

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Velmanase alfa**

Vom 20. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Oktober 2018 (BAnz AT 04.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Velmanase alfa wie folgt ergänzt:**

## **Velmanase alfa**

Beschluss vom: 20. Dezember 2018  
In Kraft getreten am: 20. Dezember 2018  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. März 2018):**

Enzymersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Velmanase 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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (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. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Velmanase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung derzeit als nicht quantifizierbar ein.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

#### **Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05**

	Velmanase alfa			Placebo			Velmanase alfa vs. Placebo	
<b>Mortalität</b>								
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert
	15	0		10	0		-	-
<b>Morbidität</b>								
Morbidität	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung von Ausgangswert zu Woche 52 <sup>1</sup> [95%-KI]	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung von Ausgangswert zu Woche 52 <sup>1</sup> [95%-KI]	Unterschied der absoluten Änderung <sup>1</sup> [95%-KI]	p-Wert
Serum-Oligosaccharid-Konzentration, ( $\mu\text{mol/l}$ )	15	6,8 (1,2)	-5,11 [-5,66; -4,56]	10	6,6 (1,9)	-1,61 [-2,28; -0,94]	-3,50 [-4,37; -2,62]	<0,001
3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT), (Treppen/min)	15	52,9 (11,2)	0,46 [-3,58; 4,50]	10	55,5 (16,0)	-2,16 (5,5)	2,62 [-3,81; 9,05]	0,406
FVC (L)	15	2,52 (1,12)	0,40 [0,16; 0,64]	10	3,27 (0,87)	0,13 [-0,19; 0,45]	0,27 [-0,4; 0,68]	0,202
FEV1 (L)	15	80,25 (19,60)	0,29 [0,13; 0,46]	10	85,89 (18,18)	0,23 [0,05; 0,42]	0,06 [-0,18; 0,31]	0,608
6-Minuten-Gehtest (6MWT), (m)	15	459,6 (72,26)	3,74 [-20,32; 27,80]	10	465,7 (140,5)	-3,61 [-33,10; 25,87]	7,35 [-30,76; 45,46]	0,692
Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2),								
Feinmotorische Steuerung <sup>3</sup>	15	48,87 (22,65)	2,49 [-0,51; 5,49]	10 <sup>2</sup>	53,10 (22,92)	0,18 [-4,02; 4,38]	2,31 [-2,86; 7,48]	0,381
Handkoordination <sup>4</sup>	15	24,93 (14,24)	2,60 [-0,31; 5,51]	10 <sup>2</sup>	28,10 (16,36)	3,25 [-0,41; 6,90]	-0,65 [-5,33; 4,04]	0,787
Körperkoordination <sup>5</sup>	15	13,93 (7,85)	0,71 [-2,05; 3,46]	10 <sup>2</sup>	17,20 (10,27)	-1,88 [-5,54; 1,77]	2,59 [-2,04; 7,22]	0,272

	Velmanase alfa			Placebo			Velmanase alfa vs. Placebo	
Schnelligkeit & Geschicklichkeit <sup>6</sup>	15	7,20 (4,46)	-0,27 [-1,58; 1,03]	10 <sup>2</sup>	10,80 (8,34)	-0,27 [-1,93; 1,39]	0,00 [-2,17;2,16]	0,998
Hörleistung mittels Reintonaudiometrie (dBHL)								
Knochenleitung des besseren Ohrs	15	54,45 (11,35)	2,70 [-0,22; 5,62]	10	51,77 (11,01)	-0,17 [-3,64; 3,31]	2,87 [-1,68;7,42]	0,217
Luftleitung des linken Ohrs	15	64,81 (16,13)	1,45 [-2,35; 5,26]	10	60,02 (18,52)	0,01 [-4,66; 4,68]	1,44 [-4,62;7,50]	0,626
Luftleitung des rechten Ohrs	15	65,33 (16,41)	2,24 [-3,54; 8,02]	10	60,78 (16,59)	-2,34 [-9,44; 4,76]	4,58 [-4,64;13,81]	0,313
Morbidität	N	Werte Studienbeginn MD(SD)	absolute Änderung (Woche 52) MD(SD)	N	Werte Studienbeginn MD(SD)	absolute Änderung (Woche 52) MD(SD)	-	-
Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)								
CHAQ-Beeinträchtigungsindex <sup>7,8</sup>	15	1,37 (0,82)	-0,01 (0,32)	10	1,59 (0,64)	0,18 (0,36)		
CHAQ-VAS Schmerz <sup>8,9</sup>	14	0,84 (0,86)	0,19 (0,69)	9	0,40 (0,56)	0,15 (0,71)		
CHAQ-VAS Allgemeines Wohlbefinden <sup>8,9</sup>	14	1,00 (0,83)	0,51 (0,93)	10	1,02 (0,80)	0,44 (0,62)		
EQ-5D-5L								
VAS: Generelle Beurteilung des Gesundheitszustands <sup>10</sup>	14	66,07 (20,68)	2,00 (17,95)	10	64,00 (12,87)	3,70 (15,71)		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
<i>keine Daten verfügbar</i>								
<b>Nebenwirkungen</b>								
	N	n (%)		N	n (%)		RR [95 %-KI] <sup>11</sup>	p-Wert <sup>12</sup>

