

## Langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Enzymersatztherapien bei Mukopolysaccharidose Typ I, II und IVA sowie Morbus Pompe

### **Hintergrund:**

Mukopolysaccharidose Typ I, II und IVA sowie Morbus Pompe gehören zu den lysosomalen Speicherkrankheiten. Dabei handelt es sich um seltene genetische Erkrankungen, die durch einen Mangel bestimmter Enzyme entstehen. Dadurch können bestimmte Stoffe nicht richtig abgebaut werden, sammeln sich in den Organen an und schädigen diese. Der Verlauf der Krankheit kann stark davon abhängen, in welchem Alter die ersten Symptome auftreten. Wenn die Erkrankung erst später beginnt, verläuft sie meist milder und schreitet langsamer voran. Formen, die bereits im Säuglings- oder Kindesalter beginnen, sind dagegen oft schwerwiegend, entwickeln sich rasch und gehen mit einer ausgeprägten Organbeteiligung sowie einer verkürzten Lebenserwartung einher. Trotz der unterschiedlichen Enzymdefekte und Krankheitsbilder sind alle diese Erkrankungen durch ihren chronisch fortschreitenden Verlauf belastend und machen eine langfristige, spezialisierte medizinische Versorgung notwendig.

### **Status Quo der Behandlung in Österreich:**

Die Enzymersatztherapie (ERT) ist derzeit die Standardbehandlung bei den genannten lysosomalen Speicherkrankheiten. Dabei wird das fehlende oder nicht ausreichend vorhandene Enzym im Labor mittels gentechnischer Verfahren hergestellt und den Patient:innen intravenös verabreicht. Für die einzelnen Erkrankungen stehen unterschiedliche zugelassene ERT-Produkte zur Verfügung, die sich hinsichtlich des Wirkstoffs, der Dosierung und des Anwendungsintervalls unterscheiden, jedoch ein gemeinsames Ziel verfolgen: Die Symptome zu lindern, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und die Lebensqualität zu verbessern. Eine Heilung ist durch eine ERT jedoch nicht möglich. Die ERT ist in der Regel eine lebenslange Therapie und wird meist im Abstand von ein bis zwei Wochen intravenös im Krankenhaus verabreicht. Bei manchen Patient:innen wird die ERT auch zu Hause als sog. Heiminfusionstherapie durchgeführt. Obwohl die ERT den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann, gibt es auch relevante Einschränkungen: Bereits entstandene Organschäden können nicht rückgängig gemacht werden, die Therapie ist zeit- und ressourcenintensiv, es besteht das Risiko von Immunreaktionen und sie wirkt kaum auf ZNS-Schädigungen, da sie nicht ins Gehirn gelangt. Zudem sind Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt.

**Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit des AIHTA war es, die Evidenz zur Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von ausgewählten Enzymersatztherapien für MPS Typ I, II und IVA sowie für Morbus Pompe zu untersuchen. Folgende ERTs wurden inkludiert:**

- **Laronidase (Aldurazyme®)** zur Behandlung von MPS I.
- **Idursulfase (Elaprase®)** zur Behandlung von MPS II (Hunter-Syndrom).
- **Elosulfase alfa (Vimizim®)** zur Behandlung von MPS IVA (Morquio-A-Syndrom).
- **Alglucosidase alfa (Myozyme®)** und **Avalglucosidase alfa (Nexviadyme®)** zur Behandlung von Morbus Pompe in beiden klinischen Verlaufsformen, wie die bereits im Säuglingsalter manifestierende infantile Form (Infantile-onset Pompe disease, IOPD) sowie die später auftretenden Form im Kindes-, Jugend- oder Erwachsenenalter (Late-onset Pompe disease, LOPD).

### **Methodisches Vorgehen:**

Die Literaturrecherche erfolgte zweistufig. Zunächst wurde nach systematischen Übersichtsarbeiten gesucht, deren Qualität (Risk of Bias, RoB) mithilfe des ROBIS-Tools bewertet wurde. Systematische Übersichtsarbeiten zu Alglucosidase alfa (IOPD, LOPD), Laronidase (MPS I) und Idursulfase (MPS II) wurden als qualitativ ausreichend eingestuft. Im zweiten Schritt wurde für diese Wirkstoffe die Literatursuche in den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten aktualisiert. Für Avalglucosidase alfa (IOPD, LOPD) und Elosulfase alfa (MPS IVA) wurden keine geeigneten systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert. Für diese Wirkstoffe erfolgte eine vollständige systematische Literatursuche in vier Datenbanken. Zwei unabhängige Reviewer:innen führten die Studienauswahl, Datenextraktion und Qualitätsbewertung durch. Die Bewertung der Qualität der wissenschaftlichen Evidenz (Vertrauenswürdigkeit) wurde nach der GRADE-Methodik beurteilt. Eingeschlossen wurden ausschließlich prospektive Studien. Das Risiko für Verzerrungen (RoB) in prospektiven kontrollierten Beobachtungsstudien wurde mithilfe von ROBINS-I bewertet.

