



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

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	13
6. Anhang.....	21
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
B. Bewertungsverfahren	26
1. Bewertungsgrundlagen.....	26
2. Bewertungsentscheidung	26
2.1 Nutzenbewertung	26
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	26
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	26
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
2.1.4 Therapiekosten.....	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34
5.1 Stellungnahme der Chiesi GmbH	34
5.2 Stellungnahme der Villa Metabolica, Universitätsmedizin Mainz (Prof. Dr. Julia B. Hennermann) & Internationales Centrum für	

	Lysosomale Speichererkrankungen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Prof. Dr. Kurt Ullrich)	87
5.3	Stellungnahme des BPI - Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.	96
5.4	Stellungnahme des vfa – Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	104
5.5	Anlagen	109
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	109

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Velmanase alfa ist der 1. Juli 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. Juni 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Velmanase alfa zur Behandlung der α -Mannosidose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-08) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Velmanase alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Velmanase alfa (Lamzede®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Velmanase alfa wie folgt bewertet:

Zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose liegt für Velmanase alfa ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Zulassungsstudie rhLAMAN-05 und die einarmige Studie rhLAMAN-10 vor.

In die Studie rhLAMAN-05 wurden insgesamt 25 Patienten zwischen 6 und 35 Jahren (mittleres Alter 19 Jahre) eingeschlossen. 15 Patienten wurden im Interventionsarm über einen Zeitraum von 52 Wochen mit Velmanase alfa behandelt, im Kontrollarm erhielten 10 Patienten im gleichen Zeitraum ein Placebo. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Velmanase alfa im Vergleich zu Placebo anhand der Endpunkte „Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels“ und „Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT (3-Minuten-Treppensteigen-Test)“. Die Studie wurde in sechs europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Schweden, Spanien) im Zeitraum September 2012 bis Mai 2014 durchgeführt. Für die Verwendung von Begleitmedikationen/-therapien gab es während der Studie keine Einschränkung. In der Studie rhLAMAN-05 wurden die Endpunkte zu Beginn, nach 26 und nach 52 Wochen erhoben. Für die Nutzenbewertung wird die Veränderung von Beginn zu 52 Wochen berücksichtigt, da Daten über einen längeren Zeitraum eine validere Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils von Velmanase alfa, insbesondere unter Berücksichtigung der chronischen Erkrankung, ermöglichen.

In die einarmige Studie rhLAMAN-10 konnten alle Patienten aus den vorangegangenen Studien zu Velmanase alfa eingeschlossen werden, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung im Rahmen eines Nachsorgeprogramms gemäß Vorgaben der staatlichen Behörden weiterhin unter Behandlung standen. Ausgenommen waren Patienten, die für zwei aufeinanderfolgende Wochen während des letzten Monats die Studienmedikation pausierten. In die Studie rhLAMAN-10 wurden 34 Patienten zwischen 6 und 35 Jahren (mittleres Alter 17 Jahre) eingeschlossen, aufgrund eines Studienabbruchs gingen die Daten von 33 Patienten in die Analysen ein, alle hatten eine Erhebung bei Einschluss in die Studie. Das primäre Ziel der Studie war es, den Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa bei Patienten mit Alpha-Mannosidose auf die Endpunkte Serum-Oligosaccharid-Spiegel und zusätzlich auf den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT zu untersuchen. In der Studie rhLAMAN-10 erfolgte die Messung alle 6 Monate. Die Studie sollte Langzeitdaten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 4 Jahren liefern.

Unsicherheiten der Studie rhLAMAN-10

Die Studie rhLAMAN-10 war als Verlängerungsstudie zur Erfassung von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Velmanase alfa geplant. Aufgrund der unterschiedlichen Einschlusszeiten in die Studie, lagen jedoch zu Studienende für die Mehrheit der Patienten nur Daten bis zu einer Beobachtungszeit von 12 Monaten vor. Diese Daten entsprechen weitestgehend den Daten der Patienten, die in der Studie rhLAMAN-05 über 52 Wochen mit Velmanase alfa behandelt wurden. Daten über einen längeren Behandlungszeitraum mit Velmanase alfa als 12 Monate liegen nur für Patienten aus drei Phase-I- bis Phase-IIb-Studien vor, wobei höhere Dosierungen von Velmanase alfa zu Beginn des Studienprogramms zu beachten sind. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 auf den Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, für die ggf. verwertbare Langzeitdaten vorliegen, entsprechend limitiert. Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Daten der einarmigen Studie rhLAMAN-10 zur Erfassung des Einflusses einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa wurden mangels einer parallelen Kontrollgruppe als Veränderung zu Baseline (intraindividueller Vorher-Nachher-Vergleich) analysiert. Ein intraindividueller Vorher-Nachher-Vergleich weist jedoch gegenüber einem Vergleich mit einer parallelen Kontrollgruppe ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Aufgrund der genannten Unsicherheiten können aus den Daten der Studie rhLAMAN-10 keine über die Ergebnisse der randomisierten, verblindeten und kontrollierten Studie rhLAMAN-05

hinausgehenden Informationen abgeleitet werden. Die Studie rhLAMAN-10 wird für die Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Serum-Oligosaccharid-Spiegel

Als primärer Morbiditätsendpunkt wurde der Serum-Oligosaccharid-Spiegel erfasst. Systemische Ablagerungen von Oligosacchariden sind ursächlich für das Krankheitsbild der Alpha-Mannosidose. Allerdings stellt die Serum-Oligosaccharid-Konzentration bislang weder einen etablierten Standard für die Diagnostik bzw. Therapiesteuerung dar, noch ist der Effekt einer Veränderung der Oligosaccharid-Konzentration im Serum auf patientenrelevante Endpunkte ausreichend geklärt. Darüber hinaus fehlen für den Serum-Oligosaccharid-Spiegel Referenzwerte. Folglich kann weder die Patientenrelevanz noch die therapeutische bzw. klinische Relevanz des Serum-Oligosaccharid-Spiegels ausreichend eingeschätzt werden. Der Endpunkt wird daher als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden ergänzend dargestellt, da es sich um einen primären Endpunkt der Studie handelt.

Für den Serum-Oligosaccharid-Spiegel zeigt sich zu Woche 52 unter der Behandlung mit Velmanase alfa ein statistisch signifikanter Unterschied des Serum-Oligosaccharid-Spiegels zugunsten von Velmanase alfa gegenüber der Kontrollgruppe (Unterschied in der absoluten Änderung [95%-KI]: -3,50 [-4,37;-2,62]; $p < 0,001$).

3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT)

Der 3MSCT misst die Anzahl der Treppenstufen, die eine Person innerhalb von drei Minuten ersteigen kann. Es liegt kein etablierter Standard zur Durchführung des Tests vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren dargelegt, dass eine interne Standardisierung stattgefunden habe, allerdings wurden keine entsprechenden schriftlichen Ausführungsvorgaben vorgelegt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

FVC und FEV1

Die respiratorische Funktion wurde mit unterschiedlichen Parametern gemessen. Die Forcierte Vitalkapazität (FVC) erfasst das Lungenvolumen zwischen maximaler Ein- und Ausatmung, die Einsekundenkapazität (FEV1) erfasst das Volumen, das bei forcierter Ausatmung innerhalb einer Sekunde ausgeatmet wird. Die Durchführung erfolgte anhand der Standards der American Thoracic Society und der European Respiratory Society.

Obgleich die Lungenfunktion bei Patienten mit Alpha-Mannosidose beeinträchtigt sein kann, bleibt die Patientenrelevanz und die klinische Relevanz der Endpunkte FVC und FEV1 unklar. Die Lungenfunktionsparameter werden daher nur ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Die Gehfähigkeit wurde mittels des 6MWT erhoben und in Übereinstimmung mit dem etablierten Standard der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt. Der Test misst die Strecke in Metern, die innerhalb von sechs Minuten auf einem harten, flachen Untergrund zurückgelegt werden kann. Die Messung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten bzw. der

Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Der BOT-2 ist ein Maß für grob- und feinmotorische Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren. Er setzt sich aus vier Subskalen (Feinmotorische Steuerung, Handkoordination, Körperkoordination, sowie Kraft und Geschicklichkeit) mit jeweils zwei Untertests zusammen, die jeweils unabhängig voneinander durchgeführt werden können. Der Test wird als Punktwert je Subskala sowie als Gesamtwert abgebildet. Alternativ zur Subskala Kraft und Geschicklichkeit wurde in beiden Studien aufgrund der motorischen Beeinträchtigungen der Studienpopulation nur der Untertest Schnelligkeit & Geschicklichkeit erhoben und ein modifizierter Gesamtwert errechnet.

Das Instrument gilt als standardisiert, valide und reliabel für Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 4 und 21 Jahren. Verbesserungen in der motorischen Funktion werden als patientenrelevant eingeschätzt. Die Beurteilung einer Veränderung ist wegen fehlender Nachweise zur Änderungssensitivität und entsprechend fehlender Schwellenwerte für klinisch relevante Veränderungen des Instrumentes begrenzt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hörleistung mittels Reintonaudiometrie

Die Reintonaudiometrie wurde bei allen Studienteilnehmern zur Messung des Hörvermögens durchgeführt. Das Instrument gilt als standardisiert, valide und reliabel. Verbesserungen des Hörvermögens werden als patientenrelevant eingeschätzt. Die Beurteilung einer Veränderung ist wegen fehlender Schwellenwerte für klinisch relevante Veränderungen des Instrumentes begrenzt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Der CHAQ ist ein Instrument zur Erfassung des krankheitsspezifischen Funktionsstatus bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen einem und 19 Jahren mit juveniler rheumatoider Arthritis (JRA). Das als Fragebogen konstruierte Instrument kann durch die Kinder selbst oder andere Personen (wie Eltern) ausgefüllt werden. Er besteht aus einem Beeinträchtigungsindex sowie einer VAS „Schmerzen“ und einer VAS „Allgemeines Wohlbefinden“.

Es liegt keine Validierung des CHAQ bei Patienten mit Alpha-Mannosidose vor, der Test wurde jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit JRA validiert. Aufgrund der Ähnlichkeit in den motorischen Einschränkungen und Gelenkbeschwerden, erscheint die Verwendung des Instruments in der hier zu betrachtenden Patientenpopulation gerechtfertigt. Fraglich bleibt, ob die kognitiven Einschränkungen, die bei Patienten mit Alpha-Mannosidose auftreten, Einfluss auf die Anwendung und die Ergebnisse des CHAQ haben. Selbst eingeschätzte Verbesserungen des Funktionsstatus über die VAS werden als patientenrelevant eingeschätzt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

EQ-5D-5L/ VAS

Der European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire (EQ-5D-5L) besteht aus einem Index und einer visuellen Analogskala (VAS) zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Der Berechnung des Index liegen Gewichte zugrunde, die durch Erhebungen anhand der Allgemeinbevölkerung gewonnen wurden. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für die vorliegende Indikation ist nicht gegeben. Aus diesem Grund wird der Index-Wert nicht als bewertungsrelevant eingestuft. Die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L, auf der vom Patienten selbst die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet wird, wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Zur Endpunktkategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen bei allen Studienteilnehmern unter Velmanase alfa (n = 15, 100%) und bei fast allen Studienteilnehmern im Placeboarm (n = 9, 90%) auf. Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse traten unter Velmanase alfa bei 33% (n= 5) der Patienten und unter Placebo bei keinem Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten in der Studie rhLAMAN-05 nicht auf.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Aus der Studie rhLAMAN-05 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu den Nebenwirkungen. Unter der Behandlung mit Velmanase alfa zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels gegenüber der Kontrollgruppe. Da die Auswirkung dieser Veränderung auf patientenrelevante Endpunkte bzw. die klinische Relevanz des Endpunktes nicht ausreichend eingeschätzt werden kann, kann das Ergebnis jedoch nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zeigen nach Ende der Studiendauer (12 Monate) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Velmanase alfa und Placebo.

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Velmanase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

Fazit (Zusammenfassung):

Für die Nutzenbewertung wird die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie rhLAMAN-05 herangezogen. Da die Daten der einarmigen Studie rhLAMAN-10 keine über die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 hinausgehenden Informationen (zum Beispiel zum Langzeitverlauf) erbringen und zudem mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet sind, werden sie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Aus der Studie rhLAMAN-05 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu den Nebenwirkungen vor. Die Verbesserung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels durch Velmanase alfa gegenüber der Kontrollgruppe kann aufgrund der unklaren Patientenrelevanz bzw. klinischen Relevanz für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zeigen nach Ende der Studiendauer (12

Monate) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Velmanase alfa und der Kontrollgruppe.

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Velmanase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Schätzung der Prävalenz der Alpha-Mannosidose zum einen die Orphanet Report Series von 2018 und zum anderen eine Publikation der US-amerikanischen National Organization for Rare Disorders heran. Die zugrunde gelegten Daten sind jedoch mit Unsicherheiten verbunden, da Angaben zur Prävalenz der Alpha-Mannosidose in Deutschland und Angaben über die eingeschlossenen Studien, deren Methodik sowie deren Veröffentlichungszeitraum fehlen. Die Schätzung zum Umfang der Zielpopulation bezieht sich darüber hinaus auf eine Patientenpopulation aller Schweregrade, so dass von einer Überschätzung des Umfangs der Zielpopulation in unbekannter Größenordnung auszugehen ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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 Enzymersatztherapien zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten verfügen. Velmanase alfa soll durch medizinisches Fachpersonal verabreicht werden, das Enzymersatz-therapien 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Velmanase alfa	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1	52

Verbrauch:

Die Dosierung von Velmanase alfa erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts (KG) in mg pro kg KG. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)². Von der Zulassung von Velmanase alfa sind neben erwachsenen auch pädiatrische Patienten umfasst. Die Jahrestherapiekosten für Velmanase alfa zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten wird durch eine Spanne unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts von Patienten < 1 Jahr (7,6 kg) als untere Spanne und eines durchschnittlichen Körpergewichts von Patienten 17 bis unter 18 Jahre (67 kg) als obere Spanne umgesetzt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Velmanase alfa	1 mg/kg KG	Erwachsene 77 mg	8 x 10 mg	52	416 DFL à 10 mg
		Kinder und Jugendliche 7,6 – 67 mg	1 x 10 mg – 7 x 10 mg	52	52 - 364 DFL à 10 mg

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 31.10.2018)

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Velmanase alfa	10 DFL à 10 mg/ 5ml	19.008,48 €	1,77 €	1.085,00 €	17.921,71 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 29. Juni 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Velmanase alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. November 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Dezember 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. November 2018 28. November 2018 5. Dezember 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 25.01.2019 B1

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	
Mortalität								
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert
	15	0		10	0		-	-
Morbidität								
Morbidität	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung von Ausgangswert zu Woche 52 ¹ [95%-KI]	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung von Ausgangswert zu Woche 52 ¹ [95%-KI]	Unterschied der absoluten Änderung ¹ [95%-KI]	p-Wert
<i>Serum-Oligosaccharid-Konzentration, (µmol/l)</i>	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
<i>3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT), (Treppen/min)</i>	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
<i>FVC (L)</i>	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
<i>FEV1 (L)</i>	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
<i>6-Minuten-Gehtest (6MWT), (m)</i>	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),								
<i>Feinmotorische Steuerung³</i>	15	48,87 (22,65)	2,49 [-0,51; 5,49]	10 ²	53,10 (22,92)	0,18 [-4,02; 4,38]	2,31 [-2,86; 7,48]	0,381
<i>Handkoordination⁴</i>	15	24,93 (14,24)	2,60 [-0,31; 5,51]	10 ²	28,10 (16,36)	3,25 [-0,41; 6,90]	-0,65 [-5,33; 4,04]	0,787
<i>Körperkoordination⁵</i>	15	13,93 (7,85)	0,71 [-2,05; 3,46]	10 ²	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 ⁶	15	7,20 (4,46)	-0,27 [-1,58; 1,03]	10 ²	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 ^{7,8}	15	1,37 (0,82)	-0,01 (0,32)	10	1,59 (0,64)	0,18 (0,36)		
CHAQ-VAS Schmerz ^{8,9}	14	0,84 (0,86)	0,19 (0,69)	9	0,40 (0,56)	0,15 (0,71)		
CHAQ-VAS Allgemeines Wohlbefinden ^{8,9}	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 ¹⁰	14	66,07 (20,68)	2,00 (17,95)	10	64,00 (12,87)	3,70 (15,71)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
<i>keine Daten verfügbar</i>								
Nebenwirkungen								
	N	n (%)		N	n (%)		RR [95 %-KI] ¹¹	p-Wert ¹²

	Velmanase alfa		Placebo		Velmanase alfa vs. Placebo	
UE	15	15 (100)	10	9 (90)	1,11 [0,61;2,01]	-
Schwere UE ¹³	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

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

ca. 70 bis 140 Patienten

2. 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

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-Steuer: 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 veröffentlicht.