	Velmanase alfa		Placebo		Velmanase alfa vs. Placebo	
	n	n (%)	n	n (%)	OR [95%KI]	p-Wert
UE	15	15 (100)	10	9 (90)	1,11 [0,61;2,01]	-
Schwere UE <sup>13</sup>	15	1 (6,7)	10	0 (0)	nicht schätzbar	>0,99
SUE	15	5 (33,3)	10	0 (0)	nicht schätzbar	0,11
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	15	0 (0)	10	0 (0)	nicht schätzbar	-

1. Schätzer sind Ergebnisse aus Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit jeweils absoluten oder log-transformierten Daten. Dabei gehen die Behandlung als fester Faktor und entsprechende Ausgangswertwerte als kontinuierliche Kovarianten jeweils in das Modell ein. Die adjustierten Mittelwerte in jeder Behandlungsgruppe, die adjustierte mittlere Differenz zwischen Velmanase alfa und Placebo, ihre 95%-KI und die zugehörigen p-Werte werden durch das Modell geschätzt.

2: Zu Woche 52 liegen Daten für n=9 Patienten vor

3: Wertebereich 0–81 Punkte

4: Wertebereich 0–84 Punkte

5: Wertebereich 0–65 Punkte

6: kein Wertebereich angegeben

7: Wertebereich 0 - 3

8: Geringe Werte sowohl beim CHAQ-Beeinträchtigungsindex als auch der beiden VAS-Skalen weisen einen guten Gesundheitszustand aus.

9: Beide sind jeweils zweipolige VAS-Skalen mit einem Wertebereich 0–100, entsprechend 0 bis 10 cm. Die Werte der VAS wurden vom Original auf 0–3 transformiert.

10: „Bitte bewerten Sie, wie es ihrem Kind geht, wenn Sie alle Beeinträchtigungen und Probleme durch die Erkrankung berücksichtigen, indem Sie eine Markierung unten auf der gestrichelten Linie setzen.“

11: Analysen zum Gruppenvergleich waren im Protokoll der Studie rhLAMAN-05 nicht geplant. Die Daten stammen aus Modul 4 des Herstellerdossiers.

12: Fisher's Exact Test, p-Wert für die zweiseitige Testung der Effekte der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE.

13: UE ist als schwer definiert, wenn die Symptome starke Beschwerden bereiten, die zum Abbruch einer Therapie führen können aber auch behandelbar sind.

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA: Kovarianzanalyse; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; dBHL: Dezibel-Hörverlust; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; L: Liter; m: Meter; min: Minute; MW: Mittelwert; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 70 bis 140 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lamzede® (Wirkstoff: Velmanase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Oktober 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lamzede-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lamzede-epar-product-information_de.pdf)

Die Behandlung mit Velmanase alfa soll von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung mit der Versorgung von Patienten mit Alpha-Mannosidose oder mit der Anwendung anderer Enzyersatztherapien zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten verfügen. Velmanase alfa soll durch medizinisches Fachpersonal verabreicht werden, das Enzyersatztherapien und medizinische Notfälle bewältigen kann.

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.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Velmanase alfa	93.192,89 - 745.543,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Dezember 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken