (uGAG-DS) sowie Post-hoc-Analysen (BOT-2 – Feinmotorik und Gesamtscore des PedsQL-Fatigue). Diese Vergleiche sind auf Grund der geringen Fallzahl in der Aussagekraft sehr eingeschränkt. Um eine höhere Power zu erreichen, wurden die Ergebnisse der Behandlung mit Vestronidase alfa (n = 12) und der Placebo-Behandlung (Fallzahl abhängig von der Behandlungswoche) gepoolt. Infolge der daraus resultierenden „Doppelbewertung“ eines Teils derselben Patienten kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Es ist fraglich, ob die vom pU angenommene Kovarianzstruktur für diese Korrelationen adäquat ist. Das angewandte statistische Verfahren (GEE-Modell) berücksichtigt zwar fehlende Werte und korrelierte Daten von Messwiederholungen, es ist jedoch fraglich, ob das Modell die korrelierten Daten zwischen den beiden Vergleichsgruppen Vestronidase alfa und Placebo bzw. die unterschiedlichen Expositionszeiten adäquat berücksichtigt.

Der pU scheint die mittleren, gemeinsamen Behandlungseffekte im Dossier nicht zu listen, sondern die Ergebnisse für das Modell, das zusätzliche separate Behandlungseffekte für die einzelnen ausgewählten Behandlungswochen aufführt. Bei dieser Analyse wurde das GEE-Modell verwendet, bei dem der Wert in Woche 0 als Kovariable; Behandlung, Studienwoche und Behandlung x Studienwoche als fixe Komponenten eingingen. Behandlungsgruppe A hat über den gesamten Studienzeitraum nur den aktiven Komparator erhalten hat, während die Behandlungsgruppen B bis D sowohl Placebo als auch Vestronidase alfa erhalten haben und diese Patienten somit sowohl im Behandlungs- als auch im Placebo-Arm in das Modell eingehen.

Die Analysen beruhten nicht auf einem klassischen ITT-Prinzip für alle Endpunkte, da nur Patienten in die Analyse eingingen, die zu Baseline in der Lage waren den Test durchzuführen. Der entsprechende Endpunkt wurde im weiteren Studienverlauf, sofern dies nicht der Fall war, nicht weiter erhoben.

Da insgesamt nur 12 Patienten auf die vier Behandlungsarme randomisiert wurden, ergab sich eine starke Heterogenität in den Studiencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen.

Es wurden während der Studie Patienten eingeschlossen, die anhand der Dimethyl-Methylenblau (DMB)-Methode keinen dreifach höheren uGAG-Wert aufwiesen, da im Studienverlauf festgestellt wurde, dass diese Methode zur Messung von uGAG-Werten zu unpräzise ist. Anhand von Rückstellproben wurden die Proben mit einer LC-MS/MS-Methode retrospektiv nachgemessen und der Nachweis einer mindestens dreifach höheren uGAG-Konzentration erbracht. Eine Änderung während des Studienverlaufs wurde durch die Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen Schwierigkeiten der Rekrutierung angegeben. Es bleibt unklar, ob bereits ab Studienbeginn oder erst später Patienten mit einem nicht ausreichend hohen uGAG-Wert gemessen mit der DMB-Methode eingeschlossen wurden.

Auch bleibt unklar, wie sich die Studienpopulation zusammengesetzt hätte, wenn von Anfang an die LC-MS/MS-Methode angewandt worden wäre.

#### Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika sind weitestgehend zwischen den Studien vergleichbar. Eine abschließende Beurteilung ist allerdings auf Grund der geringen Anzahl an Patienten nicht möglich. In allen drei Studien wurden Patienten mit einem Hydrops fetalis eingeschlossen (UX003-CL301: 16,7 %; UX003-CL203: 37,5 %; UX003-CL201: 66,6 %). In die Studien wurden bis zu 50 % Patienten mit hispanischer bzw. lateinamerikanischer Herkunft eingeschlossen, wobei der Anteil in Studie UX003-CL301 mit 50 % höher war als in den anderen Studien (UX003-CL203 und UX003-CL201: ~36 %).

Ein Unterschied besteht zwischen dem Alter bei Einschluss in die Studie und beim Alter zur Diagnosestellung, wodurch eine frühe symptomorientierende Therapie möglich war. Die Patienten in Studie UX003-CL301 waren im Median bei Diagnosestellung 5,7 Jahre (min; max: -0,2; 16,0) alt, während sie im medianen Alter von 14,0 Jahren (8,4; 25,2) erst in die Studie eingeschlossen wurden.

#### **UX003-CL203**

Bei Studie UX003-CL203 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie mit einer 48-wöchigen Behandlungsphase und anschließender Verlängerungsphase bis zu Woche 190, in die Patienten mit MPS VII unter 5 Jahren eingeschlossen wurden. Ursprünglich war der Einschluss von bis zu 15 Patienten (einschließlich Patienten mit Hydrops fetalis) in die Studie geplant, allerdings wurden auf Grund der Seltenheit der Erkrankung schließlich nur 8 Patienten in die Studie aufgenommen. Es wurden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse des Datenschnitts für die Wirksamkeitsanalyse vom 13. Juli 2017 bzw. des Datenschnitts für die Sicherheitsanalyse vom 28. Februar 2017 dargestellt. Der finale Studienbericht wird im ersten Quartal 2019 erwartet. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl und des einarmigen offenen Studiendesigns hoch verzerrt. Da zu dem Zeitpunkt für die Visiten nach Woche 60 Daten von nur wenigen Patienten vorhanden waren ( $n \leq 3$ ), wurden diese Ergebnisse auf Grund des ohnehin bereits hohen Verzerrungspotentials nicht dargestellt.

Anzumerken sind die umfangreichen Protokolländerungen (5. Oktober 2015), die nach Studienbeginn (erster Patient, erste Visite: 21. Juli 2015) erfolgten. Die Anzahl an Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollten, wurde von 8 auf 15 erhöht, um die Robustheit der Studienergebnisse zu erhöhen. Allerdings konnte die Anzahl an Patienten auf Grund von Rekrutierungsproblemen nicht erreicht werden.

#### Studiencharakteristika

Im Gegensatz zu Studie UX003-CL301 war der Abstand des Alters zwischen Diagnosestellung und Einschluss in die Studie geringer, was durch die Einschlusskriterien bedingt ist (medianes Alter bei Diagnosestellung: 1,6 Jahre (min; max: 0,0; 3,5); medianes Alter bei Studieneinschluss: 3,1 Jahre (1,6; 5,0)). Es wurden, ähnlich wie bei Studie UX003-CL301, auch Patienten mit einem Hydrops fetalis eingeschlossen (ca. 40 %). Die x-fache Erhöhung des uGAG-DS über den Normalwerten war ebenfalls vergleichbar.

### **UX003-CL201**

Studie UX003-CL201 ist eine offene Dosisfindungsstudie, bei der unterschiedliche Dosierungen (1,0 mg/kg; 2,0 mg/kg und 4,0 mg/kg alle zwei Wochen) von Vestronidase alfa untersucht wurden. In der anschließenden Verlängerungsphase (ab Woche 72), die bis Woche 169 durchgeführt wurde (geplant bis Woche 240), wurde allen Patienten die zulassungsrelevante Dosierung von 4,0 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen appliziert. Die Ergebnisse der drei Patienten werden zu Woche 72 (vor Umstellung auf 4,0 mg/kg alle zwei Wochen) und zu Studienende dargestellt. Auf Grund des einarmigen, offenen Studiendesigns und der sehr geringen Fallzahl (N = 3) wird von einem hohen Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ausgegangen.

Die Extensionsphase wurde erst nach Studienstart (erster Patient, erste Visite: 18. November 2013) aufgesetzt (am 1. Dezember 2014). Eine wichtige Protokolländerung nach Studienbeginn war die Verlängerung der Studie von Woche 74 bis zu Woche 168, an der alle 3 Patienten teilnehmen sollten. Im weiteren Verlauf der Studie wurde die Operationalisierung der Endpunkte 6MWT, Stehhöhe und BOT-2 ebenfalls geändert. So konnten bei der Durchführung des 6MWT nun auch Rollatoren als Gehhilfe verwendet werden; beim BOT-2 wurde die Anzahl der Tests auf 4 reduziert, um die Belastung der Patienten zu reduzieren. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch diese Änderungen während der Studie die Ergebnisse zu den Endpunkten verzerrt sind.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren mit denen der Studie UX003-CL301 vergleichbar. Es wurden insgesamt nur 3 Patienten in die Studie eingeschlossen (geplant N = 5), die bezüglich des Alters sowohl bei Diagnosestellung als bei Studieneinschluss Unterschiede zeigten. Der älteste Patient war bei Studieneinschluss 25 und bei Diagnosestellung 5 Jahre alt, während der jüngste Patient zu Studieneinschluss 5 und bei Diagnosestellung unter einem Jahr alt war. Die Ergebnisse wurden für jeden Patienten individuell dargestellt und nicht deskriptiv zusammengefasst. Die Studiencharakteristika waren zwischen den Studien vergleichbar, wobei durch die geringe Anzahl an Patienten in beiden Studien Aussagen zur Vergleichbarkeit der Populationen nur begrenzt möglich sind.

### **3.3 Wirksamkeit**

Zur Mortalität wurden keine Daten vorgelegt. Unter den unerwünschten Ereignissen wurden keine Todesfälle berichtet.

Zur Morbidität wurden folgende Endpunkte in die Nutzenbewertung aufgenommen: 6MWT/2MWT, Sehschärfe, anthropometrische Parameter, BOT-2 – Fein- und Grobmotorik, PedsQL-Fatigue, CHAQ. Der primäre Endpunkt uGAG-DS wird wegen der fehlenden Validität als Surrogatendpunkt nur ergänzend dargestellt und an dieser Stelle nicht diskutiert. Der 2MWT wurde während der Durchführung des 6MWT ermittelt. Konkrete Aussagen zu Durchführung und Validität fehlen, weshalb der Endpunkt nur ergänzend dargestellt wurde. Für die genannten Endpunkte führt der pU intraindividuelle Vorher-Nachher-Vergleiche durch. Für BOT-2 – Feinmotorik und den Gesamtscore des PedsQL-Fatigue legt der pU zusätzlich Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen (Vestronidase alfa vs. Placebo) vor.

## **6MWT**

### UX003-CL301

Es konnte ein nicht statistisch signifikanter Anstieg in der zurückgelegten Gehstrecke von 20,8 (95%-KI: -12,0; 53,7) im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa festgestellt werden. Zu beachten ist, dass nicht alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden (n = 12), in der Lage waren den Test durchzuführen (n = 9). Zu Woche 24 waren Daten von nur 6 Patienten verfügbar. Zu Woche 48 waren Daten von nur 3 Patienten verfügbar, bei denen ein Anstieg von 15,7 (SD: 68,2) beobachtet werden konnte.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse zum 6MWT ist eingeschränkt. Der Ausschluss der Patienten, die nicht in der Lage waren den Test zu Baseline durchzuführen, aus der Analyse entspricht nicht dem ITT-Prinzip. 3 Patienten konnten den Test zu Baseline nicht absolvieren, weshalb der Endpunkt im weiteren Studienverlauf nicht mehr erhoben wurde. Es wurden Daten von 9 Patienten zu Baseline gesammelt. Von diesen Patienten waren laut Dossier zu Woche 24 nur 6 Patienten in der Lage den Test durchzuführen. Eine Parallelgruppenanalyse wurde auf Grund der geringen Anzahl an Patienten nicht durchgeführt.

Auf eine Darstellung der vorgelegten Ergebnisse anhand der vom pU angegebenen MID wird verzichtet, da diese überwiegend auf Basis klinischer Angaben beruhen, und identifiziert werden konnte, dass diese nicht anhand anker- bzw. verteilungsbasierten Verfahren ermittelt wurden.

Eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung ist ebenfalls nicht möglich. Der pU bezieht sich zur Durchführung des Tests auf ein Study Manual, das in den Studienunterlagen allerdings nicht identifiziert werden konnte.

### Studie UX003-CL201

Es wurde eine deskriptive Analyse der Ergebnisse des Endpunkts durchgeführt. Ergebnisse bis Woche 120 lagen nur für 2 Patienten vor. 2 Patienten waren auf Grund von Operationen bzw. Komplikationen während der Operation nicht in der Lage den Test zu allen Zeitpunkten durchzuführen. Es zeigte sich bei einem Patienten eine Verbesserung der Gehstrecke um 105 m im Vergleich zu 285 zu Baseline zu Woche 120. Dieser Patient konnte bei den vorherigen Visiten auf Grund von Operationen nicht teilnehmen. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist wegen der geringen Fallzahl und des einarmigen Studiendesigns hoch verzerrt.

Eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung ist ebenfalls nicht möglich. Der pU bezieht sich zur Durchführung des Tests auf ein Study Manual, das in den Studienunterlagen allerdings nicht identifiziert werden konnte.

### Studie UX003-CL203

Der Endpunkt wurde nicht in der Studie erhoben.



## **Sehschärfe**

### Studie UX003-CL301

Zur Erhebung der Sehschärfe wurde die Snellen-Sehtafel bzw. alternativ, falls der Patient nicht in der Lage war die Snellen-Sehtafel zu verstehen, die Patti-Pics-Sehtafel) angewandt. Es konnten keine Unterschiede zu Baseline im Vergleich zu Woche 24 festgestellt werden.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist allerdings stark eingeschränkt. Gemäß pU waren nur 7 Patienten in der Lage den Test zu beiden Zeitpunkten durchzuführen. Da die Analyse nur mit Patienten durchgeführt werden sollte, die zu Baseline in der Lage waren einen Test durchzuführen, entspricht diese nicht dem ITT-Prinzip. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, wann die Snellen- und wann die Patti-Pics-Sehtafel angewandt wurde. Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten wurde eine Parallelgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Auf eine Darstellung der vorgelegten Ergebnisse anhand der vom pU angegebenen MID wird verzichtet, da diese überwiegend auf klinischen Angaben beruhen, und zudem identifiziert werden konnte, dass diese nicht mittels anker- bzw. verteilungsbasierten Verfahren ermittelt wurden.

Eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung ist ebenfalls nicht möglich. Der pU bezieht sich zur Durchführung des Tests auf ein Study Manual, das in den Studienunterlagen allerdings nicht identifiziert werden konnte. Es bleibt zudem unklar, inwieweit der Test bei MPS-VII-Patienten bzw. Patienten mit ähnlichen kognitiven/physischen Einschränkungen als geeignet angesehen werden kann.

### Studie UX003-CL201

In Studie UX003-CL201 wurden die Ergebnisse zur Sehschärfe für jeden Patienten individuell dargestellt. Es konnte keine Tendenz für einen Unterschied zu den Visiten festgestellt werden. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl und des einarmigen Studiendesigns hoch verzerrt.

Im Dossier wird auf das Kay Picture Test Crowded LogMAR Book verwiesen. Es finden sich hierzu keine Informationen in den Studienunterlagen. Im Studienprotokoll wird auf eine Standard-Sehtafel verwiesen, sofern diese anwendbar ist. Da in den Studienunterlagen keine weiteren Informationen und auch das Study Manual nicht identifiziert werden konnten, ist eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung und der Ergebnisse nicht möglich.

### Studie UX003-CL203

Der Endpunkt wurde nicht in der Studie erhoben.

## **Anthropometrische Parameter**

### Studie UX003-CL301

In Studie UX003-CL301 wurden Stehhöhe und Körpergewicht erhoben und in z-Werte transformiert. Diese Analyse wurde auf männliche Patienten im Alter von  $\leq 18$  und weibliche Patienten im Alter von  $\leq 15$  Jahren beschränkt. Von den 8 Patienten, die diese Kriterien erfüllten, konnte bei 6 Patienten die Stehhöhe gemessen werden, während dies bei 2 Patienten auf Grund physischer und/oder kognitiver Einschränkungen nicht möglich war. Das Körpergewicht konnte bei allen 8 Patienten gemessen werden.



Beim Endpunkt Stehhöhe standen zu Woche 24 Daten von 4 und zu Woche 48 noch von 2 Patienten zur Verfügung. Zu Baseline zeigte sich bereits eine geringere Stehhöhe als im Durchschnitt einer gesunden Bevölkerung. Es konnten im Vergleich zu Baseline keine Änderungen in der Stehhöhe (z-Werte) gezeigt werden. Ähnlich wie bei der Stehhöhe zeigte sich beim Körpergewicht ein im Durchschnitt geringerer Wert als bei einer gesunden Bevölkerung. Bis auf zu Woche 16 zeigte sich zu allen Zeitpunkten ein nicht signifikanter Anstieg des Körpergewichts. Zu Woche 16 konnte ein Anstieg von durchschnittlich 0,2 (z-Wert) (95%-KI: [0,0; 0,4];  $p = 0,030$ ) gezeigt werden.

Die Ergebnisse sind in der Aussagesicherheit stark eingeschränkt. Der Ausschluss der Patienten, die nicht in der Lage waren den Test zu Baseline durchzuführen, entspricht nicht dem ITT Prinzip. 2 Patienten konnten den Test zu Baseline nicht absolvieren, weshalb der Endpunkt im weiteren Studienverlauf nicht mehr erhoben wurde. Es wurden Daten von 8 Patienten zu Baseline gesammelt. Von diesen Patienten waren laut Dossier zu Woche 24 nur 6 Patienten in der Lage den Test durchzuführen. Da keine Imputationen geplant waren, gingen nur die vorhandenen Daten in die Analysen ein. Eine Parallelgruppenanalyse wurde auf Grund der geringen Anzahl an Patienten nicht durchgeführt.

Eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung ist ebenfalls nicht möglich. Der pU bezieht sich zur Durchführung des Tests auf ein Study Manual, das in den Studienunterlagen allerdings nicht identifiziert werden konnte.

#### Studie UX003-CL201

Ähnlich wie in Studie UX003-CL301 wurde die Analyse auf männliche Patienten im Alter von  $\leq 18$  und weibliche Patienten im Alter von  $\leq 15$  Jahren beschränkt, weshalb für 2 von 3 Patienten z-Werte berechnet werden konnten. Allerdings standen nur für einen Patienten Daten für die Verlängerungsstudie mit Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen zur Verfügung. Bei diesem Patienten zeigten sich keine Änderungen während des Studienverlaufs im Vergleich zu Baseline.

Eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung und adäquaten Durchführung in den Studienzentren ist nicht möglich, da zwar im Dossier auf ein Study Manual verwiesen wird, dieses in den Studienunterlagen aber nicht identifiziert werden konnte.

Auf Grund des einarmigen offenen Studiendesigns und der sehr geringen Fallzahl ist die Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt.

#### Studie UX003-CL203

Der Endpunkt Stehhöhe wurde bei allen Patienten erhoben und z-Werte berechnet. Es wurde deskriptiv die Änderung zu Baseline berechnet und es zeigten sich keine Änderungen zu allen Studienvisiten. Die Patienten waren bereits zu Baseline kleiner als gesunde Kinder im gleichen Alter (Mittelwert: -2,2 (SD: 0,5)).

Eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung und adäquaten Durchführung in den Studienzentren ist nicht möglich, da zwar im Dossier auf ein Study Manual verwiesen wird, dieses in den Studienunterlagen aber nicht identifiziert werden konnte.

Auf Grund des einarmigen offenen Studiendesigns und der sehr geringen Fallzahl ist die Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt.

## **BOT-2**

### Studie UX003-CL301

Der BOT-2 ist ein etabliertes Verfahren zur Messung der motorischen Funktion bei Patienten zwischen 4 und 21 Jahren. Der pU hat zur Untersuchung 4 von 8 Subtests in der Studie angewandt: Im Bereich „Feinmotorik“ wurden die Subtests „Feinmotorische Genauigkeit“ sowie „Handgeschicklichkeit“ ausgewählt und im Bereich „Grobmotorik“ die Subtests zu „Gleichgewicht“ und „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“.

Die Tests zur „Feinmotorik“ konnten bei 11 der 12 Patienten zu Baseline durchgeführt werden, während zu Woche 24 nur noch Daten von 9 bzw. 10 Patienten zur Verfügung standen. Die Tests zur „Grobmotorik“ wurden zu Baseline nur von 7 Patienten und zu Woche 24 von 5 Patienten durchgeführt. Es zeigte sich bei der Grobmotorik zu Woche 16 eine statistisch signifikante Verbesserung im Subtest „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ (LS mittlere Änderung zu Baseline: 0,6; 95%-KI: [0,1; 1,1];  $p = 0,013$ ), dieser Effekt setzte sich zu Woche 24 nicht fort (LS-Änderung zu Baseline: 0,2; 95%-KI: [0,0; 0,4],  $p = 0,102$ ). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen zu Baseline bei den beiden Subtests zur Feinmotorik. Auf Grund der geringen Fallzahl ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse stark eingeschränkt. Zudem wurde die statistische Analyse nicht nach ITT-Prinzip durchgeführt, da Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurden, die nicht in der Lage waren die Tests zu Baseline durchzuführen (Feinmotorik:  $n = 12$ ; Grobmotorik:  $n = 7$ ).

Es wurde post hoc eine Analyse zu Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen zu allen Studienvisiten bis Woche 24 für beide Subtests zur Feinmotorik durchgeführt. Gemäß pU wurden hierfür die Daten gepoolt, um die statistische Power zu maximieren. Es zeigte sich nur zu Woche 24 im Subtest „Feinmotorische Genauigkeit“ eine statistisch signifikante Veränderung zuungunsten von Vestronidase alfa (mittlere Änderung zu Baseline: -0,9; 95%-KI: [-1,5; -0,3];  $p$ -Wert = 0,004). Allerdings ist das Ergebnis wegen der geringen Fallzahl und der Tatsache, dass bei einem Teil der Patienten sowohl die intraindividuellen als auch interindividuellen Unterschiede in die Analyse eingehen hoch verzerrt.

Es wurde nur ein Teil der Subtests verwendet, um die Patienten mit einer zu hohen Anzahl an Tests nicht zu überfordern. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, wie die Auswahl der Subtests für die Studie erfolgte. Ein Study Manual konnte ebenfalls nicht identifiziert werden, weshalb die Operationalisierung der Durchführung der Tests nicht abschließend beurteilt werden kann.

Der BOT-2 ist ein etabliertes und validiertes Verfahren zur Messung der motorischen Funktion; allerdings bleibt unklar, inwieweit der BOT-2 bei Patienten mit MPS VII mit kognitiven und/oder physischen Einschränkungen zur Messung der motorischen Funktion geeignet ist. Zudem bleibt unklar, inwieweit die Subtests für die Patientenpopulation MPS VII bzw. für Patienten mit ähnlichen physischen/kognitiven Einschränkungen geeignet waren. Im Gegensatz zur Auswertung des BOT-2 für die Studie UX003-CL201, wurde die Ergebnisdarstellung in der Studie UX003-CL301 nicht eindeutig beschrieben; es werden vermutlich Skalenwerte angegeben. In der Studie UX003-CL201 erfolgte eine zusätzliche Angabe der Altersäquivalente sowie des Gesamtscores.

Die Ergebnisse zur MID werden wegen unklarer Übertragbarkeit der Patientenpopulation nicht dargestellt, da in der zitierten Studie Patienten mit physischen Einschränkungen – wie beispielsweise Blindheit, Taubheit oder Muskelatrophie – ausgeschlossen wurden.

### Studie UX003-CL201

Bei Patient 111-201 konnten auf Grund von kognitiven und/oder physischen Einschränkungen nur bis Woche 72 Daten erhoben werden. Da erst nach dieser Visite die Dosierung auf die zulassungsrelevante Dosierung von 4,0 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen umgestellt wurde, wurde auf eine Darstellung der Daten für diesen Patienten verzichtet.

Die Subtests zur Grobmotorik konnten, ähnlich wie bei Studie UX301-CL301, nur bedingt von den beiden verbleibenden Patienten absolviert werden. Die Ergebnisse der Subtests zur Feinmotorik lassen keine Tendenz zu einer Verschlechterung erkennen; allerdings ist die Aussagekraft der Ergebnisse wegen der geringen Fallzahl, des einarmigen Studiendesigns und der oben genannten Limitation bei der Erhebung des Endpunkts gering.

Während des Studienverlaufs wurden einige Subtests des BOT-2 aus dem Studienprotokoll entfernt. Dies waren: „Feinmotorische Integration“, „Bilaterale Koordination“, „Koordination und Kraft der oberen Extremitäten“. Es bleibt unklar, nach welchen Kriterien die Auswahl der Subtests erfolgte. Dadurch lässt sich keine Beurteilung der Ergebnisse vornehmen. Hinzu kommt die ohnehin bereits eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse auf Grund der geringen Fallzahl und des offenen, einarmigen Studiendesigns.

Ein Study Manual konnte ebenfalls nicht identifiziert werden, weshalb die Operationalisierung der Durchführung der Tests nicht abschließend beurteilt werden kann.

### Studie UX003-CL203

Dieser Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.

## **Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL-Fatigue)**

### Studie UX003-CL301

Für den PedsQL-Fatigue sind Daten für alle Patienten verfügbar. Es bestand die Möglichkeit, dass entweder der Patient selbst oder Eltern/Betreuer/Pfleger den Fragebogen ausfüllten. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, wann und von wie vielen Personen der Fragebogen des Patienten ausgefüllt wurde. Zu beachten ist zudem, dass sich in einer Studie zu pädiatrischen Patienten mit Diabetes Typ I nur geringe Übereinstimmungen zwischen den Angaben von Patienten und Eltern zeigten (ICC: 0,19–0,36).

Im intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich konnte sowohl zum Gesamtscore des PedsQL-Fatigue als auch zu den einzelnen Domänen zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Baseline identifiziert werden. In der Domäne „Kognitive Fatigue“ hingegen zeigte sich zu Woche 8 und 16 eine statistisch signifikante Verbesserung (Woche 16: LS mittlere Änderung zu Baseline: 10,2; 95%-KI: [3,9; 16,4]; p-Wert = 0,0002), Dies konnte zu Woche 24 nicht mehr bestätigt werden. Es bleibt unklar, weshalb nur Ergebnisse von 11 der 12 Patienten dargestellt wurden. Auf Grund der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft der Ergebnisse verzerrt.

Der zusätzliche Post-hoc-Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 unter Poolen aller 12 Patienten mit Vestronidase alfa vs. Placebo (Fallzahl abhängig von der Behandlungswoche) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings ist das Ergebnis auf Grund der geringen Fallzahl und der Tatsache, dass bei einem Teil der Patienten sowohl die intraindividuellen als auch interindividuellen Unterschiede in die Analyse eingehen hoch verzerrt.

Auf eine Darstellung der Ergebnisse anhand der vom pU angegeben MID wird verzichtet, da diese überwiegend auf klinischen Angaben beruhen und keine anker- bzw. verteilungsbasierten Verfahren identifiziert werden konnten.

Eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung ist ebenfalls nicht möglich. Der pU bezieht sich zur Durchführung des Tests auf ein Study Manual, das in den Studienunterlagen allerdings nicht identifiziert werden konnte.

#### Studie UX003-CL201

Der Endpunkt wurde nicht in der Studie erhoben.

#### Studie UX003-CL203

Der Endpunkt wurde nicht in der Studie erhoben.

### **Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)**

#### Studie UX003-CL301

Der Fragebogen wurde bei Kindern < 14 Jahren angewandt, obwohl dieser bei Patienten zwischen 1 und 19 Jahren eingesetzt werden kann. Dadurch standen Daten von nur 6 Patienten zur Verfügung. Der Fragebogen wurde zur Messung der funktionalen Fähigkeit bei Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis entwickelt. Validierungsstudien zum Einsatz bei MPS-Erkrankungen fehlen, weshalb unklar bleibt, inwieweit kognitive/physische Einschränkungen bei der Erhebung des Tests Auswirkungen haben.

Es zeigten sich zu allen Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den intraindividuellen Vergleichen zu Baseline, wobei eine große Standardabweichung beim Einschränkungs-Index, bei Schmerz und bei der globalen Evaluation auf eine starke Heterogenität der Ergebnisse hindeutet. Die Aussagekraft ist auf Grund der geringen Fallzahl stark eingeschränkt.

Responderanalysen konnten nicht identifiziert werden. Parallelgruppenanalysen wurden wegen der geringen Anzahl an Patienten nicht durchgeführt.

Es bleibt unklar, weshalb der Fragebogen nicht auch bei Patienten zwischen 14 und 19 Jahren eingesetzt wurde, zumal die Aussagekraft der Ergebnisse auf Grund der ohnehin bereits geringen Anzahl an Patienten in der Studie eingeschränkt ist.

Eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung ist ebenfalls nicht möglich. Der pU bezieht sich zur Durchführung des Tests auf ein Study Manual, das in den Studienunterlagen allerdings nicht identifiziert werden konnte.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Es können auf Grund mehrerer Limitationen keine abschließenden Aussagen zur Wirksamkeit gemacht werden. In den intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleichen zeigten sich in Studie UX003-CL301 zum Teil statistisch signifikante Effekte zugunsten der Prüfmedikation zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline (Körpergewicht, BOT-2 im Subtest „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“, PedsQL-Fatigue im Domäne „Kognitive Fatigue“), die sich aber im späteren Studienverlauf zu Woche 24 nicht mehr bestätigten. Die Auswertung erfolgte nicht nach dem ITT-Prinzip, da Patienten bereits zu Baseline ausgeschlossen wurden, sofern sie den Test nicht durchführen

konnten. Zudem ist die Aussagekraft der Ergebnisse durch die geringe Fallzahl und den Analysen zu den Visiten im Vergleich zu Baseline gering.

Parallelgruppenanalysen wurden zu Woche 24 a priori für den primären Endpunkt uGAG-DS sowie post hoc für BOT-2 – Feinmotorik und PedsQL-Fatigue durchgeführt. Hierfür wurden die Ergebnisse aller Patienten während der Behandlung mit Vestronidase alfa gepoolt ( $n = 12$ ) und gegen die Ergebnisse der Placebo-Behandlung (Fallzahl abhängig von der Behandlungswoche) verglichen. Infolge der daraus resultierenden „Doppelbewertung“ eines Teils der Patienten kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Es ist fraglich, ob die vom pU angenommene Kovarianzstruktur für diese Korrelationen adäquat ist. Das angewandte statistische Verfahren (GEE-Modell) berücksichtigt zwar fehlende Werte und korrelierte Daten von Messwiederholungen, es ist jedoch fraglich, ob das Modell die korrelierten Daten zwischen den beiden Vergleichsgruppen Vestronidase alfa und Placebo bzw. die unterschiedlichen Expositionszeiten adäquat berücksichtigt.

Es bleibt unklar, inwieweit die Endpunkte in der Patientenpopulation adäquat erhoben wurden. Ein im Dossier erwähntes Study Manual konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Da einige Tests bereits zu Baseline von den Patienten nicht durchgeführt werden konnten, bleibt zusätzlich unklar, inwieweit der Test für die Patientenpopulation geeignet ist. Validierungsstudien zu MPS VII bzw. ähnlichen Erkrankungen konnten nicht identifiziert werden.

Die Studie UX003-CL201 hat 3 Patienten bis zu Woche 120 nachbeobachtet. Da es sich um eine einarmige offene Dosisfindungsstudie mit einer geringen Anzahl an Patienten handelt, kann keine abschließende Beurteilung der Ergebnisse gemacht werden.

In Studie UX003-CL203 wurden Ergebnisse für insgesamt 8 Patienten < 5 Jahren bis zu Woche 96 dargestellt. Auf Grund des offenen einarmigen Studiendesigns ist die Aussagekraft die Ergebnisse eingeschränkt; dies trifft insbesondere für die Ergebnisse ab Woche 36 zu, zu der Daten von weniger als 70 % der eingeschlossenen Patienten vorhanden waren.

Es konnte beim patientenrelevanten Endpunkt Stehhöhe (z-Werte) kein Hinweis auf eine Veränderung zu Baseline beobachtet werden.

### **3.4 Lebensqualität**

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt.

### 3.5 Sicherheit

#### UX003-CL301

Auf Grund von unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen wurden die Häufigkeit von UE und SUE auf Patientenjahre für beide Behandlungsgruppen adjustiert. Diese adjustierten Ergebnisse werden nicht dargestellt, da auf die absoluten Häufigkeiten adjustiert wurde, nicht aber bezogen auf die Patienten. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, inwieweit die dargestellte Analyse die zugrundeliegenden Annahmen (z. B. vergleichbares Risiko über die gesamte Beobachtungszeit) erfüllen. So wurden ebenfalls keine ggf. geeigneteren Methoden wie Ereigniszeitanalysen diskutiert und deren Ergebnisse dargestellt.

Im Beobachtungszeitraum von 48 Wochen trat bei allen Patienten während der Behandlung mit Vestronidase alfa mindestens ein UE, bei 2 Patienten mindestens ein SUE und bei einem Patienten mindestens ein UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf, nicht aber während der Behandlung mit Placebo. Bei dem UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  handelte es sich um eine anaphylaktoide Reaktion (Preferred Term) und beim SUE um eine Schädelhirnverletzung (Systemorganklasse: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen). Kein UE führte zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, Todesfälle traten ebenfalls nicht auf.

Bei UE von besonderem Interesse wurden IAR sowie die Immunogenität von Vestronidase alfa untersucht. Es zeigten sich während der Behandlung mit Vestronidase alfa vermehrt IAR als während der Placebo-Behandlung (Vestronidase alfa vs. Placebo: 66,7 vs. 22,2 %). Unter Placebo-Behandlung trat bei einem Patienten ein UE der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie bei einem Patienten ein UE der Systemorganklasse „Untersuchungen“ auf. Unter Behandlung mit Vestronidase alfa traten häufiger (50,0 %) UE der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie zusätzlich bei 2 Patienten anaphylaktische Reaktionen auf – bei einem Patienten waren diese als SUE klassifiziert. Dabei ist jeweils die unterschiedliche Expositionszeit und Fallzahl unter Vestronidase alfa und Placebo zu beachten.

Ähnlich wie in Studie UX003-CL301 traten in Studie UX003-CL201 bei allen Patienten UE auf, bei 2 von 3 Patienten UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  und SUE. Bei einem Patienten musste die Therapie mit der Studienmedikation unterbrochen werden. Es traten bei keinem Patienten IAR auf.

In Studie UX003-CL203 konnten UE bei 7 von 8 Patienten sowie bei jeweils 2 Patienten (25,0 %) SUE bzw. UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  beobachtet werden. Bei 3 Patienten (37,5 %) traten IAR auf, die aber nicht als SUE oder als UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  klassifiziert wurden.

Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten und der limitierten Beobachtungsdauer ist eine abschließende Beurteilung der Sicherheit nicht möglich. Gemäß EPAR traten keine unvorhergesehenen UE auf.

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Es wurden in allen Studien UE beobachtet. Keines der UE führte zum Studienabbruch oder zum Tod. Gemäß EPAR traten keine unvorhergesehenen UE auf. Eine abschließende Beurteilung der UE ist wegen der geringen Fallzahl und der limitierten Beobachtungsdauer nicht möglich.

## **4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Vestronidase alfa soll von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ VII oder anderen erblichen Stoffwechselstörungen verfügen. Die Gabe von Vestronidase alfa soll durch eine entsprechend geschulte medizinische Fachkraft erfolgen, die in der Lage ist, medizinische Notfälle zu behandeln.

Dieses Arzneimittel wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.



## 5 Zusammenfassung der Bewertung

Vestronidase alfa ist zugelassen für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose Typ VII (MPS VII, Sly-Syndrom). Die Nutzenbewertung von Vestronidase alfa basiert auf der zulassungsbegründenden Studie UX003-CL301 und den supportiven Studien UX003-CL201 und UX003-CL203. Bei der Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Blind-Start-Single-Crossover-Parallelgruppenstudie, bei der 12 Patienten zu gleichen Teilen in 4 Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Eine Behandlungsgruppe erhielt von Anfang an Vestronidase alfa, die anderen Gruppen wechselten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vom Placebo- in den Behandlungs-Arm. Die Behandlungsdauer mit Vestronidase betrug 24 bis 48 Wochen. Es wurden Patienten zwischen 5 und 35 Jahren eingeschlossen. Zusätzlich wurden die Studien UX003-CL201, auf Grund von Langzeitdaten mit ähnlicher Population wie die pivotale Studie, und UX003-CL203, auf Grund des Einschlusses von Patienten unter 5 Jahren, in der Nutzenbewertung dargestellt. Es werden nur die Ergebnisse der Studien UX003-CL301 und UX003-CL201 dargestellt.

Die Ergebnisse der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Vestronidase alfa ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

*Tabelle 48: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Vestronidase alfa der Studie UX003-CL301 zur Darstellung der Änderung von Behandlungswoche 24 zu Baseline*

UX003-CL301	Ergebnis – intraindividueller Vorher-Nacher-Vergleich unter Behandlung mit Vestronidase alfa (N = 12)		Effekt
	Baseline	Woche 24	
<b>6MWT (m)</b>			
n	9 <sup>1)</sup>	6 <sup>1)</sup>	↔
Mittelwert (SD)	259,3 (186,5)	277,2 (181,4)	
Median (min; max)	225,0 19,0; 569,0)	299 (23,0; 520,0)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		20,8 [-12,0; 53,7]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,214	
<b>Sehschärfe – Linkes Auge, nicht korrigiert</b>			
n	7 <sup>1)</sup>	7 <sup>1)</sup>	↔
Mittelwert (SD)	0,4 (0,2)	0,3 (0,2)	
Median (min; max)	0,4 (0,1; 0,7)	0,3 (0,7)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		-0,1 [-0,2; 0,02]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,114	
<b>Sehschärfe – Rechtes Auge, nicht korrigiert</b>			
n	7 <sup>1)</sup>	7 <sup>1)</sup>	↔
Mittelwert (SD)	0,4 (0,1)	0,3 (0,2)	
Median (min; max)	0,4 (0,2; 0,5)	0,2 (0,0; 0,5)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		-0,1 [-0,2; 0,1]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,091	

UX003-CL301	Ergebnis – intraindividuellem Vorher-Nach- Vergleich unter Behandlung mit Vestronidase alfa (N = 12)		Effekt
	Baseline	Woche 24	
<b>Anthropometrischer Parameter – Stehhöhe (z-Werte)</b>			
n	6 <sup>1) 3)</sup>	4 <sup>1) 3)</sup>	↔
Mittelwert (SD)	-3,6 (2,1)	-3,0 (1,9)	
Median (min; max)	-3,3 (-6,7; -0,5)	-3,0 (-5,2; -0,6)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		-0,1 [-0,2; 0,1]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,256	
<b>Anthropometrischer Parameter – Körpergewicht (z-Werte)</b>			
n	8 <sup>3)</sup>	8 <sup>3)</sup>	↔
Mittelwert (SD)	-1,1 (2,7)	-0,9 (2,7)	
Median (min; max)	0,4 (-4,6; 1,8)	0,8 (-4,7; 1,6)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		0,1 [0,0; 0,3]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,134	
<b>BOT-2</b>			
<i>Feinmotorik – Feinmotorische Genauigkeit</i>			
n	11 <sup>1)</sup>	9 <sup>1)</sup>	↔
Mittelwert (SD)	4,1 (2,6)	3,8 (2,1)	
Median (min; max)	4,0 (1,0; 8,0)	4,0 (1; 7)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		-0,2 [-0,7; 0,2]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,353	
<i>Feinmotorik – Handgeschicklichkeit</i>			
n	11 <sup>1)</sup>	10 <sup>1)</sup>	↔
Mittelwert (SD)	3,6 (3,4)	2,8 (1,6)	
Median (min; max)	3,0 (1;13)	3,0 (1;6)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		0,2 [-0,2; 0,6]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,409	
<i>Grobmotorik – Gleichgewicht</i>			
n	7 <sup>1)</sup>	5 <sup>1)</sup>	↔
Mittelwert (SD)	3,0 (2,8)	3,4 (3,4)	
Median (min; max)	1,0 (1,0; 7,0)	2,0 (1,0;9,0)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		0,8 [-0,1; 1,7]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,089	
<i>Grobmotorik – Schnelligkeit und Geschicklichkeit</i>			
n	7 <sup>1)</sup>	5 <sup>1)</sup>	↔
Mittelwert (SD)	2,9 (2,5)	2,6 (2,3)	
Median (min; max)	1,0 (1,0; 7,0)	1,0 (1,0;6,0)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		0,2 [0,0; 0,4]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,102	
<b>PedsQL-Fatigue Gesamtscore</b>			
n	12	12	↔
Mittelwert (SD)	64,5 (15,9)	67,9 (22,7)	
Median (min; max)	67,0 (43,0; 89,0)	68,0 (33,0; 99,0)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		3,4 [-1,8; 8,6]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,195	

UX003-CL301	Ergebnis – intraindividuellem Vorher-Nach- Vergleich unter Behandlung mit Vestronidase alfa (N = 12)		Effekt
	Baseline	Woche 24	
<b>CHAQ</b>			
<i>Einschränkungen – Index</i>			
n	6 <sup>4)</sup>	6 <sup>4)</sup>	
Mittelwert (SD)	2,0 (0,8)	1,9 (1,1)	↔
Median (min; max)	2,3 (0,6; 2,9)	2,2 (0,1; 3,0)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		-0,1 [-0,4; 0,3]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,752	
<i>Beurteilung von Schmerz durch die Eltern</i>			
n	6 <sup>4)</sup>	6 <sup>4)</sup>	
Mittelwert (SD)	22,7 (20,9)	25,8 (28,7)	↔
Median (min; max)	17,5 (1,0; 50,0)	22,5 (0,0; 60,0)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		3,2 [-8,4; 14,7]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,590	
<i>Globale Evaluation durch die Eltern</i>			
n	6 <sup>4)</sup>	6 <sup>4)</sup>	
Mittelwert (SD)	42,5 (33,7)	47,5 (28,9)	↔
Median (min; max)	42,5 (0,0; 100,0)	45,0 (0,0; 8,0)	
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]		5,0 [-5,5; 15,5]	
p-Wert <sup>2)</sup>		0,351	

<sup>1)</sup> Auf Grund von kognitiven/physischen Einschränkungen waren nicht alle Patienten in der Lage den Test zu Baseline und zu den Visiten durchzuführen.

<sup>2)</sup> Die statistische Analyse zum Vergleich der Änderung zu Baseline bis Woche 24 wurde anhand eines GEE-Modells analysiert, mit Baseline-Wert und Visite als kategoriale Variable. Die Kovarianzstruktur war als austauschbar definiert.