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. März 2018):

Enzyersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose. Siehe Nummer 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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. 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 Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Velmanase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads 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			
Mortalität	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert		
	15	0	10	0	–	–		
Morbidität	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung von Ausgangswert zu Woche 52 ¹ [95%-KI]	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung von Ausgangswert zu Woche 52 ¹ [95%-KI]	Unterschied der absoluten Änderung ¹ [95%-KI]	p-Wert
Serum-Oligosaccharid-Konzentration (µmol/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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Morbidität	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung von Ausgangswert zu Woche 52 ¹ [95%-KI]	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung von Ausgangswert zu Woche 52 ¹ [95%-KI]	Unterschied der absoluten Änderung ¹ [95%-KI]	p-Wert
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-Gehstest (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 ³	15	48,87 (22,65)	2,49 [-0,51; 5,49]	10 ²	53,10 (22,92)	0,18 [-4,02; 4,38]	2,31 [-2,86; 7,48]	0,381
Handkoordination ⁴	15	24,93 (14,24)	2,60 [-0,31; 5,51]	10 ²	28,10 (16,36)	3,25 [-0,41; 6,90]	-0,65 [-5,33; 4,04]	0,787
Körperkoordination ⁵	15	13,93 (7,85)	0,71 [-2,05; 3,46]	10 ²	17,20 (10,27)	-1,88 [-5,54; 1,77]	2,59 [-2,04; 7,22]	0,272
Schnelligkeit und Geschicklichkeit ⁶	15	7,20 (4,46)	-0,27 [-1,58; 1,03]	10 ²	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 ^{7, 8}	15	1,37 (0,82)	-0,01 (0,32)	10	1,59 (0,64)	0,18 (0,36)		
CHAQ-VAS Schmerz ^{8, 9}	14	0,84 (0,86)	0,19 (0,69)	9	0,40 (0,56)	0,15 (0,71)		
CHAQ-VAS Allgemeines Wohlbefinden ^{8, 9}	14	1,00 (0,83)	0,51 (0,93)	10	1,02 (0,80)	0,44 (0,62)		



Morbidität	N	Werte Studienbeginn MD (SD)	absolute Änderung (Woche 52) MD (SD)	N	Werte Studienbeginn MD (SD)	absolute Änderung (Woche 52) MD (SD)	-	-
EQ-5D-5L								
VAS: Generelle Beurteilung des Gesundheitszustands ¹⁰	14	66,07 (20,68)	2,00 (17,95)	10	64,00 (12,87)	3,70 (15,71)		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

keine Daten verfügbar

Nebenwirkungen

	Velmanase alfa		Placebo		Velmanase alfa vs. Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI] ¹¹	p-Wert ¹²
UE	15	15 (100)	10	9 (90)	1,11 [0,61; 2,01]	–
Schwere UE ¹³	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 bis 81 Punkte

4: Wertebereich 0 bis 84 Punkte

5: Wertebereich 0 bis 65 Punkte

6: kein Wertebereich angegeben

7: Wertebereich 0 bis 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 bis 100, entsprechend 0 bis 10 cm. Die Werte der VAS wurden vom Original auf 0 bis 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 Lamzedo[®] (Wirkstoff: Velmanase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Oktober 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lamzedo-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-Tab: 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 veröffentlicht.

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Velmanase alfa zur Behandlung der α -Mannosidose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Juni 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Velmanase alfa eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Oktober 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Velmanase alfa



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Velmanase alfa

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Velmanase alfa
- **Handelsname:** Lamzede®
- **Therapeutisches Gebiet:** α -Mannosidose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Chiesi GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2018
- **Beschlussfassung:** Ende Dezember 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-365)

- [Modul 1 \(440,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2494/2018-06-28_Modul1_Velmanase-alfa.pdf)
- [Modul 2 \(333,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2495/2018-06-28_Modul2_Velmanase-alfa.pdf)
- [Modul 3 \(694,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2496/2018-06-28_Modul3A_Velmanase-alfa.pdf)
- [Modul 4 \(2,2 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/374/>

01.10.2018

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1,4 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2498/2018-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Velmanase-alfa-D-365.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(124,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2499/2018-07-07_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Velmanase-alfa-D-365.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2018
- Mündliche Anhörung: 05.11.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 29.10.2018 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Velmanase%20alfa%20-%202018-07-01-D-365>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Velmanase alfa - 2018-07-01-D-365*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.11.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.10.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Dezember 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5.11.2018 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Velmanase alfa**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Chiesi GmbH	22.10.2018
Villa Metabolica, Universitätsmedizin Mainz (Prof. Dr. Julia B. Hennermann)	
Internationales Centrum für Lysosomale Speichererkrankungen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Prof. Dr. Kurt Ullrich)	18.10.2018
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	19.10.2018
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Chiesi GmbH						
Hendlmeier, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Flürenbrock, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Batscheider, Fr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Reimann, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Villa Metabolica, Universitätsmedizin Mainz						
Hennermann, Fr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Anton, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Weiß, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Chiesi GmbH

Datum	22. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Velmanase alfa/Lamzedo®
Stellungnahme von	Chiesi GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Velmanase alfa (Lamzede®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Velmanase alfa ist zugelassen als Enzymersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose und ist die erste zielgerichtete Therapie für Patienten mit Alpha-Mannosidose. Der zugrundeliegende Enzymdefekt wird bei den bislang verfügbaren symptomatischen Therapieoptionen für Alpha-Mannosidose nicht adressiert und die Krankheitsprogression schreitet voran.</p> <p>Die randomisierte, kontrollierte Studie rhLAMAN-05 und die Langzeitstudie rhLAMAN-10 stellen die einzige und bestverfügbare Evidenz für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose dar, die letztendlich auch zur Zulassung von Velmanase alfa unter besonderen Umständen (<i>approval under exceptional circumstances</i>) geführt hat.</p> <p>Die Ergebnisse der beiden Studien belegen, dass Velmanase alfa zu einer Verbesserung bzw. Stabilisierung der Symptomatik und zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression der Alpha-Mannosidose beiträgt sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten verbessert. Dabei zeigt die Behandlung ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.</p> <p>In verschiedenen Lebensbereichen zeigen sich im Rahmen der Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa Verbesserungen für Patienten, die eine direkte Entlastung für ihre Angehörigen bzw. Betreuer bedeuten. Behandelte Patienten und deren Eltern berichten von alltäglichen</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserungen, die selbstständige Bewältigung des Alltags wie Ankleiden und tägliche Pflege, sowie erhöhte Selbstständigkeit und einen verbesserten Gesundheitszustand betreffen. Dies ermöglicht ihnen wiederum vermehrte und verbesserte soziale Interaktionen. Für den Patienten bedeutet dies in der Summe die Möglichkeit auf ein möglichst eigenständiges Leben mit sozialer Integration und erhöhter Mobilität und somit einer deutlichen Verbesserung seiner Lebensumstände und seiner Lebensqualität.</p> <p>Insgesamt kann durch die Behandlung mit Velmanase alfa erstmals der Allgemeinzustand von Patienten signifikant verbessert werden, für die ansonsten keine zugelassene kausale Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49, Zeilen 15ff.	<p>Anmerkung des G-BA: Ablehnung aller Post-hoc-Analysen</p> <p><i>„Post hoc durchgeführte Analysen, wie den veränderten Umgang mit fehlenden Werten oder die Responderanalysen, wurden in der Regel als solche gekennzeichnet. Vermisst wurden Dokumentationen zur Planung und Durchführung einzelner Analysen, die in Modul 4 des Herstellerdossiers angegeben wurden. Zu nennen sind Effektschätzer unter anderem aus (adjustierten) Varianzanalysen für den CHAQ und den EQ-5D-5L in der Studie rhLAMAN-05 oder aller Endpunkte der Studie rhLAMAN-10. Alle Ergebnisse, die laut der Studienprotokolle auch nicht geplant waren, wurden für diese Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p>Stellungnahme Chiesi GmbH</p> <p>In der Studie rhLAMAN-05 wurden die post-hoc Analysen kontinuierlicher Endpunkte analog zu den im Studienprotokoll prädefinierten Analysen durchgeführt. Die Analysen basierten auf relativen sowie absoluten Veränderungen von Baseline zu Woche 52 (rhLAMAN-05) bzw. zur letzten verfügbaren Beobachtung (rhLAMAN-10). In der Studie rhLAMAN-05 wurden die Daten log-transformiert und anschließend mittels eines</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Velmanase alfa nach §35a SGB V.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie rhLAMAN-05 herangezogen. Da die Daten der einarmigen Studie rhLAMAN-10 keine über die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 hinausgehenden Informationen (zum Beispiel zum Langzeitverlauf) erbringen und zudem mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet sind, werden sie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Aus der Studie rhLAMAN-05 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu den Nebenwirkungen vor. Die Verbesserung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels durch Velmanase alfa gegenüber der Kontrollgruppe kann aufgrund der unklaren Patientenrelevanz bzw. klinischen Relevanz für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kovarianzanalysemodells (ANCOVA), das Behandlungsarm als fixen Faktor, sowie korrespondierende Baseline-Charakteristika und Alter als kontinuierliche Kovariaten einschloss, analysiert. Anhand dieses Modells wurden adjustierte Änderung von Baseline einschließlich der jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalle je Behandlungsgruppe berechnet. Zusätzlich zum Vergleich der Behandlungsarme wurden die adjustierte Mittelwertdifferenz einschließlich der jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 0,05$. Die Analysen basierten auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS). In der Studie rhLAMAN-10 basiert die Analyse der kontinuierlichen Endpunkte auf der relativen Veränderung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung (bzw. für die dargestellten Sensitivitätsanalysen zu Monat 12 oder Monat 48). Die absoluten und relativen Änderungen werden mittels des gepaarten t-Tests analysiert und mit korrespondierendem 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Das Signifikanzniveau liegt bei der Analyse der Serum-Oligosaccharid-Spiegel bei $\alpha = 0,025$, bei allen anderen Endpunkten bei $\alpha = 0,05$. Dichotome Endpunkte werden deskriptiv dargestellt. Zusätzlich wurden adjustierte absolute und relative Änderungen mittels eines ANCOVA-Modells berechnet. Alle Analysen und Darstellungen zu Wirksamkeitsendpunkten basieren auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).</p> <p>Post-hoc-Analysen sind eine gängige Praxis in der frühen Nutzenbewertung, sofern sie transparent und nicht ergebnisorientiert durchgeführt werden. So fordert der G-BA in Anlage II.6 (Modul 4)</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Verfahrensordnung die vollständige Darstellung von Effektschätzern für jeden patientenrelevanten Endpunkt, unabhängig davon, ob die Endpunkte a priori statistisch ausgewertet werden sollten, beispielsweise zur Analyse von unerwünschten Ereignissen. Auch fordert er die Analyse nach den Subgruppen Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekten ebenfalls unabhängig davon, ob diese a priori definiert worden waren (G-BA 2013).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Dementsprechend sind die post-hoc durchgeführten Analysen in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen und können nicht grundsätzlich abgelehnt werden.</p>	
S. 49- Zeilen 35ff. bis S. 50, Zeilen 1ff.	<p>Anmerkung des G-BA: Studien- und Behandlungsdauer in der Studie rhLAMAN-10</p> <p><i>„Die Studie soll Langzeitdaten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 4 Jahren liefern. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass es keine Angaben zur mittleren Dauer der Nachbeobachtungszeit vom Ausgangswert bis zur letzten verfügbaren Beobachtung gibt und die Anzahl der Studienteilnehmer nach 18 von 48 Monaten Beobachtungszeit bereits um zwei Drittel reduziert war. Fraglich ist auch, warum die Zahl der Patienten unter Beobachtung zuvor bis Monat 6 abfällt und nach 12 Monaten wieder ansteigt. Letztendlich</i></p>	<p>Die Studie rhLAMAN-10 war als Verlängerungsstudie zur Erfassung von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Velmanase alfa geplant. Aufgrund der unterschiedlichen Einschlusszeiten in die Studie, lagen jedoch zu Studienende für die Mehrheit der Patienten nur Daten bis zu einer Beobachtungszeit von 12 Monaten vor. Diese Daten entsprechen weitestgehend den Daten der Patienten, die in der Studie rhLAMAN-05 über 52 Wochen mit Velmanase alfa behandelt wurden. Daten über einen längeren Behandlungszeitraum mit Velmanase alfa als 12 Monate liegen nur für Patienten aus drei</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>erlaubt das Studiendesign Langzeitbeobachtungen unter Velmanase alfa für die neun Patienten aus den Phase-I- bis Phase-IIb-Studien rhLAMAN-02, -03 und -04. Wobei die höheren Dosierungen von Velmanase alfa zu Beginn des Studienprogramms zu beachten sind. Beobachtungsdauer für die Teilnehmer aus der Studie rhLAMAN-05 ist abhängig vom Beginn der Behandlung mit Velmanase alfa (Placebo- oder Interventionsarm).“</i></p> <p>Stellungnahme Chiesi GmbH</p> <p>Der G-BA kritisiert in seiner Nutzenbewertung an der Qualität der Studie rhLAMAN-10 folgende Aspekte:</p> <p>a) <i>Es wurden keine Angaben zur mittleren Dauer der Nachbeobachtungszeit vom Ausgangswert bis zur letzten verfügbaren Beobachtung gemacht; Die Anzahl der Studienteilnehmer nach 18 von 48 Monaten Beobachtungszeit war bereits um zwei Drittel reduziert; Die Zahl der Patienten unter Beobachtung fällt bis Monat 6 ab und steigt nach 12 Monaten wieder an.</i></p> <p>Im Rahmen der Studie rhLAMAN-10 wurde eine integrierte Analyse aller vorhandenen Daten zu Velmanase alfa initiiert, um eine umfassende Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von</p>	<p>Phase-I- bis Phase-IIb-Studien vor, wobei höhere Dosierungen von Velmanase alfa zu Beginn des Studienprogramms zu beachten sind. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 auf den Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, für die ggf. verwertbare Langzeitdaten vorliegen, entsprechend limitiert. Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Daten der einarmigen Studie rhLAMAN-10 zur Erfassung des Einflusses einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa wurden mangels einer parallelen Kontrollgruppe als Veränderung zu Baseline (intraindividueller Vorher-Nachher-Vergleich) analysiert. Ein intraindividueller Vorher-Nachher-Vergleich weist jedoch gegenüber einem Vergleich mit einer parallelen Kontrollgruppe ein hohes Verzerrungspotenzial auf.</p> <p>Aufgrund der genannten Unsicherheiten können aus den Daten der Studie rhLAMAN-10 keine über die Ergebnisse der randomisierten, verblindeten und kontrollierten Studie rhLAMAN-05 hinausgehenden Informationen abgeleitet werden. Die Studie rhLAMAN-10 wird für die Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Velmanase alfa zu ermöglichen. Diese integrierte Analyse basiert auf den Daten der vorhergehenden Studien rhLAMAN-02, -03, -04, -05, -07 und -09 mit unterschiedlichen Datenerhebungszeitpunkten und Endpunkten, sowie einer Datenerhebung für Teilnehmer der Compassionate Use Programme im Rahmen der Studie rhLAMAN-	

10. Der Patientenfluss ist in

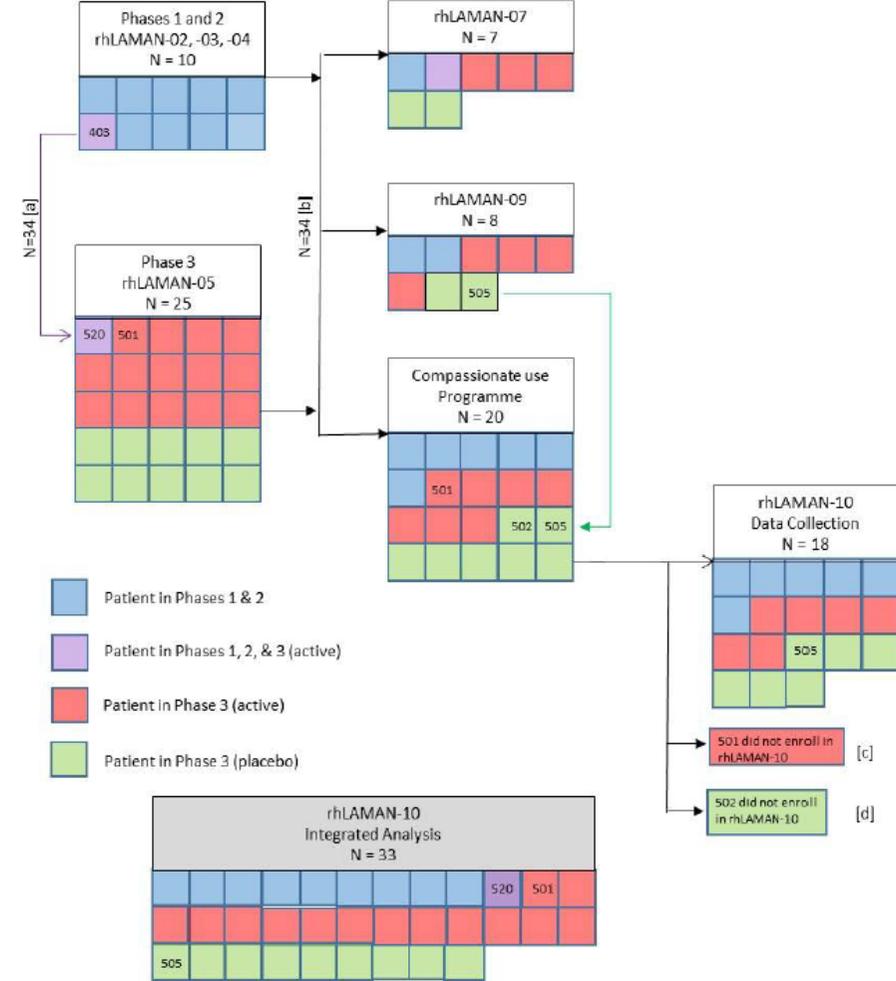


Abbildung 1 dargestellt.

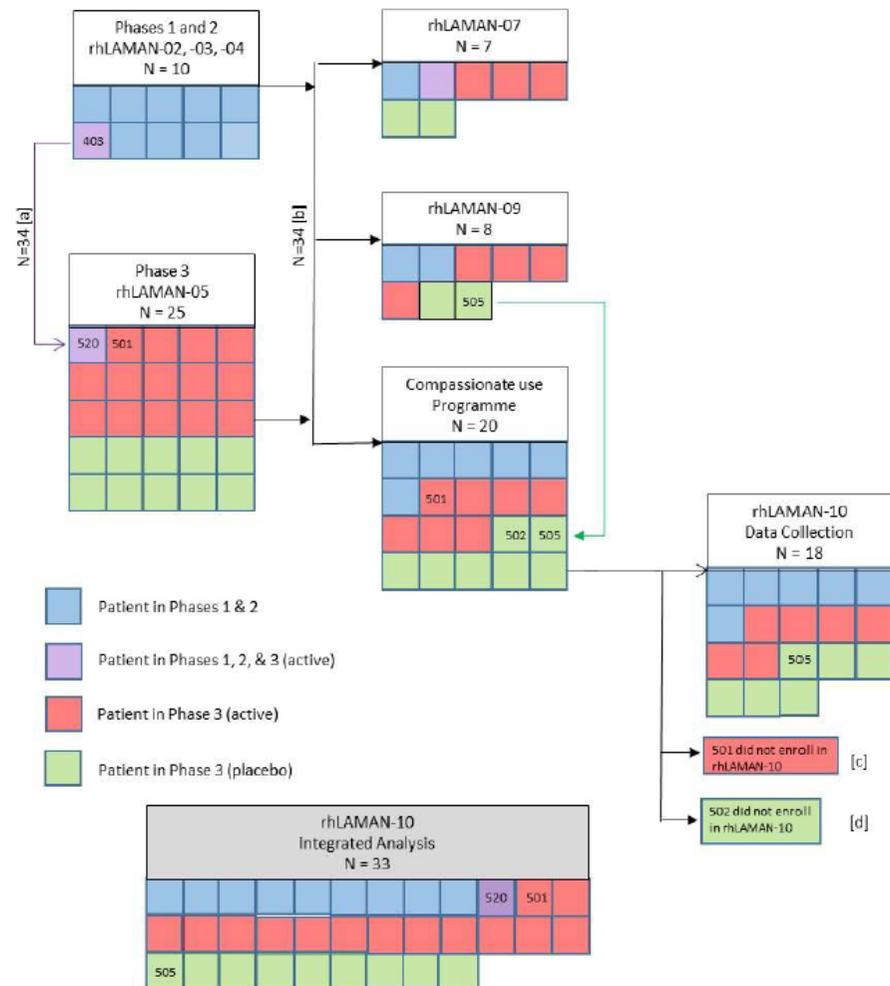


Abbildung 1 Patientenfluss der rhLAMAN-Studien ^{1,2,3,4} (Chiesi 2016)

¹ Patient 403/520: Ein Patient nahm in den Studien rhLAMAN-02 und -03 teil und wurde später als Patient 520 in der Studie rhLAMAN-05 eingeschlossen. Dieser Patient wurde nur einfach gezählt.

² Patient 505 erhielt vier Dosen Velmanase alfa in der Studie rhLAMAN-09 und wechselte dann in das Nachsorgeprogramm bevor er in die Studie rhLAMAN-10 eingeschlossen wurde. Die Datenerhebung des Patienten fand im Rahmen der Studie rhLAMAN-10 statt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>³ Patient 501 befand sich in der Studie rhLAMAN-05 im Behandlungsarm und wechselte im Anschluss in das Nachsorgeprogramm, nahm jedoch nicht an der Studie rhLAMAN-10 teil. Da 12 Monatsdaten für diesen Patienten aus der Studie rhLAMAN-05 vorlagen, wurden diese im Rahmen der integrierten Analyse ausgewertet.</p> <p>⁴ Patient 502 nahm an der Studie rhLAMAN-05 im Behandlungsarm Placebo teil und erhielt im Rahmen des Nachsorgeprogramms Velmanase alfa. Kurz nach Beginn brach der Patient die Teilnahme an dem Nachsorgeprogramm ab. Da für den Patienten keine Daten während der aktiven Behandlungshase erhoben wurden, wurde er aus der integrierten Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Folglich waren Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in rhLAMAN-10 schon unterschiedlich lange mit Velmanase alfa behandelt worden, abhängig davon, an welchen Vorgängerstudien sie bereits teilgenommen hatten (s. Abbildung 4). Entsprechend variiert die Behandlungsdauer der Patienten in der Studie rhLAMAN-10.</p> <p>Die Anzahl der Patienten nimmt über die Behandlungs-/Beobachtungsdauer in der Studie rhLAMAN-10 über 48 Monate kontinuierlich ab (s. Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.). Dies liegt nicht daran, dass Patienten die Studie oder die Behandlung abbrechen, sondern wie beschrieben, dass für die Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in rhLAMAN-10 bereits unterschiedliche lange (Vor-)Behandlungsdauern vorlagen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
	<p><i>Tabelle 1 Behandlungsdauer mit Velmanase alfa in rhLAMAN-10</i></p> <table border="1" data-bbox="297 639 1171 938"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th><18 years N=19, n (%)</th> <th>>=18 years N=14, n (%)</th> <th>Overall N=33, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Integrated</td> <td>0 - 6 months</td> <td>19 (57.6)</td> <td>14 (42.4)</td> <td>33 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>Analysis</td> <td>6 - 12 months</td> <td>19 (57.6)</td> <td>14 (42.4)</td> <td>33 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>Exposure</td> <td>12 - 18 months</td> <td>17 (51.5)</td> <td>11 (33.3)</td> <td>28 (84.8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Intervals</td> <td>18 - 24 months</td> <td>15 (45.5)</td> <td>10 (30.3)</td> <td>25 (75.8)</td> </tr> <tr> <td>24 - 30 months</td> <td>14 (42.4)</td> <td>5 (15.2)</td> <td>19 (57.6)</td> </tr> <tr> <td>30 - 36 months</td> <td>12 (36.4)</td> <td>1 (3.0)</td> <td>13 (39.4)</td> </tr> <tr> <td>36 - 42 months</td> <td>9 (27.3)</td> <td></td> <td>9 (27.3)</td> </tr> <tr> <td>42 - 48 months</td> <td>9 (27.3)</td> <td></td> <td>9 (27.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vor dem Hintergrund dieses Studiendesigns ist zwischen der Anzahl an Patienten zu differenzieren, die zum Zeitpunkt der rhLAMAN-10 Auswertungen über einen bestimmten Zeitraum in Behandlung waren und der Patientenzahl, für die zu einem bestimmten Analysezeitpunkt Daten vorlagen. Das heißt die Anzahl der Patienten zur Behandlungsdauer (Tabelle 1) ist nicht deckungsgleich mit der Anzahl der Patienten zu den Visiten, an denen Daten erhoben wurden (Tabelle 2).</p>			<18 years N=19, n (%)	>=18 years N=14, n (%)	Overall N=33, n (%)	Integrated	0 - 6 months	19 (57.6)	14 (42.4)	33 (100.0)	Analysis	6 - 12 months	19 (57.6)	14 (42.4)	33 (100.0)	Exposure	12 - 18 months	17 (51.5)	11 (33.3)	28 (84.8)	Intervals	18 - 24 months	15 (45.5)	10 (30.3)	25 (75.8)	24 - 30 months	14 (42.4)	5 (15.2)	19 (57.6)	30 - 36 months	12 (36.4)	1 (3.0)	13 (39.4)	36 - 42 months	9 (27.3)		9 (27.3)	42 - 48 months	9 (27.3)		9 (27.3)	
		<18 years N=19, n (%)	>=18 years N=14, n (%)	Overall N=33, n (%)																																							
Integrated	0 - 6 months	19 (57.6)	14 (42.4)	33 (100.0)																																							
Analysis	6 - 12 months	19 (57.6)	14 (42.4)	33 (100.0)																																							
Exposure	12 - 18 months	17 (51.5)	11 (33.3)	28 (84.8)																																							
Intervals	18 - 24 months	15 (45.5)	10 (30.3)	25 (75.8)																																							
	24 - 30 months	14 (42.4)	5 (15.2)	19 (57.6)																																							
	30 - 36 months	12 (36.4)	1 (3.0)	13 (39.4)																																							
	36 - 42 months	9 (27.3)		9 (27.3)																																							
	42 - 48 months	9 (27.3)		9 (27.3)																																							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
Tabelle 2 Anzahl an Patienten der Studie rhLAMAN-10 je Visite																																																														
<table border="1" data-bbox="297 582 1146 925"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th><18 years N=19 n (%)</th> <th>>=18 years N=14 n (%)</th> <th>Overall N=33 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Parental Study</td> <td>rhLAMAN-02</td> <td>9 (47.4)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>9 (27.3)</td> </tr> <tr> <td>rhLAMAN-05</td> <td>10 (52.6)</td> <td>14 (100.0)</td> <td>24 (72.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Original Treatment</td> <td rowspan="2">rhLAMAN-03</td> <td>25 U/kg</td> <td>4 (21.1)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>50 U/kg</td> <td>5 (26.3)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">rhLAMAN-05</td> <td>1 mg/kg</td> <td>6 (31.6)</td> <td>9 (64.3)</td> <td>15 (45.5)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>4 (21.1)</td> <td>5 (35.7)</td> <td>9 (27.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">Study Visits</td> <td>Baseline</td> <td>19 (100.0)</td> <td>14 (100.0)</td> <td>33 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>Month 6</td> <td>15 (78.9)</td> <td>9 (64.3)</td> <td>24 (72.7)</td> </tr> <tr> <td>Month 12</td> <td>18 (94.7)</td> <td>13 (92.9)</td> <td>31 (93.9)</td> </tr> <tr> <td>Month 18</td> <td>10 (52.6)</td> <td>1 (7.1)</td> <td>11 (33.3)</td> </tr> <tr> <td>Month 24</td> <td>4 (21.1)</td> <td>6 (42.9)</td> <td>10 (30.3)</td> </tr> <tr> <td>Month 36</td> <td>5 (26.3)</td> <td>2 (14.3)</td> <td>7 (21.2)</td> </tr> <tr> <td>Month 48</td> <td>9 (47.4)</td> <td>-</td> <td>9 (27.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="297 925 1146 965">Source: Table 14.1.1.2 FAS=full analysis set, N=number of FAS patients, n=number of patients, %=Percentage of FAS patients.</p>					<18 years N=19 n (%)	>=18 years N=14 n (%)	Overall N=33 n (%)	Parental Study	rhLAMAN-02	9 (47.4)	0 (0.0)	9 (27.3)	rhLAMAN-05	10 (52.6)	14 (100.0)	24 (72.7)	Original Treatment	rhLAMAN-03	25 U/kg	4 (21.1)	0 (0.0)	50 U/kg	5 (26.3)	0 (0.0)	rhLAMAN-05	1 mg/kg	6 (31.6)	9 (64.3)	15 (45.5)	Placebo	4 (21.1)	5 (35.7)	9 (27.3)	Study Visits	Baseline	19 (100.0)	14 (100.0)	33 (100.0)	Month 6	15 (78.9)	9 (64.3)	24 (72.7)	Month 12	18 (94.7)	13 (92.9)	31 (93.9)	Month 18	10 (52.6)	1 (7.1)	11 (33.3)	Month 24	4 (21.1)	6 (42.9)	10 (30.3)	Month 36	5 (26.3)	2 (14.3)	7 (21.2)	Month 48	9 (47.4)	-	9 (27.3)
		<18 years N=19 n (%)	>=18 years N=14 n (%)	Overall N=33 n (%)																																																										
Parental Study	rhLAMAN-02	9 (47.4)	0 (0.0)	9 (27.3)																																																										
	rhLAMAN-05	10 (52.6)	14 (100.0)	24 (72.7)																																																										
Original Treatment	rhLAMAN-03	25 U/kg	4 (21.1)	0 (0.0)																																																										
		50 U/kg	5 (26.3)	0 (0.0)																																																										
	rhLAMAN-05	1 mg/kg	6 (31.6)	9 (64.3)	15 (45.5)																																																									
		Placebo	4 (21.1)	5 (35.7)	9 (27.3)																																																									
Study Visits	Baseline	19 (100.0)	14 (100.0)	33 (100.0)																																																										
	Month 6	15 (78.9)	9 (64.3)	24 (72.7)																																																										
	Month 12	18 (94.7)	13 (92.9)	31 (93.9)																																																										
	Month 18	10 (52.6)	1 (7.1)	11 (33.3)																																																										
	Month 24	4 (21.1)	6 (42.9)	10 (30.3)																																																										
	Month 36	5 (26.3)	2 (14.3)	7 (21.2)																																																										
	Month 48	9 (47.4)	-	9 (27.3)																																																										
<p>Der Tabelle 2 ist die Patientenanzahl zu entnehmen, für die zu einem bestimmten Monat entsprechend des Studienverlaufs ihrer jeweiligen Studie, eine Visite vorgesehen war und für die folglich zu diesem Monat Daten erhoben werden konnten. Die Vorgängerstudien, deren Daten in die Studie rhLAMAN-10 einfließen, sahen unterschiedliche Erhebungszeitpunkte bestimmter Endpunkte vor. So wurden im Rahmen der Studien rhLAMAN-07 und-09 jährlich Daten erhoben und im Rahmen der Compassionate Use Programme zu unregelmäßigen Zeitpunkten Daten erhoben. Am Beispiel der Serum-Oligosaccharide zu Monat 18 ergibt sich: Zum Zeitpunkt der rhLAMAN-10 Auswertungen waren 28 (84,8 %) der Patienten bereits 18 Monate in Behandlung (s.</p>																																																														