Für die Bewertung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit der ERT wurden mit Unterstützung eines Expert:innenpanels zentrale klinische Endpunkte festgelegt. Als besonders wichtig galten dabei Sicherheit, Lebensqualität und Überleben sowie – sofern relevant – die kognitive Entwicklung. Zusätzlich wurden je nach Krankheitsbild weitere patient:innenrelevante Endpunkte berücksichtigt, etwa die Beurteilung der Herzfunktion und kardialer Parameter (z. B. linksventrikuläre Masse oder Pumpfunktion), die motorische Entwicklung (z. B. grobmotorische Fähigkeiten oder 6-Minuten-Gehtest) und die Atemfunktion (z. B. Beatmungsbedarf, Lungenvolumina, Schlafapnoe oder Engstellen der Atemwege). Für die Sicherheit wurden vor allem Sterblichkeit, Infusionsreaktionen während oder kurz nach der Gabe sowie schwere Nebenwirkungen während der Therapie einschließlich Angaben zu Therapieabbrüchen bewertet.

Im Rahmen der Literatursuche wurden Studien aus den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie durch ergänzende Recherchen anhand vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Insgesamt wurden acht Studien zu Alglucosidase alfa bei IOPD und 17 Studien bei LOPD, drei zu Avalglucosidase alfa (eine für IOPD, zwei für LOPD), vier zu Laronidase (MPS I), 11 zu Idursulfase (MPS II) sowie vier zu Elosulfase alfa (MPS IVA) eingeschlossen. Alle Publikationen berichten prospektive Studien (entweder nicht-randomisiertes kontrolliertes oder einarmiges Design). Es wurden keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu Langzeitdaten gefunden.

### **Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit:**

Grundsätzlich ist die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) bei seltenen Erkrankungen stark eingeschränkt. Zusätzlich erschwert die individuell sehr unterschiedliche Krankheitsprogression die Interpretation der Ergebnisse und die Ableitung verlässlicher Langzeiteffekte. Aufgrund der meist kleinen, unkontrollierten Studien, der heterogenen Studiendesigns und weiterer methodischer Einschränkungen ist die Vertrauenswürdigkeit in die verfügbare Evidenz insgesamt sehr gering. Eine zuverlässige und abschließende Bewertung der langfristigen Wirksamkeit – einschließlich möglicher Effekte auf Überleben, Atemfunktion und Lebensqualität – ist daher derzeit nicht abschließend möglich und auch in naher Zukunft nicht absehbar.

### **Wirksamkeit:**

**Laronidase:** Die Evidenz zur ERT mit Laronidase bei MPS I beruht auf wenigen, meist kleinen Studien und ist insgesamt sehr begrenzt und von niedriger Qualität. Es zeigen sich keine verlässlichen Verbesserungen der Gehfähigkeit. Es bestehen jedoch Hinweise auf leichte Verbesserungen der Schulterbeweglichkeit sowie begrenzte und uneinheitliche Effekte auf die Atemfunktion, insbesondere bei Schlafapnoe. Verbesserungen der Lebensqualität wurden in einzelnen Studien nach mehreren Jahren beobachtet, basieren jedoch auf sehr kleinen Patient:innenzahlen.

Belastbare Langzeitdaten zum Überleben fehlen. Insgesamt ist die Aussagekraft der Daten sehr gering. Ein früher Therapiebeginn und milder Krankheitsformen sind mit besseren Ergebnissen verbunden, die Übertragbarkeit auf schwere Verlaufsformen ist jedoch stark eingeschränkt.

**Idursulfase:** Die verfügbare Evidenz zur ERT mit Idursulfase bei MPS II aus zwei großen einarmigen Studien weist auf einen Überlebensvorteil, vor allem bei Patient:innen mit milder Verlaufsform, ohne dass das Nervensystem betroffen ist, hin. Für die Motorik werden kurzfristige bis mittelfristige Verbesserungen der Gehfähigkeit beobachtet, während Effekte auf Gelenkbeweglichkeit, Atemfunktion und Lebensqualität uneinheitlich und phänotypabhängig sind. Insgesamt ist die Aussagekraft der Evidenz trotz positiver Signale begrenzt. Ein früher Therapiebeginn ist insbesondere bei Patient:innen mit einer milden Form der MPS II sinnvoll, während bei schweren Verläufen, bei denen das Nervensystem betroffen ist, keine Wirksamkeit auf die geistige (kognitive) Entwicklung belegt ist.