<sup>3)</sup> Es wurde der Endpunkt bei männlichen Patienten ≤ 18 Jahren und weiblichen Patienten ≤ 15 Jahren zum Zeitpunkt des Studieneintritts erhoben.

<sup>4)</sup> Der CHAQ wurde bei Patienten < 6 Jahren angewandt. Die Eltern haben für die Patienten den Fragebogen beantwortet.

Abkürzungen: 6MWT: Sechs-Minuten-Gehstreckentest; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; GEE: Generalized Estimating Equation; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus der angulären Sehschärfe; LS: Least Square; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; SD: Standardabweichung.

**Tabelle 49: Gruppenvergleich zur Veränderung zu Baseline zwischen Placebo und Vestronidase alfa über den gesamten Studienverlauf zu Woche 16 und Woche 24 (Studie UX003-CL301; ITT-Population; N = 12)**

<b>UX003-CL301</b>	<b>Placebo</b>	<b>Vestronidase alfa</b>	<b>Effekt</b>
<b>BOT-2 – Feinmotorik: Feinmotorische Genauigkeit</b>			
<i>Baseline</i> n LS-Mittelwert (SE)	k.A. <sup>1)</sup>	k.A. <sup>1)</sup>	
<i>Woche 16</i> n LS-Mittelwert (SE)	5 0,3 (0,3)	11 0,0 (0,2)	↔
LS-Änderung zu Placebo, Mittelwert [95%-KI] <sup>2) 3)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	-0,3 [1,2; 0,5] 0,463		
<i>Woche 24</i> n LS-Mittelwert (SE)	3 0,7 (0,2)	9 -0,2 (0,3)	↓
LS-Änderung zu Placebo, Mittelwert [95%-KI] <sup>2) 3)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	-0,9 [-1,5; -0,3] 0,004		
<b>BOT-2 – Feinmotorik: Handgeschicklichkeit</b>			
<i>Baseline</i> n LS-Mittelwert (SE)	k.A. <sup>1)</sup>	k.A. <sup>1)</sup>	
<i>Woche 16</i> n LS-Mittelwert (SE)	5 0,0 (0,2)	1 1 -0,2 (0,2)	↔
LS-Änderung zu Placebo, Mittelwert [95%-KI] <sup>2) 3)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	-0,2 (-0,7; 0,3) 0,483		
<i>Woche 24</i> n LS-Mittelwert (SE)	3 0,3 (0,4)	10 -0,1 (0,2)	↔
LS-Änderung zu Placebo, Mittelwert [95%-KI] <sup>2) 3)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	-0,1 (-1,0; 0,8) 0,810		
<b>Gesamtscore des PedsQL-Fatigue</b>			
<i>Baseline</i> n LS-Mittelwert (SE)	k.A. <sup>1)</sup>	12 64,5 (15,9)	
<i>Woche 16</i> n LS-Mittelwert (SE)	6 4,3 (4,8)	12 5,3 (3,0)	↔
LS-Änderung zu Placebo, Mittelwert [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	1,0 (-12,4; 14,3) 0,887		
<i>Woche 24</i> n LS-Mittelwert (SE)	3 2,5 (5,5)	12 3,6 (3,1)	↔
LS-Änderung zu Placebo, Mittelwert [95%-KI] <sup>2)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	1,2 (-12,4; 14,7) 0,865		

- <sup>1)</sup> Es konnten keine Angaben zu den Baseline-Werten identifiziert werden.
- <sup>2)</sup> Laut Dossier wurde die post hoc durchgeführte statistische Analyse anhand eines GEE-Modells mit Wert in Woche 0 als Kovariable; Behandlung, Studienwoche und Behandlung x Studienwoche als fixe Komponenten über den gesamten Studienverlauf bis Woche 24 durchgeführt.
- <sup>3)</sup> Es konnten keine Angaben identifiziert werden, warum für den Endpunkt nicht für alle Patienten Daten erhoben werden konnten.

Abkürzungen: BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; GEE: Generalized Estimating Equation; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; SE: Standardfehler.

*Tabelle 50: Zusammenfassende Darstellung zur Sicherheit zu den Behandlungsgruppen Vestronidase alfa und Placebo der Studie UX003-CL301 zu Woche 48 (ITT-Population; N = 12)*

<b>UX003-CL301</b>	<b>Placebo (N = 9) n (%)</b>	<b>Vestronidase alfa (N = 12) n (%)</b>	<b>Effekt</b>
<b>Sicherheit<sup>1)</sup></b>			
UE	9 (100,0)	12 (100,0)	n.b.
UE CTCAE-Grad $\geq$ 3	0 (0,0)	1 (8,3)	n.b.
SUE	0 (0,0)	2 (16,7)	n.b.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.
<b>UE von besonderem Interesse<sup>1)</sup></b>			
Insgesamt	2 (22,2)	8 (66,7)	n.b.
Schwerwiegende IAR	0 (0,0)	1 (8,3)	n.b.
IAR CTCAE-Grad $\geq$ 3	0 (0,0)	1 (8,3)	n.b.
Schwerwiegende IAR	0 (0,0)	1 (8,3)	n.b.
Antikörper gegen rhGUS	0 (0,0)	7 (58,3)	n.b.
Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS	0 (0,0)	6 (50,0)	n.b.

<sup>1)</sup> Es wurden für die 12 eingeschlossenen Patienten der Studie UX003-CL301 die Sicherheitsendpunkte jeweils für die Behandlungsphase mit Vestronidase alfa und Placebo für den gesamten Studienverlauf dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion/en; ITT: Intention-to-Treat; n.b.: nicht bestimmbar; rhGUS: humane  $\beta$ -Glucuronidase; (S)UE: (schwerwiegendes/) unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 51: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Vestronidase alfa der Studie UX003-CL203 (nicht-vergleichende einarmige Studie)

UX003-CL203	Ergebnis – Vergleich zu Baseline unter Behandlung mit Vestronidase alfa (N = 8)	
<b>Anthropometrische Parameter – Stehhöhe (z-Werte)</b>		
	<b>Baseline</b>	<b>Woche 24</b>
n	7	7
Mittelwert (SD)	-2,2 (0,5)	-2,0 (0,4)
Median (min; max)	-2,4 (-3,0; -1,7)	-2,1 (-2,3; -1,3)
Veränderung zu Baseline (SD) <sup>3)</sup>		0,2 (0,4)
<b>Sicherheit</b>		
UE	-	7 (87,5)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	-	2 (25,0)
SUE	-	2 (25,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	-	0 (0,0)
<b>UE von besonderem Interesse</b>		
Schwerwiegende IAR	-	0 (0,0)
IAR CTCAE-Grad ≥ 3	-	0 (0,0)
Schwerwiegende IAR	-	0 (0,0)
Antikörper gegen rhGUS	-	6 (75,0)
Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS	-	2 (25,0)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion/en; rhGUS: humane  $\beta$ -Glucuronidase; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegendes/) unerwünschte/s Ereignis/se.