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Anzahl der Patienten nimmt über die Behandlungs-/Beobachtungsdauer in der Studie rhLAMAN-10 über 48 Monate kontinuierlich ab (s. Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.). Dies liegt nicht daran, dass Patienten die Studie oder die Behandlung abbrechen, sondern wie beschrieben, dass für die Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in rhLAMAN-10 bereits unterschiedliche lange (Vor-)Behandlungsdauern vorlagen.</p> <p>Tabelle 1), jedoch lagen nur für 11 (33,3%) der Patienten Daten zu Serum-Oligosacchariden zu Monat 18 vor (s. Tabelle Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.), da nur für 11 Patienten eine Visite geplant war (s. Tabelle 2). Die Patientenzahl schwankt also nicht zu verschiedenen Monate, wie vom G-BA kritisiert, sondern spiegelt wider, dass zu bestimmten Zeitpunkten nicht für alle Patienten unter Behandlung Daten erhoben wurden.</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Tabelle 3 Anzahl der Patienten in der Studie rhLAMAN-10 je Zeitpunkt für die Auswertung des primären Endpunktes</i>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																	
	<p>Table 10 Serum Oligosaccharides (µmol/L) by Timepoint (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Timepoint</th> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">Mean (SD)</th> <th rowspan="2">Median (Min; Max)</th> <th colspan="2">T test</th> </tr> <tr> <th>p</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Baseline</td> <td>Actual value</td> <td rowspan="2">33</td> <td>6.90 (2.30)</td> <td>7.00 (2.3; 15.0)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Change from baseline</td> <td>Absolute</td> <td>-5.01 (2.33)</td> <td>-4.65 (-13.0;-2.0)</td> <td><.001</td> <td>(-5.99,-4.02)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Month 6</td> <td>Actual value</td> <td rowspan="2">24</td> <td>2.60 (0.97)</td> <td>2.60 (1.3; 5.0)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Change from baseline</td> <td>%</td> <td>-64.1 (14.86)</td> <td>-66.7 (-86.7;-28.6)</td> <td><.001</td> <td>(-70.4, -57.8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Month 12</td> <td>Actual value</td> <td rowspan="2">31</td> <td>1.61 (1.12)</td> <td>1.30 (0.5; 5.5)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Change from baseline</td> <td>Absolute</td> <td>-5.41 (2.87)</td> <td>-5.50 (-14.5;-0.2)</td> <td><.001</td> <td>(-6.47,-4.36)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Month 18</td> <td>Actual value</td> <td rowspan="2">11</td> <td>1.59 (1.56)</td> <td>1.20 (0.5; 5.8)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Change from baseline</td> <td>%</td> <td>-76.0 (31.21)</td> <td>-80.0 (-96.7;-3.5)</td> <td><.001</td> <td>(-92.5,-55.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Month 24</td> <td>Actual value</td> <td rowspan="2">10</td> <td>1.45 (0.57)</td> <td>1.35 (0.7; 2.6)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Change from baseline</td> <td>Absolute</td> <td>-5.12 (1.12)</td> <td>-5.25 (-6.7;-3.3)</td> <td><.001</td> <td>(-5.92,-4.32)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Month 36</td> <td>Actual value</td> <td rowspan="2">3</td> <td>6.20 (5.46)</td> <td>3.30 (2.8; 12.5)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Change from baseline</td> <td>%</td> <td>-13.6 (59.19)</td> <td>-41.1 (-54.1;-54.3)</td> <td>0.729</td> <td>(-161, 133.4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Month 48</td> <td>Actual value</td> <td rowspan="2">9</td> <td>1.57 (0.90)</td> <td>1.60 (0.5; 3.6)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Change from baseline</td> <td>Absolute</td> <td>-7.43 (2.81)</td> <td>-6.90 (-13.3;-4.4)</td> <td><.001</td> <td>(-9.59,-5.27)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Last observation</td> <td>Actual value</td> <td rowspan="2">33</td> <td>2.31 (2.19)</td> <td>1.70 (0.5; 12.5)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Change from baseline</td> <td>%</td> <td>-62.8 (33.61)</td> <td>-75.0 (-91.8;-54.3)</td> <td><.001</td> <td>(-74.7,-50.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Table 14.2.1.1 CI=confidence interval, FAS=full analysis set, max=maximum, min=minimum, n=number of patients, SD=standard deviation</p> <p>b) Die Studie rhLAMAN-10 erlaubt eine Langzeitbeobachtung nur für neun Patienten aus den Phase-I- bis Phase-IIb-Studien</p>	Timepoint		n	Mean (SD)	Median (Min; Max)	T test		p	95% CI	Baseline	Actual value	33	6.90 (2.30)	7.00 (2.3; 15.0)	-	-	Change from baseline	Absolute	-5.01 (2.33)	-4.65 (-13.0;-2.0)	<.001	(-5.99,-4.02)	Month 6	Actual value	24	2.60 (0.97)	2.60 (1.3; 5.0)	-	-	Change from baseline	%	-64.1 (14.86)	-66.7 (-86.7;-28.6)	<.001	(-70.4, -57.8)	Month 12	Actual value	31	1.61 (1.12)	1.30 (0.5; 5.5)	-	-	Change from baseline	Absolute	-5.41 (2.87)	-5.50 (-14.5;-0.2)	<.001	(-6.47,-4.36)	Month 18	Actual value	11	1.59 (1.56)	1.20 (0.5; 5.8)	-	-	Change from baseline	%	-76.0 (31.21)	-80.0 (-96.7;-3.5)	<.001	(-92.5,-55.0)	Month 24	Actual value	10	1.45 (0.57)	1.35 (0.7; 2.6)	-	-	Change from baseline	Absolute	-5.12 (1.12)	-5.25 (-6.7;-3.3)	<.001	(-5.92,-4.32)	Month 36	Actual value	3	6.20 (5.46)	3.30 (2.8; 12.5)	-	-	Change from baseline	%	-13.6 (59.19)	-41.1 (-54.1;-54.3)	0.729	(-161, 133.4)	Month 48	Actual value	9	1.57 (0.90)	1.60 (0.5; 3.6)	-	-	Change from baseline	Absolute	-7.43 (2.81)	-6.90 (-13.3;-4.4)	<.001	(-9.59,-5.27)	Last observation	Actual value	33	2.31 (2.19)	1.70 (0.5; 12.5)	-	-	Change from baseline	%	-62.8 (33.61)	-75.0 (-91.8;-54.3)	<.001	(-74.7,-50.8)	
Timepoint							n	Mean (SD)	Median (Min; Max)	T test																																																																																																									
		p	95% CI																																																																																																																
Baseline	Actual value	33	6.90 (2.30)	7.00 (2.3; 15.0)	-	-																																																																																																													
	Change from baseline		Absolute	-5.01 (2.33)	-4.65 (-13.0;-2.0)	<.001	(-5.99,-4.02)																																																																																																												
Month 6	Actual value	24	2.60 (0.97)	2.60 (1.3; 5.0)	-	-																																																																																																													
	Change from baseline		%	-64.1 (14.86)	-66.7 (-86.7;-28.6)	<.001	(-70.4, -57.8)																																																																																																												
Month 12	Actual value	31	1.61 (1.12)	1.30 (0.5; 5.5)	-	-																																																																																																													
	Change from baseline		Absolute	-5.41 (2.87)	-5.50 (-14.5;-0.2)	<.001	(-6.47,-4.36)																																																																																																												
Month 18	Actual value	11	1.59 (1.56)	1.20 (0.5; 5.8)	-	-																																																																																																													
	Change from baseline		%	-76.0 (31.21)	-80.0 (-96.7;-3.5)	<.001	(-92.5,-55.0)																																																																																																												
Month 24	Actual value	10	1.45 (0.57)	1.35 (0.7; 2.6)	-	-																																																																																																													
	Change from baseline		Absolute	-5.12 (1.12)	-5.25 (-6.7;-3.3)	<.001	(-5.92,-4.32)																																																																																																												
Month 36	Actual value	3	6.20 (5.46)	3.30 (2.8; 12.5)	-	-																																																																																																													
	Change from baseline		%	-13.6 (59.19)	-41.1 (-54.1;-54.3)	0.729	(-161, 133.4)																																																																																																												
Month 48	Actual value	9	1.57 (0.90)	1.60 (0.5; 3.6)	-	-																																																																																																													
	Change from baseline		Absolute	-7.43 (2.81)	-6.90 (-13.3;-4.4)	<.001	(-9.59,-5.27)																																																																																																												
Last observation	Actual value	33	2.31 (2.19)	1.70 (0.5; 12.5)	-	-																																																																																																													
	Change from baseline		%	-62.8 (33.61)	-75.0 (-91.8;-54.3)	<.001	(-74.7,-50.8)																																																																																																												

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>rhLAMAN-02, -03 und -04, obwohl die Dosierung von Velmanase alfa zu Beginn des Studienprogramms höher war.</i></p> <p>In die Studie rhLAMAN-10 fließen die Daten aller rhLAMAN-Studien des Studienprogramms ein. Zu Beginn des Studienprogramms variierten die Dosierungen von 6,25 U/kg bis 100 U/kg (rhLAMAN-02), 25 U/kg und 50 U/kg (rhLAMAN-03) und 1 mg/kg (rhLAMAN-04, rhLAMAN-05). Zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie rhLAMAN-10 hatten jedoch alle Patienten für mindestens 1 Jahr eine zulassungskonforme Behandlung mit Velmanase alfa von 1 mg/kg erhalten. Die höhere Dosierung zu Beginn des Studienprogramms hat deshalb keinen Einfluss auf die Ergebnisse.</p> <p>Im Folgenden werden Auswertungen der Studie rhLAMAN-10 zu Monat 12 dargestellt, um zu zeigen, dass die Ergebnisse für die Studienpopulation der rhLAMAN-10 Studie zu Monat 12 mit den Ergebnissen der Studienpopulation aus rhLAMAN-05 zu Monat 12 vergleichbar sind und der Erhalt höherer Dosierungen zu Studienanfang keine Auswirkungen auf die Ergebnisse hat (s. Tabelle 4). Zusätzlich stellt Chiesi GmbH Auswertungen der Studie rhLAMAN-10 zu Monat 48 auf Basis der verfügbaren Daten dar, um zu zeigen, dass diese Auswertungen konsistent mit den im Nutzendossier dargestellten Ergebnissen zur letzten verfügbaren Beobachtung sind (s. Tabelle 5).</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es wurden für alle Endpunkte die Veränderung gegenüber Baseline zu Monat 12 (für n = 31 Patienten) und zu Monat 48 (für n = 9 Patienten) berechnet.</p> <p>Die Auswertung der 12 Monatsdaten von Patienten unter Behandlung mit Velmanase alfa ist in Bezug auf die Effektrichtung konsistent zwischen den Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10, mit Ausnahme der Endpunkte BOT2 (Schnelligkeit & Geschicklichkeit) und Leiter-R (äquivalentes Alter Aufmerksamkeit und Gedächtnis). Der Vergleich der 12 Monatsdaten mit den 48 Monatsdaten der Studie rhLAMAN-10 zeigt eine gleichbleibende Effektrichtung in allen Endpunkten, mit Abweichungen in den Endpunkten BOT2 (Körperkoordination, Schnelligkeit & Geschicklichkeit) sowie der Reintonaudiometrie (Knochenleitung des besseren Ohrs, Luftleitung des rechten Ohrs) (s. Tabelle 4 und Tabelle 5). Auf Grund der geringen Stichprobengröße zu 48 Monaten zeigen einige Endpunkte trotz gleichbleibender Effektrichtung im Vergleich zu 12 Monaten keine Signifikanz mehr. Dies betrifft die Endpunkte FVC%, BOT2 (Handkoordination, Gesamtwert) und Leiter R (äquivalentes Alter Visualisierung und logisches Denken).</p>	

Tabelle 4: Ergebnisse für Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität zu Monat 12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Monat 12	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a
Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel					
Serum-Oligosaccharid-Spiegel	31	7,0 (2,3)	1,6 (1,1)	-5,41 [-5,82; -5,01]	-80,08 [-84,00; -75,19]
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT					
3MSCT	31	54,2 (12,7)	58,5 (14,9)	4,25 [1,15; 7,34]	7,65 [1,45; 14,23]
6MWT	31	470,5 (91,0)	492,4 (83,7)	21,89 [0,17; 43,60]	5,55 [0,72; 10,63]
FVC%	31	86,1 (17,7)	93,2 (20,8)	6,55 [1,46; 11,65]	7,22 [0,83; 14,03]
Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ					
CHAQ Beeinträchtigungsi- ndex	31	1,3 (0,8)	1,2 (0,7)	-0,10 [-0,23; 0,03]	-13,81 [-28,83; 4,37]
CHAQ VAS Schmerz	31	0,6 (0,7)	0,8 (0,9)	0,15 [-0,13; 0,42]	-18,96 [-54,38; 43,96]
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1					
FEV1 (l)	31	2,5 (1,0)	2,8 (1,0)	0,28 [0,15; 0,40]	12,41 [6,36; 18,79]
Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2					

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	BOT2 Feinmotorische Steuerung	31	51,5 (21,1)	53,3 (18,3)	1,71 [-0,59; 4,01]	11,05 [6,58; 15,71]				
BOT2 Handkoordination	31	30,5 (15,2)	33,6 (15,1)	3,06 [0,69; 5,43]	11,79 [0,01; 24,96]					
BOT2 Körperkoordination	31	18,8 (10,8)	20,7 (12,1)	1,97 [-0,22; 4,15]	11,19 [-2,39; 26,65]					
BOT2 Schnelligkeit & Geschicklichkeit	31	10,8 (6,6)	11,5 (7,5)	0,74 [-0,46; 1,95]	4,04 [-9,13; 19,11]					
BOT2 Gesamtwert	31	111,6 (45,1)	119,1 (44,9)	7,48 [1,95; 13,02]	9,15 [4,02; 14,53]					
Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R										
Leiter R – äquivalentes Alter Aufmerksamkeit und Gedächtnis, Jahre	31	6,7 (2,2)	6,9 (2,0)	0,17 [-0,33; 0,66]	4,09 [-3,06; 11,76]					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Leiter R – äquivalentes Alter Visualisierung und logisches Denken, Jahre	31	6,0 (1,6)	6,3 (1,5)	0,32 [0,06; 0,58]	6,03 [2,01; 10,20]
Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie						
	Knochenleitung des besseren Ohrs, dBHL	31	52,0 (12,0)	53,3 (11,4)	1,47 [-0,71; 3,65]	3,26 [-1,69; 8,45]
	Luftleitung des linken Ohrs, dBHL	31	61,4 (16,4)	61,3 (15,6)	-0,10 [-2,79; 2,59]	-0,31 [-4,79; 4,37]
	Luftleitung des rechten Ohrs, dBHL	31	61,2 (17,2)	62,1 (17,4)	0,88 [-2,66; 4,43]	1,75 [-3,23; 6,99]
Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden						
	CHAQ – VAS Allgemeines Wohlbefinden	31	1,0 (0,8)	1,1 (0,7)	0,09 [-0,16; 0,34]	18,16 [-10,33; 55,70]
Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	EQ-5D-5L – Index	31	0,6 (0,2)	0,7 (0,2)	0,03 [-0,01; 0,08]	5,48 [-2,12; 13,68]			
	EQ-5D-5L – VAS	31	67,4 (18,7)	69,0 (16,6)	1,57 [-5,24; 8,38]	3,56 [-6,95; 15,26]			
<p>a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; BOT2: Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; dBHL: Dezibel Hörverlust; EQ-5D-5L: European-Quality of Life Questionnaire-5 Dimension-5 Level; FVC: Forciertes Vitalkapazität; FEV1: Einsekundenkapazität; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall</p>									
<p>Tabelle 5: Ergebnisse für Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität zu Monat 48 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>									
rhLAMAN-10 <i>Full Analysis Set</i>		N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Monat 48	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a			
Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel									

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Serum- Oligosaccharid- Spiegel	9	9,0 (2,7)	1,6 (0,9)	-7,43 [-8,25; -6,61]	-84,26 [-90,31; -74,44]		
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT								
	3MSCT	9	52,6 (14,2)	69,7 (15,1)	17,07 [8,04; 26,10]	36,30 [21,24; 53,22]		
	6MWT	9	452,8 (106,7)	522,6 (77,1)	69,72 [25,37; 114,07]	18,83 [9,43; 29,04]		
	FVC%	9	81,7 (14,1)	98,3 (12,4)	13,73 [-0,12; 27,58]	16,97 [1,52; 34,76]		
Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ								
	CHAQ Beeinträchtigungsi ndex	9	1,0 (0,8)	0,9 (0,6)	-0,10 [-0,41; 0,21]	-10,31 [-54,73; 77,71]		
	CHAQ VAS Schmerz	9	0,4 (0,5)	0,4 (0,6)	0,06 [-0,42; 0,55]	9,14 [-99,98; 749351,3]		
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1								

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	FEV1 (l)	9	2,1 (0,8)	3,0 (0,7)	0,81 [0,20; 1,43]	40,40 [13,15; 74,22]
Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2						
	BOT2 Feinmotorische Steuerung	9	45,6 (20,4)	51,8 (22,6)	6,22 [-2,68; 15,12]	11,79 [-6,41; 33,55]
	BOT2 Handkoordination	9	33,8 (17,3)	37,4 (18,7)	3,67 [-4,49; 11,83]	14,45 [-7,09; 40,97]
	BOT2 Körperkoordination	9	26,8 (12,5)	26,2 (14,4)	-0,56 [-9,32; 8,21]	4,82 [-20,41; 38,05]
	BOT2 Schnelligkeit & Geschicklichkeit	9	14,6 (7,1)	12,9 (9,1)	-1,67 [-7,33; 4,00]	-24,13 [-51,27; 18,13]
	BOT2 Gesamtwert	9	120,7 (54,1)	128,3 (59,4)	7,67 [-17,32; 32,66]	8,03 [-10,38; 30,22]
Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Leiter R – äquivalentes Alter Aufmerksamkeit und Gedächtnis, Jahre	Zu Monat 48 nicht erhoben					
	Leiter R – äquivalentes Alter Visualisierung und logisches Denken, Jahre	9	5,7 (1,3)	5,9 (1,4)	0,20 [-0,31; 0,71]	3,62 [-4,37; 12,28]	
	Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie						
	Knochenleitung des besseren Ohrs, dBHL	9	51,4 (12,5)	47,6 (13,8)	-3,73 [-8,56; 1,09]	-8,84 [-17,59; 0,84]	
	Luftleitung des linken Ohrs, dBHL	9	60,7 (17,8)	56,5 (15,7)	-4,13 [-11,18; 2,91]	-6,88 [-17,09; 4,60]	
	Luftleitung des rechten Ohrs, dBHL	9	59,7 (19,9)	54,3 (12,9)	-5,37 [-9,26; -1,47]	-6,12 [-12,33; 0,54]	
	Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								
	CHAQ – VAS Allgemeines Wohlbefinden	9	0,7 (0,6)	0,9 (0,8)	0,16 [-0,27; 0,60]	23,03 [-35,79; 135,75]			
	Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L								
	EQ-5D-5L – Index	Zu Monat 48 nicht erhoben.							
	EQ-5D-5L – VAS	Zu Monat 48 nicht erhoben.							
	<p>a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell;</p> <p>BOT2: Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; dBHL: Dezibel Hörverlust; EQ-5D-5L: European-Quality of Life Questionnaire-5 Dimension-5 Level; FVC: Forciertes Vitalkapazität; FEV1: Einsekundenkapazität; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall</p>								
	<p>Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der 12-Monatsauswertung der Studie rhLAMAN-10 die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 und zeigen damit, dass der Erhalt höherer Dosierungen von Velmanase alfa zu Studienanfang keine Auswirkungen auf die langfristigen Ergebnisse hat. Ebenfalls wurde eine Konsistenz der Ergebnisse zwischen der Auswertung der Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 zu Monat 12 gezeigt. Zwischen Monat 12 und Monat 48 der Studie rhLAMAN-10 sind gleichbleibende Effektrichtungen zu sehen. Diese erreichen jedoch</p>								

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

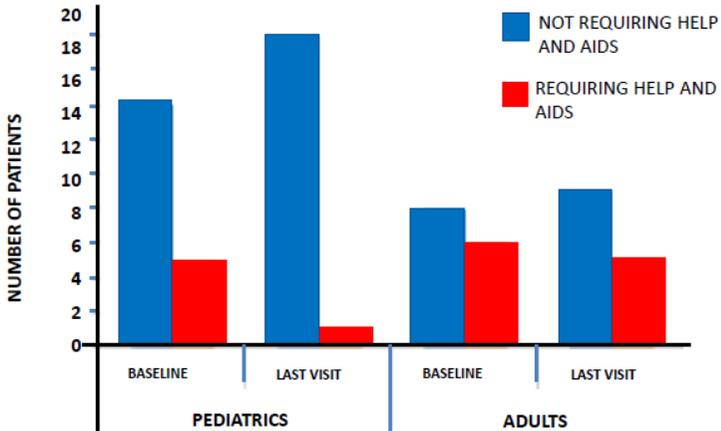
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf Grund der geringen Stichprobengröße zu Monat 48 – bedingt durch den Status einer sehr seltenen Krankheit („ultra-orphan“) und einer dementsprechend geringen Patientenpopulation – teilweise nicht mehr den Status der Signifikanz. Die Konsistenz der messbaren klinischen Effekte in der körperlichen Leistungsfähigkeit, besonders hervorzuheben ist hierbei die signifikante Verbesserung im 6MWT, ist in Anbetracht des progredienten Krankheitsverlaufes der Alpha-Mannosidose als Beispiel für eine langanhaltende Leistungssteigerung zu sehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Keine Änderung vorgeschlagen. Die dargestellten Daten auf Basis der Studie rhLAMAN-10 stützen den im Nutzendossier dargestellten Langzeiteffekt von Velmanase alfa.</p>	
S. 48, Zeilen 41ff. bis S. 49, Zeile 5	<p>Anmerkung des G-BA: Dauer der Erkrankung und Verwendung von Hilfs- und Heilmitteln</p> <p><i>„Hilfreich wären Vergleiche sowohl der Altersstruktur als auch der Dauer der Erkrankung im Verhältnis zu den Beschwerden oder zur Verwendung von Heil- und Hilfsmitteln außer Medikamenten. Im Herstellerdossier erwähnt sind diesbezüglich Gehhilfen, Physiotherapie, Beatmungsunterstützung, allgemeine Behandlung von Komorbiditäten, unterstützende Maßnahmen zu Hause (wie Hebevorrichtung), größere chirurgische Eingriffe</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Velmanase alfa nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>(Ventrikuloperitoneale Shunts, Halswirbelsäulendekompression, Gelenkersatz) oder die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation.“</i></p> <p>Stellungnahme Chiesi GmbH</p> <p>Bei Alpha-Mannosidose handelt es sich um eine genetische Erkrankung, die seit der Geburt besteht. Der Diagnosezeitpunkt variiert sehr stark, da diese Erkrankung relativ unbekannt ist und die unterschiedlichen Symptome häufig nicht in Zusammenhang gebracht werden. Folglich kann der Zeitpunkt der Diagnose nicht als Beginn oder Manifestation der Erkrankung für eine Auswertung herangezogen werden.</p> <p>Auf Grundlage des CHAQ wurde eine Auswertung bezüglich der Verwendung von Gehhilfen (Rollator, Gehstock, Krücken oder Rollstuhl) und benötigter Unterstützung beim Gehen in der pädiatrischen Population und der erwachsenen Population der Studie rhLAMAN-10 zu Baseline im Vergleich zur letzten Visite erstellt (s. Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.). Obwohl die Verwendung von Rollstühlen unter Verwendung des CHAQ aufgezeichnet wurde, waren die Patienten zu Beginn der Studie nicht grundsätzlich an den Rollstuhl gebunden (gemäß den Zulassungskriterien der rhLAMAN-Studien), da die Patienten Ausdauer-/Gehtests absolvieren mussten.</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. zeigt, dass der Bedarf an Gehhilfen/ Unterstützung beim Gehen zur letzten Visite im Vergleich zu Baseline abnimmt. Zum Zeitpunkt der letzten Visite benötigte ein Patient von sechs Patienten aus der erwachsenen Population (N = 14) keinerlei Gehhilfen oder Unterstützungen beim Gehen mehr, was einer Reduktion um 20 % entspricht. In der pädiatrischen Population (N = 19) sind es sogar vier von insgesamt fünf Patienten, die bei der letzten Visite keinerlei Gehhilfen oder Unterstützungen beim Gehen</p> <p>mehr benötigen, was eine Reduktion um 80 % bedeutet. Die</p>	

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																		
	<p>Ergebnisse zeigen, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Velmanase alfa für einige Patienten zu einer erheblichen Verbesserung der allgemeinen Lebenssituation führen kann.</p> <p><i>Abbildung 2 Verwendung von Hilfsmitteln in der Studie rhLAMAN-10</i></p>  <p>The bar chart displays the number of patients in two groups: Pediatrics and Adults. For each group, data is shown at Baseline and Last Visit. The Y-axis represents the 'NUMBER OF PATIENTS' from 0 to 20. The legend indicates two categories: 'NOT REQUIRING HELP AND AIDS' (blue bars) and 'REQUIRING HELP AND AIDS' (red bars).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Time Point</th> <th>NOT REQUIRING HELP AND AIDS</th> <th>REQUIRING HELP AND AIDS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PEDIATRICS</td> <td>BASELINE</td> <td>15</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>LAST VISIT</td> <td>19</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ADULTS</td> <td>BASELINE</td> <td>8</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>LAST VISIT</td> <td>9</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Time Point	NOT REQUIRING HELP AND AIDS	REQUIRING HELP AND AIDS	PEDIATRICS	BASELINE	15	5	LAST VISIT	19	1	ADULTS	BASELINE	8	6	LAST VISIT	9	5	
Group	Time Point	NOT REQUIRING HELP AND AIDS	REQUIRING HELP AND AIDS																	
PEDIATRICS	BASELINE	15	5																	
	LAST VISIT	19	1																	
ADULTS	BASELINE	8	6																	
	LAST VISIT	9	5																	

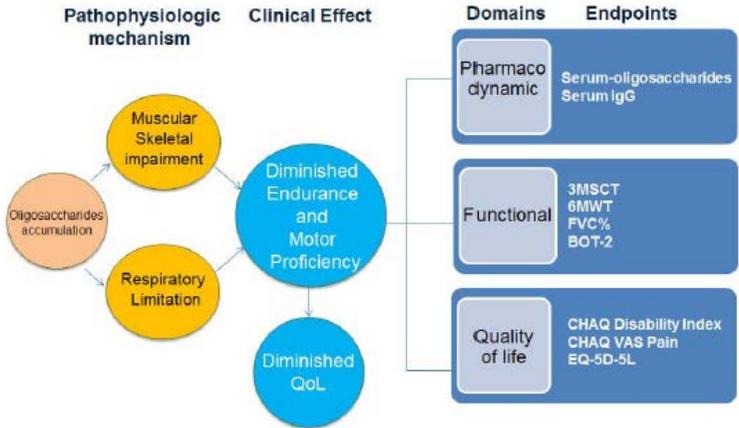
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, Zeilen 12ff.	<p>Anmerkung des G-BA: Multi-Domänen-Respondermodell</p> <p><i>„Für das Zulassungsverfahren wurde eine Multi-Domänen-Responderanalyse durchgeführt, die nicht per Protokoll geplant war. In den drei Einzeldomänen „Pharmakodynamik“, „Körperliche Leistungsfähigkeit“ und „Lebensqualität“ sind Daten von insgesamt sechs ausgewählten Endpunkten ungewichtet aggregiert. Zuvor wurden für die eingeschlossenen Endpunkte individuelle Relevanzschwellen festgelegt. Eine Gesamtresponse ist erreicht, wenn in mindestens zwei Einzeldomänen eine Response erzielt werden konnte.</i></p> <p><i>Aus folgenden Gründen werden die Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells in dieser Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• die Post-hoc-Entwicklung des Modells (als Antwort auf die Fragen der EMA von Tag 120 des Bewertungsverfahrens [6]),</i> <i>• die Einbeziehung der nicht validierten Surrogatendpunkte „Serum-Oligosaccharid-Spiegel“ und „FVC%“ in das Modell,</i> <i>• die teilweise Kombination von patientenrelevanten Endpunkten mit nicht validierten Surrogatendpunkten,</i> <i>• die fragliche Auswahl der Endpunkte für das Modell,</i> 	<p>Aus den folgenden Gründen werden die Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells in dieser Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Post-hoc-Entwicklung des Modells (als Antwort auf die Fragen der EMA von Tag 120 des Bewertungsverfahrens • die Einbeziehung der nicht validierten Surrogatendpunkte „Serum-Oligosaccharid-Spiegel“ und „FVC%“ in das Modell, • die teilweise Kombination von patientenrelevanten Endpunkten mit nicht validierten Surrogatendpunkten, • die fragliche Auswahl der Endpunkte für das Modell, • die fehlende Diskussion zu einer möglicherweise notwendigen Gewichtung der Variablen im Modell und • die Nutzung des CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) für Endpunkte der Domäne „Lebensqualität“, obwohl es sich dabei um ein Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (Kategorie „Morbidität“) handelt. <p>Trotz der methodischen Schwächen des Multi-Domänen-Respondermodells insgesamt wurde für die post hoc durchgeführten Responderanalysen jener Einzelendpunkte des Modells geprüft, ob sie für diese Nutzenbewertung relevant sind.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>die fehlende Diskussion zu einer möglicherweise notwendigen Gewichtung der Variablen im Modell und</i> • <i>die Nutzung des CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) für Endpunkte der Domäne „Lebensqualität“, obwohl es sich dabei um ein Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (Kategorie „Morbidität“) handelt.“</i> <p>Stellungnahme Chiesi GmbH</p> <p>Der G-BA stuft die Multi-Domänen-Responderanalyse aufgrund der folgenden Aspekte als nicht bewertungsrelevant ein:</p> <p style="padding-left: 20px;">a) <i>Post-hoc-Entwicklung des Modells; Fehlende Diskussion zu einer möglicherweise notwendigen Gewichtung der Variablen im Modell; Nutzung des CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) für Endpunkte der Domäne „Lebensqualität“, obwohl es sich dabei um ein Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (Kategorie „Morbidität“) handelt.</i></p> <p>Die Multi-Domänen-Responderanalyse wurde auf Aufforderung der European Medicines Agency (EMA) durchgeführt. Dieser Ansatz ist nach der Einschätzung der EMA bei einer Krankheit, die sich durch</p>	<p>Auch unter Berücksichtigung der Anmerkungen der Stellungnahme ist das Multi-Domänen-Respondermodell aufgrund der genannten methodischen Schwächen für die Nutzenbewertung ungeeignet und kann nicht berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hohe individuelle Heterogenität in der Ausprägung der klinischen Symptome und einer gleichzeitig sehr kleinen Patientenpopulation auszeichnet, der Auswertung der Einzelendpunkte vorzuziehen (EMA 2018a). Die Akzeptanz von Multi-Domänen-Responderanalysen für seltene Krankheiten nimmt in den letzten Jahren mehr und mehr zu, wie deren Verwendung in den Zulassungsverfahren für Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (MPS IVA) (Elosulfase alfa) und Typ VII (MPS VII) (Vestronidase alfa) zeigt (EMA 2014, 2018b).</p> <p>Alpha-Mannosidose manifestiert sich in Form einer heterogenen Symptomatik, die multiple Organsysteme betrifft und patientenindividuell ausgeprägt ist. Das Multi-Domänen-Respondermodell bildet die ineinandergreifenden Aspekte der Krankheit, die bei jedem Patienten individuell ausgeprägt sind, unter Berücksichtigung seiner Heterogenität bestmöglich ab. Als Grundlage wurde folgendes Krankheitsmodell herangezogen, das die Pathophysiologie der Krankheit als auch die Krankheitslast berücksichtigt. Die Aggregation von Oligosacchariden, die als Folge einer Mutation im Gen für das Enzym Alpha-Mannosidase auftritt, führt zu verschiedenen, variablen Symptomen, die das Krankheitsbild der Alpha-Mannosidose ausmachen und als Folge zur Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten führen. Die drei definierten Domänen, d.h. die Domäne der Pharmakodynamik, die Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit und die Domäne der</p>	

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Lebensqualität repräsentieren anhand erfassbarer Endpunkte bestmöglich die Heterogenität des Krankheitsbildes. Der Zusammenhang zwischen Pathophysiologie, klinischem Effekt und Multi-Domänen-Respondermodell ist in Abbildung 3 dargestellt.</p>  <p>Pathophysiologic mechanism</p> <ul style="list-style-type: none"> Oligosaccharides accumulation Muscular Skeletal impairment Respiratory Limitation <p>Clinical Effect</p> <ul style="list-style-type: none"> Diminished Endurance and Motor Proficiency Diminished QoL <p>Domains</p> <ul style="list-style-type: none"> Pharmaco dynamic Functional Quality of life <p>Endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> Serum-oligosaccharides, Serum IgG 3MSCT, 6MWT, FVC%, BOT-2 CHAQ Disability Index, CHAQ VAS Pain, EQ-5D-5L <p>Abbildung 3 Multi-Domänen-Respondermodell</p> <p>Der Endpunkt Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels ist als Schlüsselendpunkt zur Wirksamkeit der Domäne der Pharmakodynamik zugeordnet (s. Abbildung 3). Die Reduktion der Serum-Oligosaccharide ist die Voraussetzung zur Verbesserung der klinischen Symptomatik und dient bei einer langsam progredienten Erkrankung, wie der Alpha-Mannosidose, als zuverlässiger und</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt, auch nach einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten. Die statistisch signifikante Senkung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels geht mit der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit einher (Borgwardt et al. 2013).</p> <p>Die Endpunkte Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT, 6MWT und FVC% sind der Domäne körperliche Leistungsfähigkeit zugeordnet, da Muskel- und Skelettanomalien sowie eine reduzierte Lungenfunktion als charakteristisch für die Erkrankung gelten und durch die genannten Messinstrumente adäquat erfasst werden. Um eine Übergewichtung von Lungenfunktionsparametern in dieser Domäne zu vermeiden, wurden die zusätzlichen Endpunkte zur körperlichen Leistungsfähigkeit, die Einsekundenkapazität (FEV1) und der Peak Expirationsfluss (PEF), nicht in das Multi-Domänen-Respondermodell eingeschlossen.</p> <p>Der Endpunkt Veränderung der Lebensqualität mittels CHAQ wurde der Domäne Lebensqualität zugeordnet, da dieser Fragebogen die mit der Erfassung der alltäglichen Beeinträchtigung und des empfundenen Schmerzes direkt die Lebensqualität des Patienten widerspiegelt (siehe weiter unten „Anmerkungen des G-BA zu Einzelendpunkten“). Die EMA hat die Zuordnung des CHAQ als Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt (EMA 2018a).</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Endpunkte EQ-5D-5L und BOT-2 wurden in das Krankheitsmodell, jedoch nicht in das Multi-Domänen-Respondermodell aufgenommen, da diese Endpunkte nicht in allen Studien des klinischen Studienprogramms erhoben wurden. Da Velmanase alfa die Blut-Hirn-Schranke nicht zu überwinden vermag, wurden die Endpunkte zur Messung neurologischer Manifestationen (Leiter-R und Reintonaudiometrie) ebenfalls nicht eingeschlossen.</p> <p>Nach Einschätzung der EMA sind alle im Multi-Domänen-Responder-Modell berücksichtigten Endpunkte für die Krankheit relevant (EMA 2018a). Dies schließt die Endpunkte Serum-Oligosaccharid-Spiegel und den Endpunkt FVC% ein.</p> <p>Das Multi-Domänen-Respondermodell bildet dementsprechend das heterogene Krankheitsbild der Alpha-Mannosidose adäquat ab. Vor diesem Hintergrund sind die Domänen und die Endpunkte innerhalb der Domänen bezüglich ihrer Bedeutung für das Krankheitsbild gleichwertig. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung wäre es nicht möglich eine höhere Gewichtung einzubringen, da sie von Patient zu Patient, sowohl in der Ausprägung, der Progression, der Irreversibilität als auch in der individuellen Beeinträchtigung unterschiedlich ist und auch von dem Alter der Therapieinitiierung abhängig ist. Eine Gewichtung einzelner Variablen im Modell ist weder sinnvoll noch valide zu begründen und schließt sich damit aus.</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die im Dossier durchgeführten post-hoc Responderanalysen auf Basis der herangezogenen Relevanzschwellenwerten für die Endpunkte Serum-Oligosaccharid-Spiegel, 3MSCT, 6MWT, FVC%, CHAQ Beeinträchtigungsindex und CHAQ VAS sind relevant. Diese wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens von einer Expertengruppe auf Basis vergleichbarer Krankheitsbilder hergeleitet und von der EMA anerkannt (EMA 2018a).</p> <p>Chiesi GmbH reicht eine Auswertung des Multi-Domänen-Respondermodells nach, in der die Domäne der Pharmakodynamik nicht berücksichtigt ist. Damit soll der möglichen Kritik, die Gesamtresponse sei von der Response des Serum-Oligosaccharid-Spiegels getrieben, entgegengetreten werden. Eine Response wurde in der folgenden Auswertung erreicht, wenn in einer der Domänen „Körperliche Leistungsfähigkeit“ (entspricht dem Erreichen einer Response in mindestens einem der Endpunkte Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT, 6MWT oder FVC%) oder „Lebensqualität“ (entspricht dem Erreichen einer Response in mindestens einem der Endpunkte Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex oder CHAQ VAS Schmerz). Die Auswertung belegt, dass auch bei Nicht-Berücksichtigung der Domäne der Pharmakodynamik, unter der Behandlung mit Velmanase alfa numerisch deutlich mehr Patienten eine Response in mindestens einer der beiden Domänen erreichen als unter Placebo-Behandlung. So sind es unter</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>Behandlung mit Velmanase alfa 13 (86,7 %) von 15 Patienten gegenüber 5 (50%) von 10 Patienten unter Placebo-Behandlung (s. Tabelle 6).</p> <p>Tabelle 6 Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells aus rhLAMAN-05: Response in der Domäne der Körperlichen Leistungsfähigkeit oder Domäne der Lebensqualität</p> <table border="1" data-bbox="288 790 1171 1252"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 790 752 837">rhLAMAN-05</th> <th colspan="2" data-bbox="752 790 1171 837">Responder nach Woche 52</th> </tr> <tr> <td data-bbox="288 837 752 965"></td> <th data-bbox="752 837 981 965">Velmanase alfa Responder n/N (%)</th> <th data-bbox="981 837 1171 965">Placebo Responder n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 965 752 1013">Gesamtresponse (=2 Domänen)</td> <td data-bbox="752 965 981 1013">2/15 (13,3)</td> <td data-bbox="981 965 1171 1013">2/10 (20,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1013 752 1061">1 Domäne</td> <td data-bbox="752 1013 981 1061">11/15 (73,3)</td> <td data-bbox="981 1013 1171 1061">3/10 (30,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1061 752 1109">Keine Domäne</td> <td data-bbox="752 1061 981 1109">2/15 (13,3)</td> <td data-bbox="981 1061 1171 1109">5/10 (50,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1109 752 1252">Response in mindestens einer Domäne (Domäne der Körperlichen Leistungsfähigkeit oder Domäne der Lebensqualität)</td> <td data-bbox="752 1109 981 1252">13/15 (86,7)</td> <td data-bbox="981 1109 1171 1252">5/10 (50,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="288 1252 1171 1300">n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt</p>	rhLAMAN-05	Responder nach Woche 52			Velmanase alfa Responder n/N (%)	Placebo Responder n/N (%)	Gesamtresponse (=2 Domänen)	2/15 (13,3)	2/10 (20,0)	1 Domäne	11/15 (73,3)	3/10 (30,0)	Keine Domäne	2/15 (13,3)	5/10 (50,0)	Response in mindestens einer Domäne (Domäne der Körperlichen Leistungsfähigkeit oder Domäne der Lebensqualität)	13/15 (86,7)	5/10 (50,0)	
rhLAMAN-05	Responder nach Woche 52																			
	Velmanase alfa Responder n/N (%)	Placebo Responder n/N (%)																		
Gesamtresponse (=2 Domänen)	2/15 (13,3)	2/10 (20,0)																		
1 Domäne	11/15 (73,3)	3/10 (30,0)																		
Keine Domäne	2/15 (13,3)	5/10 (50,0)																		
Response in mindestens einer Domäne (Domäne der Körperlichen Leistungsfähigkeit oder Domäne der Lebensqualität)	13/15 (86,7)	5/10 (50,0)																		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Bei der Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa (rhLAMAN10) erreichen 29 (87,9 %) der 33 Patienten eine Response in einer der Domänen körperliche Leistungsfähigkeit oder Lebensqualität (s. Tabelle 7).</p> <p>Tabelle 7 Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells aus rhLAMAN-10: Response in Domäne der Körperlichen Leistungsfähigkeit oder Domäne der Lebensqualität</p> <table border="1" data-bbox="293 820 1173 1219"> <thead> <tr> <th>rhLAMAN-10</th> <th>Responder zur letzten verfügbaren Beobachtung, n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtresponse (=2 Domänen)</td> <td>17/33 (51,5)</td> </tr> <tr> <td>1 Domäne</td> <td>12/33 (36,4)</td> </tr> <tr> <td>Keine Domäne</td> <td>4/33 (12,1)</td> </tr> <tr> <td>Response in mindestens einer Domäne (Domäne der Körperlichen Leistungsfähigkeit oder Domäne der Lebensqualität)</td> <td>29/33 (87,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt</p> <p>Zusammenfassend ermöglicht das Multi-Domänen-Respondermodell den Nachweis eines klinischen Nutzens in einer sehr seltenen Krankheit, die sich durch eine heterogene und</p>	rhLAMAN-10	Responder zur letzten verfügbaren Beobachtung, n/N (%)	Gesamtresponse (=2 Domänen)	17/33 (51,5)	1 Domäne	12/33 (36,4)	Keine Domäne	4/33 (12,1)	Response in mindestens einer Domäne (Domäne der Körperlichen Leistungsfähigkeit oder Domäne der Lebensqualität)	29/33 (87,9)	
rhLAMAN-10	Responder zur letzten verfügbaren Beobachtung, n/N (%)											
Gesamtresponse (=2 Domänen)	17/33 (51,5)											
1 Domäne	12/33 (36,4)											
Keine Domäne	4/33 (12,1)											
Response in mindestens einer Domäne (Domäne der Körperlichen Leistungsfähigkeit oder Domäne der Lebensqualität)	29/33 (87,9)											

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenindividuelle Manifestation auszeichnet. So kann im Rahmen der direktvergleichenden Studie rhLAMAN-05 auch in einer kleinen Patientenpopulation und über eine Studiendauer von 52 Wochen bezüglich einer Response in ≥ 2 Domänen ein signifikanter Vorteil von Velmanase alfa gegenüber Placebo gezeigt werden. Dieser Vorteil bleibt bei einer Analyse ohne Einschluss der Domäne der Pharmakodynamik und Betrachtung der Response in ≥ 1 Domäne bestehen. Diese Ergebnisse werden durch die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 gestützt, in der eine Zunahme des Responderanteils nach langfristiger Velmanase alfa-Behandlung gezeigt werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die Multi-Domänen-Responderanalyse ist in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
S. 20, Zeilen 25ff.	<p>Anmerkungen des G-BA zu Einzelendpunkten</p> <p>Serum-Oligosaccharid-Spiegel</p> <p>Anmerkung des G-BA</p> <p><i>„Der Serum-Oligosaccharid-Spiegel ist ein Laborparameter und stellt kein validiertes Surrogat für patientenrelevante Endpunkte der</i></p>	Als primärer Morbiditätsendpunkt wurde der Serum-Oligosaccharid-Spiegel erfasst. Systemische Ablagerungen von Oligosacchariden

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Morbidität oder Lebensqualität dar. Er wird als nicht bewertungsrelevant eingestuft.“</i></p> <p>Stellungnahme Chiesi GmbH</p> <p>Der Serum-Oligosaccharid-Spiegel ist indikativ für die intrazelluläre lysosomale Aktivität von Velmanase alfa. Da die intrazelluläre lysosomale Aktivität bei Alpha-Mannosidose reduziert ist, dient der Serum-Oligosaccharid-Spiegel als ein Maß für die Wirksamkeit der Behandlung auf pharmakodynamischer Ebene.</p> <p>Nach Einschätzung der EMA ist ein signifikanter pharmakodynamischer Effekt einer Enzymersatztherapie, der über Biomarker gezeigt werden kann und in direkter Linie des pathophysiologischen Prozesses liegt, zwingend erforderlich, um den klinischen Nutzen der Therapie zu belegen (EMA 2018a).</p> <p>In der Multi-Domänen-Responderanalyse blieb die Reduktion der Serum-Oligosaccharidspiegel im Zeitverlauf konstant, während gleichzeitig eine Verbesserung in den Domänen körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität zur letzten verfügbaren Beobachtung deutlicher wurde. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass es einen Zusammenhang zwischen der klinisch relevanten Reduktion der Serum-Oligosaccharidspiegel und einer klinisch relevanten Verbesserung der klinischen Parameter gibt, dass diese Beziehung jedoch erst nach längerer Behandlung mit Velmanase alfa deutlich sichtbar wird.</p>	<p>sind ursächlich für das Krankheitsbild der Alpha-Mannosidose. Allerdings stellt die Serum-Oligosaccharid-Konzentration bislang weder einen etablierten Standard für die Diagnostik bzw. Therapiesteuerung dar, noch ist der Effekt einer Veränderung der Oligosaccharid-Konzentration im Serum auf patientenrelevante Endpunkte ausreichend geklärt. Darüber hinaus fehlen für den Serum-Oligosaccharid-Spiegel Referenzwerte. Folglich kann weder die Patientenrelevanz noch die therapeutische bzw. klinische Relevanz des Serum-Oligosaccharid-Spiegels ausreichend eingeschätzt werden. Der Endpunkt wird daher als nicht bewertungsrelevant eingestuft.</p> <p>Die Ergebnisse des Endpunktes werden ergänzend dargestellt, da es sich um einen primären Endpunkt der Studie handelt.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21, Zeilen 9ff.	<p>Der G-BA stuft den Endpunkt als nicht bewertungsrelevant ein. Nach Ansicht von Chiesi GmbH ist der Serum-Oligosaccharid-Spiegel und der abgeleitete Schwellenwert für die post-hoc durchgeführten Responderanalysen (vgl. Multi-Domänen-Responderanalyse) bewertungsrelevant und sollte zur Herleitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT)</p> <p>Anmerkung des G-BA</p> <p><i>„Der 3MSCT wird in dieser Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Kritisiert wird vor allen Dingen die fehlende Standardisierung der Durchführung des Tests [17,22]. Weil er einer der primären Endpunkte beider Studien ist, werden seine Ergebnisse ergänzend in Abschnitt 2.6 dargestellt.</i></p> <p><i>Mit der unzureichenden Reliabilität des Instruments fehlt eine wesentliche Voraussetzung für die Validität der Ergebnisse aus der post hoc durchgeführten Responderanalyse. Vor diesem Hintergrund wird sie kritisch gesehen und nicht dargestellt.“</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme Chiesi GmbH</p> <p>Der G-BA stuft den Endpunkt aufgrund „unzureichende[r] Reliabilität“ als Folge der „fehlende[n] Standardisierung der Durchführung des Tests“ als nicht bewertungsrelevant ein. Nach Ansicht von Chiesi GmbH ist der 3MSCT und der abgeleitete Schwellenwert für die post-hoc durchgeführten Responderanalysen bewertungsrelevant (vgl. Multi-Domänen-Responderanalyse) und sollte zur Herleitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>Der 3MSCT ist ein etabliertes Instrument, um die körperliche Ausdauer unter Enzymersatztherapien zu erfassen (Borgwardt et al. 2013). Im Praxisalltag ist das Instrument ein gängiger Standard zu Verlaufskontrollen, auch bei vergleichbaren Erkrankungen wie Mukopolysaccharidose (MPS), welche ebenfalls eine lysosomale Speicherkrankheit ist und sich durch Einschränkungen im Bewegungsapparat auszeichnet.</p> <p>Die Validität von zeitlich festgelegten Treppensteigen-Tests wurde in Patientengruppen mit Einschränkungen des Bewegungsapparates für moderat valide befunden (Nightingale et al. 2014). Verschiedene Treppensteigen-Tests zeigten sich in Patientengruppen mit motorischen Einschränkungen, die der Symptomatik von Alpha-Mannosidose-Patienten ähnlich sind (Zerebralparese, Osteoarthritis, Knie-Arthroplastik), als valide und zuverlässig sensibel für Veränderung (Zaino et al. 2004; Almeida et al. 2010; Bennell et al.</p>	<p>Der 3MSCT misst die Anzahl der Treppenstufen, die eine Person innerhalb von drei Minuten ersteigen kann. Es liegt kein etablierter Standard zur Durchführung des Tests vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren dargelegt, dass eine interne Standardisierung stattgefunden habe, allerdings wurden keine entsprechenden schriftlichen Ausführungsvorgaben vorgelegt.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 17, Zeilen 29ff.</p> <p>S. 23, Zeilen 14f. und 24ff.</p> <p>S. 24, Zeilen 20ff.</p>	<p>2011). Der G-BA hat den 3MSCT bereits als grundsätzlich patientenrelevant eingestuft (G-BA 2018). <i>Zur Standardisierung:</i> Um die Inter- und Intraraterreliabilität des 3MSCT zu maximieren, wurde die Erhebung nach einem standardisierten Protokoll in dem gleichen Zentrum (Kopenhagen) von den jeweils gleichen Personen an der jeweils gleichen Treppe, ausgerüstet mit einem nach Protokoll definiertem Geländer, durchgeführt. Verbale Ermutigungen waren mit vorgegebenen Worten aus dem Protokoll erlaubt. Während des Tests waren keine körperlichen Hilfen erlaubt (Chiesi 2018).</p> <p>6-Minuten-Gehtest (6MWT) Stellungnahme Chiesi GmbH Der G-BA stuft den 6MWT zwar als bewertungsrelevant ein, erachtet die post-hoc durchgeführte Responderanalyse auf Basis des abgeleiteten Schwellenwertes jedoch als nicht valide. Wegen der Seltenheit der Erkrankung und des heterogenen klinischen Krankheitsbildes ist die Evidenzlage über Alpha-Mannosidose sehr eingeschränkt. Unter Berücksichtigung dieses Sachverhaltes wurden der Schwellenwert im Bewertungsbericht der EMA akzeptiert und als klinisch relevant eingestuft (EMA 2018a). Dementsprechend ist der abgeleitete Schwellenwert für die post-hoc durchgeführten Responderanalysen bewertungsrelevant (vgl. Multi-Domänen-Responderanalyse) und sollte zur Herleitung des</p>	<p>Die Gehfähigkeit wurde mittels des 6MWT erhoben und in Übereinstimmung mit dem etablierten Standard der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt. Der Test misst die Strecke in Metern, die innerhalb von sechs Minuten auf einem harten, flachen Untergrund zurückgelegt werden kann. Die Messung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten bzw. der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzens berücksichtigt werden. Eine Nicht-Berücksichtigung der Ergebnisse erscheint unverhältnismäßig.</p> <p>CHAQ</p> <p>Anmerkung des G-BA</p> <p><i>„[...] die Nutzung des CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) für Endpunkte der Domäne „Lebensqualität“, obwohl es sich dabei um ein Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (Kategorie „Morbidität“) handelt.“</i></p> <p><i>„Weiterhin ist nicht offensichtlich, wann die Kinder selbst oder wann die Eltern den Fragebogen ausfüllen. [...] 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 lautet, dass Eltern zuverlässig über ihre Kinder berichten können (Spearman’s correlation coefficient = 0,84; p<0,001). 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. [...]</i></p> <p><i>Die Ergebnisse zum Endpunkt CHAQ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Velmanase alfa eingeschlossen. Die post hoc</i></p>	<p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16, Zeilen 39ff. bis S. 17, Zeile 5	<p><i>durchgeführte Responderanalyse wird als Schlussfolgerung der methodischen Kritik an den Untersuchungen zu Änderungssensitivität und MID nicht valide erachtet und nicht dargestellt.“</i></p> <p>Stellungnahme Chiesi GmbH</p> <p>Der G-BA stuft den CHAQ zwar als bewertungsrelevant ein, erachtet die post-hoc durchgeführte Responderanalyse auf Basis des abgeleiteten Schwellenwertes jedoch als nicht valide. Wegen der Seltenheit der Erkrankung und des heterogenen klinischen Krankheitsbildes ist die Evidenzlage über Alpha-Mannosidose sehr eingeschränkt. Unter Berücksichtigung dieses Sachverhaltes wurde der Schwellenwert im Bewertungsbericht der EMA akzeptiert und als klinisch relevant eingestuft (EMA 2018a). Dementsprechend ist der abgeleitete Schwellenwert für die post-hoc durchgeführten Responderanalysen bewertungsrelevant (vgl. Multi-Domänen-Responderanalyse) und sollte zur Herleitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>Auf Veranlassung der EMA fand eine Aggregation der Endpunkte CHAQ Beeinträchtigungsindex und CHAQ VAS Schmerz zur „Domäne der Lebensqualität“ für die Multi-Domänen-Responderanalyse statt und deshalb wurde der CHAQ sachgerecht der Domäne „Lebensqualität“ zugeordnet und wird nicht als ein Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (Kategorie „Morbidity“) gesehen.</p>	<p>Der CHAQ ist ein Instrument zur Erfassung des krankheitsspezifischen Funktionsstatus bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen einem und 19 Jahren mit juveniler rheumatoider Arthritis (JRA). Das als Fragebogen konstruierte Instrument kann durch die Kinder selbst oder andere Personen (wie Eltern) ausgefüllt werden. Er besteht aus einem Beeinträchtigungsindex sowie einer VAS „Schmerzen“ und einer VAS „Allgemeines Wohlbefinden“.</p> <p>Es liegt keine Validierung des CHAQ bei Patienten mit Alpha-Mannosidose vor, der Test wurde jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit JRA validiert. Aufgrund der Ähnlichkeit in den motorischen Einschränkungen und Gelenkbeschwerden, erscheint die Verwendung des Instruments in der hier zu betrachtenden Patientenpopulation gerechtfertigt. Fraglich bleibt, ob die kognitiven Einschränkungen, die bei Patienten mit Alpha-Mannosidose auftreten, Einfluss auf die Anwendung und die Ergebnisse des CHAQ haben. Selbst eingeschätzte Verbesserungen des</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Eltern bzw. die Erziehungsberechtigten wurden aufgrund der geistigen Behinderung der Patienten gebeten, den CHAQ-Behinderungsindex und den CHAQ-Schmerz (VAS) zu vervollständigen. Es ist üblich, dass der CHAQ sowohl Eltern als auch Kindern gegeben wird. Die Übereinstimmung zwischen Antworten der Eltern und der Kinder wurde in einer unabhängigen Erhebung von Brunner (Intraklassenkoeffizient: 0,51 bei $p < 0,0001$) gezeigt (Brunner et al. 2004). Mehrere Artikel über den CHAQ wurden veröffentlicht, die die Gültigkeit des Elternberichts belegen. Tatsächlich scheint der Elternbericht stärker mit anderen Maßnahmen und dem ärztlichen Bericht korreliert zu sein als der des Kindes. Darüber hinaus korreliert der Elternbericht mit anderen Kennzahlen wie PODCI und QOL. Der Elternbericht ist wichtig, da bekannt ist, dass Kinder ihre Symptome häufig nicht ausreichend angeben (Kolko und Kazdin 1993). Aus Sicht von Chiesi hat die Vervollständigung des Fragebogens durch die Eltern keinen Einfluss auf die im Dossier dargestellten Ergebnisse.</p> <p><i>Lungenfunktionswerte Forcierte Vitalkapazität und Einsekundenkapazität</i></p>	<p>Funktionsstatus über die VAS werden als patientenrelevant eingeschätzt.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung des G-BA <i>„Die Lungenfunktionswerte Forcierte Vitalkapazität und Einsekundenkapazität werden zur Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingestuft. Kritisiert wird vor allen Dingen die geringfügige Diskussion im Herstellerdossier zur Validität von spirometrischen Parametern als Surrogate für patientenrelevante Ereignisse. Fraglich bleibt, inwiefern die Einschränkungen in der respiratorischen Funktion charakteristisch sind für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose. Zur Auffassung des pU, die Situation bei Alpha-Mannosidose ist vergleichbar mit dem Krankheitsbild Mucopolysaccharidose vom Typ IVA [16], gibt es im Herstellerdossier keine Argumentation.“</i></p> <p>Stellungnahme Chiesi GmbH</p> <p>Der G-BA stuft Lungenfunktionswerte in seiner Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant ein, da die Validität spirometrischer Parameter als Surrogate für patientenrelevante Ereignisse im Nutzendossier nicht ausreichend dargelegt wurde. Zusätzlich stellt der G-BA die Relevanz der Einschränkungen in der respiratorischen Funktion für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose in Frage, obwohl er dies bereits in der Einführung zum Krankheitsbild in das Spektrum der häufigen Symptome aufnimmt (s. S. 7, Zeile 22).</p>	<p>Die respiratorische Funktion wurde mit unterschiedlichen Parametern gemessen. Die Forcierte Vitalkapazität (FVC) erfasst das Lungenvolumen zwischen maximaler Ein- und Ausatmung, die Einsekundenkapazität (FEV1) erfasst das Volumen, das bei forcierter Ausatmung innerhalb einer Sekunde ausgeatmet wird. Die Durchführung erfolgte anhand der Standards der American Thoracic Society und der European Respiratory Society.</p> <p>Obgleich die Lungenfunktion bei Patienten mit Alpha-Mannosidose beeinträchtigt sein kann, bleibt die Patientenrelevanz und die klinische Relevanz der Endpunkte FVC und FEV1 unklar. Die Lungenfunktionsparameter werden daher nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Lungenfunktion wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, die auch charakteristisch für die Erkrankung der Alpha-Mannosidose sind. So treten bei Patienten mit Alpha-Mannosidose z. B. vermehrte Lungeninfekte auf. Des Weiteren führt eine verminderte Bewegungsmöglichkeit auch zu einer Abnahme der Lungenfunktion und letztendlich auch der Leistungsfähigkeit. Hinzukommend können sich auch Muskelschwächen negativ auf den Atmungsapparat und somit auch direkt auf die Atmung auswirken. Die Erhebung dieser direkt patientenrelevanten Endpunkte ist daher im Praxisalltag bei den Verlaufskontrollen der Krankheit Standard und deutet bei einer Verschlechterung der Parameter auf eine Progression hin.</p> <p>Die EMA erkennt die Lungenparameter FVC und FEV1 als relevant für die Erkrankung Alpha-Mannosidose an (EMA 2018a). In der Studie rhLAMAN-05 zeigten Patienten eine 20 % geringere Lungenfunktion als gesunde Vergleichspersonen.</p> <p>Der G-BA stellt den Endpunkt FEV1 in der Nutzenbewertung für Elosulfase alfa in der vergleichbaren Indikation MPS IVA als ergänzend dar (G-BA 2018). Sowohl MPS als auch Alpha-Mannosidose sind lysosomale Speicherkrankheiten, die sich über Störungen des enzymatischen Abbaus von Mukopolysacchariden in Einschränkungen des Bewegungsapparats manifestiert und deren Lungenfunktion eingeschränkt ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p>	