**Elosulfase alfa:** Die Evidenz zur ERT mit Elosulfase alfa bei MPS IVA zeigt kurzfristige Verbesserungen der Gehfähigkeit, insbesondere im 6-Minuten-Gehtest, die in einer kontrollierten Studie mit größerer Patient:innenzahl belegt wurden. Langfristige Daten aus kleinen Kohorten deuten eher auf eine Stabilisierung als auf anhaltende weitere Verbesserungen hin, ihre Aussagekraft ist jedoch begrenzt. Auch bei der Lebensqualität wurden vor allem kurzfristige Verbesserungen in Mobilität und Selbstversorgung beobachtet, während aussagekräftige Langzeitdaten fehlen. Insgesamt spricht die Evidenz für einen kurzfristigen Nutzen auf Motorik und funktionelle Lebensqualität, während verlässliche Aussagen zu langfristiger Wirksamkeit, Herzfunktion und Überleben derzeit nicht möglich sind. Ein früher Therapiebeginn wird empfohlen, da der Effekt auf bestehende Skelett- und Herzveränderungen begrenzt ist.

**Alglucosidase alfa und Avalglucosidase alfa bei IOPD (infantile Pompe-Krankheit im Säuglingsalter):** Die verfügbaren Langzeitdaten zur ERT bei IOPD zeigen für Alglucosidase alfa einen Vorteil beim Überleben und beim beatmungsfreien Überleben, insbesondere bei sehr frühem Therapiebeginn, z. B. nach Identifikation im Rahmen eines Neugeborenen screenings. Auch die Herzfunktion, vor allem die linksventrikuläre Masse, verbessert sich nachweislich, während andere kardiologische Effekte weniger gut belegt sind. Die Evidenz zu Motorik, Atemunterstützung, Kognition und Lebensqualität ist uneinheitlich und beruht meist auf kleinen, einarmigen Studien. Aus den Daten abgeleitete mögliche Vorteile durch höhere Dosierungen oder sehr frühe Behandlung sind als unsicher zu bewerten. Für Avalglucosidase alfa liegen bislang nur begrenzte Daten aus einer kleinen Studie vor. Insgesamt ist der gesicherte Nutzen der ERT vor allem auf Überleben und Herzbeteiligung beschränkt.

**Alglucosidase alfa und Avalglucosidase alfa bei LOPD (späte Form der Pompe-Krankheit im Jugend- oder Erwachsenenalter):** Die Evidenz zur ERT bei LOPD zeigt, dass Alglucosidase alfa in den ersten Behandlungsjahren die Gehfähigkeit verbessern kann, während sich die Motorik langfristig meist stabilisiert oder wieder leicht verschlechtert. Für die Atemfunktion ergeben sich kurzfristig überwiegend stabile Befunde, langfristig wurden jedoch Rückgänge beobachtet. Valide Aussagen zu Überleben und Beatmungsbedarf sind aufgrund sehr begrenzter Daten nicht möglich. Die Effekte auf die Lebensqualität sind heterogen, mit eher stabilen als klar verbesserten Ergebnissen, wobei ein früher Therapiebeginn möglicherweise mit günstigeren Verläufen verbunden ist. Avalglucosidase alfa zeigt ein ähnliches Bild mit kurzfristigen motorischen Verbesserungen, jedoch fehlen auch hier robuste Langzeitdaten, sodass eine frühe Verbesserung der Motorik der einzige konsistent belegte Nutzen ist.

### **Sicherheit:**

Über alle betrachteten lysosomalen Speicherkrankheiten hinweg, werden Enzymersatztherapien (ERT) im Allgemeinen gut vertragen. Die meisten Nebenwirkungen sind mild bis moderat, wie Infusionsreaktionen mit Hautausschlag, Fieber, vorübergehende Atembeschwerden oder Kopfschmerzen. Schwerwiegende therapiebezogene Ereignisse sind selten. Sie traten etwas häufiger

bei MPS II und MPS IVA auf, lassen sich aber meist gut kontrollieren. Die in Langzeitstudien berichtete Mortalität konnte nicht der Behandlung zugeschrieben werden. Die Abbruchraten lagen unter 10 Prozent. Insgesamt spricht die Evidenz für ein akzeptables und handhabbares Sicherheitsprofil, wobei belastbare Langzeitdaten, eine standardisierte Erfassung und kontrollierte Studien insbesondere für seltene Subtypen weiterhin fehlen.