## Referenzen

1. **American Thoracic Society, European Respiratory Society.** ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):518-624.
2. **Batson AK, Ahmed A, Yund B, Whitley CB, Shapiro EG.** The MPS health assessment questionnaire: preliminary normative and validity data. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014;111(2):S63.
3. **Bayley N.** Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition; Technical Manual. NCS Pearson; 2006.
4. **Bruininks R, Bruininks B.** Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, 2nd edition; manual. Minneapolis: Pearson; 2005.
5. **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. *J Rheumatol* 2005;32(1):150-161.
6. **Deitz JC, Kartin D, Kopp K.** Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). *Phys Occup Ther Pediatr* 2007;27(4):87-102.
7. **Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM.** The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1768-1774.
8. **Dhanani S, Quenneville J, Perron M, Abdoell M, Feldman BM.** Minimal difference in pain associated with change in quality of life in children with rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2002;47(5):501-505.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Vestronidase alfa (Mepsevii): European public assessment report; EMEA/H/C/004438/0000 [online]. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 29.10.2018]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mepsevii-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mepsevii-epar-public-assessment-report_en.pdf).
10. **Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I.** New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982;94(1):91-96.
11. **Fotheringham I, Meakin G, Puneekar YS, Riley JH, Cockle SM, Singh SJ.** Comparison of laboratory- and field-based exercise tests for COPD: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:625-643.
12. **Fries JF, Cella D, Rose M, Krishnan E, Bruce B.** Progress in assessing physical function in arthritis: PROMIS short forms and computerized adaptive testing. *J Rheumatol* 2009;36(9):2061-2066.
13. **Geiger R, Strasak A, Tremel B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al.** Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150(4):395-399, 399.e391-392.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Elosulfase alfa, vom 1. September 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-540/Nutzenbewertung\\_G-BA.PDF](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-540/Nutzenbewertung_G-BA.PDF).



15. **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. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;21(2):87-93.
16. **Goemans N, Klingels K, Van den Hauwe M, Van Orshoven A, Vanpraet S, Feys H, et al.** Test-retest reliability and developmental evolution of the 6-min walk test in Caucasian boys aged 5-12 years. *Neuromuscul Disord* 2013;23(1):19-24.
17. **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):533-539.
18. **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):e681-689.
19. **Holland AE, Hill CJ, Dowman L, Glaspole I, Goh N, Lee AL, et al.** Short- and Long-Term Reliability of the 6-Minute Walk Test in People With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Care* 2018;63(8):994-1001.
20. **Keats MR, Culos-Reed SN.** A community-based physical activity program for adolescents with cancer (project TREK): program feasibility and preliminary findings. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(4):272-280.
21. **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):128-134.
22. **Knak KL, Andersen LK, Witting N, Vissing J.** Reliability of the 2- and 6-minute walk tests in neuromuscular diseases. *J Rehabil Med* 2017;49(4):362-366.
23. **Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al.** CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000(314):1-27.
24. **Lam C, Young N, Marwaha J, McLimont M, Feldman BM.** Revised versions of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) are more sensitive and suffer less from a ceiling effect. *Arthritis Rheum* 2004;51(6):881-889.
25. **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. *Obes Facts* 2018;11(1):25-36.
26. **Maska L, Anderson J, Michaud K.** Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11:S4-13.

27. **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):119-127.
28. **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):403-418.
29. **Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T.** International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):165-174.
30. **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.
31. **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). *Genet Med* 2006;8(8):465-473.
32. **Nathan SD, du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al.** Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015;109(7):914-922.
33. **Orphanet Enzyklopädie.** Mukopolysaccharidose Typ 7 [online]. Paris (FRA): Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM); 2007. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=de&Expert=584](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=de&Expert=584).
34. **Pin TW, Choi HL.** Reliability, validity, and norms of the 2-min walk test in children with and without neuromuscular disorders aged 6-12. *Disabil Rehabil* 2018;40(11):1266-1272.
35. **PROQOLID.** Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley III) [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 2018. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/bayley-scales-of-infant-and-toddler-development-third-edition>.
36. **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.
37. **Reeves BC, Wood JM, Hill AR.** Reliability of high- and low-contrast letter charts. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993;13(1):17-26.
38. **Scalzitti DA, Harwood KJ, Maring JR, Leach SJ, Ruckert EA, Costello E.** Validation of the 2-Minute Walk Test with the 6-Minute Walk Test and Other Functional Measures in Persons with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2018;20(4):158-163.
39. **Shamir RR, Friedman Y, Joskowicz L, Mimouni M, Blumenthal EZ.** Comparison of Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts using a computer simulation. *Int J Ophthalmol* 2016;9(1):119-123.
40. **Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP.** Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(12):1761-1769.

41. **Singman EL, Matta NS, Tian J, Silbert DI.** Comparing Visual Acuity Measured by Lea Symbols and Patti Pics. *Am Orthopt J* 2015;65:94-98.
42. **Skrinar AM, Cox GF.** Rationale and Development of a Functional Disability: Outcomes Measure for MPS I. Cambridge: Genzyme Corporation; 2002.
43. **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. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1329-1345.
44. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Mepsevii (Vestronidase alfa): application number 761047Orig1s000: clinical review(s) [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2017. [Zugriff: 29.10.2018]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761047Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761047Orig1s000MedR.pdf).
45. **Ultragenyx Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vestronidase alfa (Mepsevii); Modul 4 A: Behandlung nicht-neurologischer Krankheitszeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom): Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2018.
46. **Ultragenyx Pharmaceutical.** 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) [unveröffentlicht]. 2017.
47. **Ultragenyx Pharmaceutical.** 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 (study UX003-CL201): clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
48. **Ultragenyx Pharmaceutical.** 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 (study UX003-CL201): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.
49. **Ultragenyx Pharmaceutical.** 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 (study UX003-CL201): study protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 2014.
50. **Ultragenyx Pharmaceutical.** An open-label study of UX003 rhGUS enzyme replacement therapy in MPS 7 patients less than 5 years old (study UX003-CL203): EU MAA efficacy update [unveröffentlicht]. 2017.
51. **Ultragenyx Pharmaceutical.** An open-label study of UX003 rhGUS enzyme replacement therapy in MPS 7 patients less than 5 years old (study UX003-CL203): EU MAA safety update [unveröffentlicht]. 2017.
52. **Ultragenyx Pharmaceutical.** An open-label study of UX003 rhGUS enzyme replacement therapy in MPS 7 patients less than 5 years old (study UX003-CL203): interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
53. **Ultragenyx Pharmaceutical.** An open-label study of UX003 rhGUS enzyme replacement therapy in MPS 7 patients less than 5 years old (study UX003-CL203): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2015.

54. **Ultragenyx Pharmaceutical.** An open-label study of UX003 rhGUS enzyme replacement therapy in MPS 7 patients less than 5 years old (study UX003-CL203): study protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 2016.
55. **Ultragenyx Pharmaceutical.** 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 (study UX003-CL301): clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
56. **Ultragenyx Pharmaceutical.** 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 (study UX003-CL301): statistical analysis plans [unveröffentlicht]. 2016.
57. **Ultragenyx Pharmaceutical.** 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 (study UX003-CL301): study protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 2016.
58. **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):2090-2106.
59. **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):321-328.
60. **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):581-588.
61. **Wuang 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):847-855.
62. **Zielonka M, Garbade SF, Kolker S, Hoffmann GF, Ries M.** Corrigendum: Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis. *Genet Med* 2018;20(4):474.
63. **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;19(9):983-988.