### **Heiminfusion von ERT:**

Die Ergebnisse der Literaturrecherche deuten darauf hin, dass die Verabreichung von ERT im Krankenhaus für Patient:innen und Familien mit erheblichem Aufwand verbunden sein kann: Jede Behandlung dauert mehrere Stunden, erfordert eine Beobachtungszeit von mindestens zwei Stunden und ist häufig mit Reisekosten sowie Ausfallzeiten in der Schule oder am Arbeitsplatz verbunden. Einige Studien zeigen, dass Heiminfusionen eine mögliche Alternative darstellen, die die Lebensqualität verbessern und die Belastung für Familien verringern können. Daten aus den Niederlanden zu Patient:innen mit Morbus Pompe demonstrieren, dass dort bereits ein großer Teil der ERT als Heiminfusionstherapie durchgeführt wird, wobei das Auftreten von Infusionsreaktionen im Heimsetting tendenziell seltener erscheint als im Krankenhaus. Die meisten Reaktionen verliefen mild und auch gut handhabbar. Langzeitdaten zu Heiminfusionen sind jedoch begrenzt. Für Elosulfase alfa liegt eine prospektive Studie über 3,7 Jahre vor, die Hinweise auf Sicherheit und Wirksamkeit im Heimsetting liefert. Für andere ERTs fehlen kontrollierte Langzeitdaten, sodass hier weitere Untersuchungen notwendig sind. In der vorhandenen Literatur zeigt sich, dass eine mögliche Umsetzung von Heiminfusionen eine sorgfältige Auswahl der Patient:innen, strukturierte Überwachungsprotokolle sowie klare Kriterien für Beginn, Wechsel oder Abbruch der Therapie erfordert, um die Sicherheit und Wirksamkeit auch außerhalb spezialisierter Zentren bestmöglich unterstützen zu können.

### **Limitationen:**

Die Evidenzbasis ist insgesamt durch erhebliche Limitationen gekennzeichnet.

- Es handelt sich um seltene und sehr unterschiedliche Erkrankungen mit verschiedenen Verlaufsformen und Schweregraden.
- Die Ausprägung unterscheidet sich je nach Alter bei Krankheitsbeginn deutlich (z. B. frühe vs. spätere Manifestation).
- In Studien werden oft unterschiedliche Patient:innengruppen (milde und schwere Formen) gemeinsam untersucht, was die Vergleichbarkeit erschwert.
- Die meisten Studien sind klein und häufig nicht kontrolliert (keine Vergleichsgruppe). Große randomisierte Studien sind bei seltenen Erkrankungen schwer durchführbar (ethische, organisatorische und finanzielle Gründe). Stattdessen werden oft historische oder externe Vergleichsgruppen genutzt, die nur eingeschränkt vergleichbar sind.
- Es gibt eine große Vielfalt an erhobenen Endpunkten, die zwischen den Studien stark variieren.
- Standardisierte Endpunkte fehlen häufig, u.a. auch bei Lebensqualitätsmaßen.
- Für zentrale klinische Endpunkte existieren meist keine validierten minimal klinisch relevanten Unterschiede (minimal clinical important differences, MCIDs).

Insgesamt führt dies zu erhöhter Unsicherheit bei der Bewertung der klinischen Wirksamkeit und erschwert die Interpretation der Evidenz für gesundheitspolitische Entscheidungen.

### **Handlungsempfehlungen:**

Die derzeit verfügbare Evidenz deutet darauf hin, dass ERTs im Allgemeinen gut vertragen werden, die Langzeitwirksamkeit vor allem bei schweren Verlaufsformen aber aufgrund der

limitierten Datenlage nicht abschließend beurteilt werden kann. Um eine sichere und wirksame Anwendung für Patient:innen gewährleisten zu können, **erfordert der Einsatz von ERTs auf der klinischen Ebene** jedenfalls

- eine sorgfältige Indikationsstellung,
- eine strukturierte Überwachung (Monitoring) und Dokumentation mit einer Erhebung von standardisierten Endpunkten,
- klare Leitlinien für die Behandlung der Erkrankungen mit ERT (u.a. auch für die Durchführung als Heiminfusionstherapie) sowie
- definierte Kriterien für die Fortführung oder den Abbruch der Therapie.

**Auf der Systemebene wird empfohlen**, die genannten Punkte unter Einbindung klinischer Expert:innen zu definieren und die Finanzierung der Therapie zukünftig an die so festgelegten Anwendungs- und Qualitätskriterien zu knüpfen.

Ziel ist eine **qualitätsgesicherte, patient:innenorientierte und evidenzbasierte Versorgung**, die sowohl den medizinischen Nutzen als auch die verantwortungsvolle Verwendung öffentlicher Ressourcen gewährleistet.

#### **Referenz:**

Pantović A, Malíková E, Erdos J, Geiger-Gritsch S. Long-Term Effectiveness and Safety of Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses Type I, II, IVA and Pompe Disease: Systematic Review. AIHTA Decision Support Documents No. 169; 2025. Vienna: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.