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nach Ansicht von Chiesi GmbH sind die dargestellten Endpunkte und alle post-hoc definierten Schwellenwerte in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	

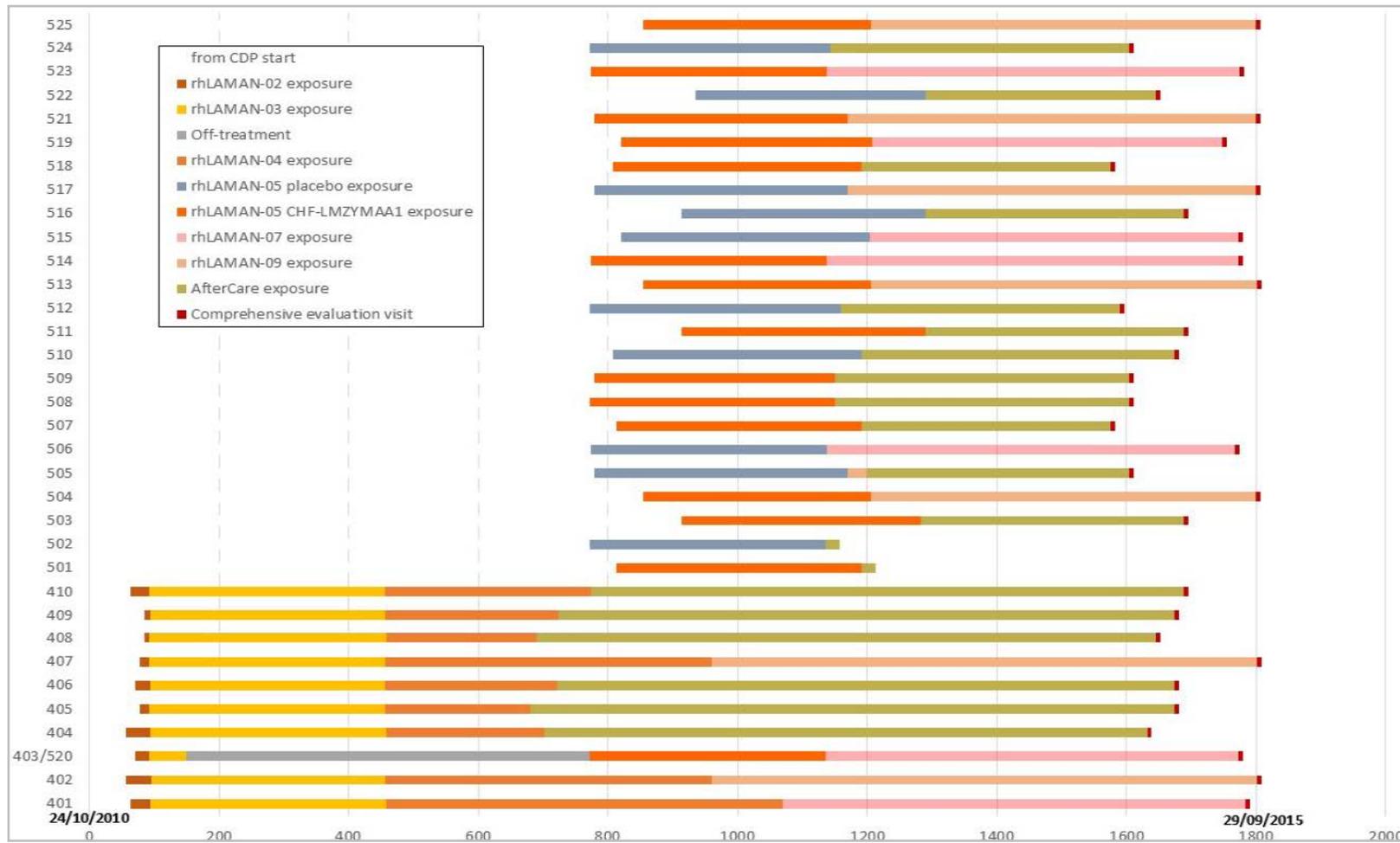


Abbildung 4 Behandlungsdauer (Tage) über verschiedene klinische Studien und den Compassionate Use Programmen³

³ Patient 502 nahm an der Studie rhLAMAN-05 im Behandlungsarm Placebo teil und erhielt im Rahmen des Nachsorgeprogramms Velmanase alfa. Kurz nach Beginn brach der Patient die Teilnahme an dem Nachsorgeprogramm ab. Da für den Patienten keine Daten während der aktiven Behandlungshase erhoben wurden, wurde er aus der Analyse ausgeschlossen.

Literaturverzeichnis

1. Almeida G. J., Schroeder C. A., Gil A. B., Fitzgerald G. K. und Piva, Sara R. 2010. *Interrater reliability and validity of the stair ascend/descend test in subjects with total knee arthroplasty*. Archives of physical medicine and rehabilitation 91 (6), S. 932–938.
2. Bennell K., Dobson F. und Hinman, Rana 2011. *Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task*. Arthritis care & research 63 (Suppl 11), S. 350–370.
3. Borgwardt L., Dali C. I., Fogh J., Mansson J. E., Olsen K. J., Beck H. C., Nielsen K. G., Nielsen L. H., Olsen S. O. E., Riise Stensland H. M. F., Nilssen O., Wibrand F., Thuesen A. M., Pearl T., Haugsted U., Saftig P., Blanz J., Jones S. A., Tytki-Szymanska A., Guffon-Fouiloux N., Beck M. und Lund, A. M. 2013. *Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study. rhLAMAN-02 und rhLAMAN-03*. Journal of Inherited Metabolic Disease 36 (6), S. 1015–1024.
4. Brunner H. I., Klein-Gitelman M. S., Miller M. J., Trombley M., Baldwin N., Kress A., Johnson A. L., Barron A. C., Griffin T. A., Passo M. H. und Lovell, Daniel J. 2004. *Health of children with chronic arthritis: relationship of different measures and the quality of parent proxy reporting*. Arthritis & Rheumatism 51 (5), S. 763–773.
5. Chiesi 2016. *Common Technical Document - Module 2.5 Clinical Overview*. Data on file.
6. Chiesi 2018. *Instructions to the Three-Minute Stair Climb Test*,
7. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Assessment report: Vimizim - Elosulfase alfa*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002779/WC500169242.pdf, abgerufen am: 14.07.2017.
8. European Medicines Agency (EMA) 2018a. *Assessment Report – Lamzede: International non-proprietary name: velmanase alfa. Procedure No. EMEA/H/C/003922/0000*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003922/WC500247291.pdf, abgerufen am: 11.04.2018.
9. European Medicines Agency (EMA) 2018b. *Assessment report - Mepsevii - International non-proprietary name: vestronidase alfa: Procedure No. EMEA/H/C/004438/0000*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mepsevii-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 11.10.2018.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *5. Kapitel der Verfahrensordnung - mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Anlage II.6: Modul 4 - Medizinischer Nutzen und Medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3528/2013-04-18_Anl2_6_Modul4.pdf, abgerufen am: 08.10.2018.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elosulfase alfa (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)*. Verfügbar unter: [85](https://www.g-ba.de/downloads/40-</div><div data-bbox=)

268-4871/2018-03-16_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_D-320_TrG.pdf, abgerufen am: 25.06.2018.

12. Kolko D. J. und Kazdin, A. E. 1993. *Emotional/behavioral problems in clinic and nonclinic children: correspondence among child, parent and teacher reports*. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 34 (6), S. 991–1006.
13. Nightingale E. J., Pourkazemi F. und Hiller, Claire E. 2014. *Systematic review of timed stair tests*. Journal of rehabilitation research and development 51 (3), S. 335–350.
14. Zaino C. A., Marchese V. G. und Westcott, Sarah L. 2004. *Timed up and down stairs test: preliminary reliability and validity of a new measure of functional mobility*. Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association 16 (2), S. 90–98.

5.2 Stellungnahme der Villa Metabolica, Universitätsmedizin Mainz (Prof. Dr. Julia B. Hennermann) & Internationales Centrum für Lysosomale Speichererkrankungen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Prof. Dr. Kurt Ullrich)

Datum	18. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Velmanase alfa
Stellungnahme von	Prof. Dr. Julia B. Hennermann, Villa Metabolica, Universitätsmedizin Mainz Prof. Dr. Kurt Ullrich, Internationales Centrum für Lysosomale Speichererkrankungen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia B. Hennermann, Prof. Dr. Kurt Ullrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Nutzenbewertung wird die Langzeitstudie mit Velmanase alfa, die rhLAMAN-10-Studie, nicht berücksichtigt, mit der Begründung, dass diese Studie ein zu hohes Verzerrungspotential aufweise.</p> <p>In der rhLAMAN-10-Studie wird gezeigt, dass Patienten unter einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa kontinuierliche Verbesserungen der verschiedenen Endpunkte aufweisen. Da es sich bei der alpha-Mannosidose um eine progressiv voranschreitende lysosomale Speichererkrankung handelt, sind diese Langzeiterfolge, mit Linderung der Beschwerden, von essentieller Bedeutung für die betroffenen Patienten.</p>	<p>Die Studie rhLAMAN-10 war als Verlängerungsstudie zur Erfassung von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Velmanase alfa geplant. Aufgrund der unterschiedlichen Einschlusszeiten in die Studie, lagen jedoch zu Studienende für die Mehrheit der Patienten nur Daten bis zu einer Beobachtungszeit von 12 Monaten vor. Diese Daten entsprechen weitestgehend den Daten der Patienten, die in der Studie rhLAMAN-05 über 52 Wochen mit Velmanase alfa behandelt wurden. Daten über einen längeren Behandlungszeitraum mit Velmanase alfa als 12 Monate liegen nur für Patienten aus drei Phase-I- bis Phase-IIb-Studien vor, wobei höhere Dosierungen von Velmanase alfa zu Beginn des Studienprogramms zu beachten sind. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 auf den Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, für die ggf. verwertbare Langzeitdaten vorliegen, entsprechend limitiert. Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Daten der einarmigen Studie rhLAMAN-10 zur Erfassung des Einflusses einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa wurden mangels einer parallelen Kontrollgruppe als Veränderung zu Baseline (intraindividueller Vorher-Nachher-Vergleich) analysiert. Ein intraindividueller Vorher-Nachher-Vergleich weist jedoch gegenüber einem Vergleich mit einer parallelen Kontrollgruppe ein hohes Verzerrungspotenzial auf.</p> <p>Aufgrund der genannten Unsicherheiten können aus den Daten der Studie rhLAMAN-10 keine über die Ergebnisse der randomisierten, verblindeten und kontrollierten Studie rhLAMAN-05 hinausgehenden Informationen abgeleitet werden. Die Studie rhLAMAN-10 wird für die Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia B. Hennermann, Prof. Dr. Kurt Ullrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia B. Hennermann, Prof. Dr. Kurt Ullrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16f	<p>Anmerkung: Zu 2.5.1.</p> <p>In der Nutzenbewertung werden die Endpunkte Vitalkapazität und Einsekundenkapazität als nicht relevant und der Endpunkt „FVC%“ als Surrogatendpunkt eingestuft.</p> <p>Die Endpunkte Vitalkapazität und Einsekundenkapazität dienen sowohl der Messung einer obstruktiven als auch einer restriktiven Lungenerkrankung und sind standardisierte Tests, nach der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society Statements (ERS). Bei Patienten mit alpha-Mannosidose sind pulmonale Beteiligungen und Einschränkungen der Lungenfunktion bekannt. In der Natural History-Studie zeigten sich eine Erniedrigung der FVC% und der FEV, sowohl bei pädiatrischen als auch bei adulten Patienten [1]. Eine signifikante Korrelation wurde bei Patienten mit alpha-Mannosidose zwischen dem Genotyp und der FVC% nachgewiesen [2].</p> <p>Bei Patienten mit anderen chronischen Lungenerkrankungen, z. B. der Mukoviszidose, ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen der FEV% und der Lebensqualität (HRQoL) gegeben [3].</p>	<p>Die respiratorische Funktion wurde mit unterschiedlichen Parametern gemessen. Die Forcierte Vitalkapazität (FVC) erfasst das Lungenvolumen zwischen maximaler Ein- und Ausatmung, die Einsekundenkapazität (FEV1) erfasst das Volumen, das bei forcierter Ausatmung innerhalb einer Sekunde ausgeatmet wird. Die Durchführung erfolgte anhand der Standards der American Thoracic Society und der European Respiratory Society.</p> <p>Obgleich die Lungenfunktion bei Patienten mit Alpha-Mannosidose beeinträchtigt sein kann, bleibt die Patientenrelevanz und die klinische Relevanz der Endpunkte FVC und FEV1 unklar. Die Lungenfunktionsparameter werden daher nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia B. Hennermann, Prof. Dr. Kurt Ullrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der spirometrischen Parameter Vitalkapazität und Einsekundenkapazität als relevante Endpunkte und Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.</p>	
S. 16/ S. 21	<p>Anmerkung: Zu 2.5.1. sowie 2.5.3. In der Nutzenbewertung wird der Endpunkt 3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Die Durchführung des Tests wird als nicht standardisiert eingeordnet. Der 3MSCT ist ein in der Betreuung von Patienten mit lysosomalen Speicherkrankungen standardisierter Test und wurde u. a. in den folgenden bereits abgeschlossenen klinischen Phase 1-3-Studien als sekundärer Endpunkt eingesetzt: Enzymersatztherapie bei Mukopolysaccharidose Typ VII, Studienmedikament: UX003 rekombinante humane Beta-Glucuronidase (rhGUS), sowie Enzymersatztherapie bei Mukopolysaccharidose Typ IVA, Studienmedikament: BMN 110 [4-10]. Treppensteigen-Tests werden auch bei anderen chronischen Erkrankungen, die ebenfalls mit einer Beeinträchtigung der</p>	<p>Der 3MSCT misst die Anzahl der Treppenstufen, die eine Person innerhalb von drei Minuten ersteigen kann. Es liegt kein etablierter Standard zur Durchführung des Tests vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren dargelegt, dass eine interne Standardisierung stattgefunden habe, allerdings wurden keine entsprechenden schriftlichen Ausführungsvorgaben vorgelegt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia B. Hennermann, Prof. Dr. Kurt Ullrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gelenkbeweglichkeit einhergehen, systematisch eingesetzt, wie beispielsweise bei juveniler Arthritis [11]. Die Fähigkeit, eine oder mehrere Treppenabsätze stiegen zu können, wird auch im Lebensqualitätsfragebogen SF-36 erhoben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung des 3-Minuten-Treppensteigen-Tests (3MSCT) als relevanten Endpunkt und Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.</p>	
S. 16f/ S. 22f	<p>Anmerkung: Zu 2.5.1. sowie 2.5.3.</p> <p>In der Nutzenbewertung wird der Endpunkt Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) in der Nutzenbewertung unter der Kategorie „Morbidity“, aber nicht „Lebensqualität“ berücksichtigt.</p> <p>Der G-BA stellt in seinen Ausführungen zu „Die Bedeutung der Lebensqualität für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses“ fest, dass Lebensqualität immer abhängig von objektiven und subjektiven Komponenten ist [12, 13]. Im CHAQ werden Änderungen der Funktionalität durch subjektive Antworten erfasst, d.h. die Ergebnisse sind nicht Folge einer ärztlichen Beschreibung sondern Folge des Selbstberichtes von Patientinnen/Patienten und/oder Sorgeberechtigten. Der Test erfasst</p>	<p>Der CHAQ ist ein Instrument zur Erfassung des krankheitsspezifischen Funktionsstatus bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen einem und 19 Jahren mit juveniler rheumatoider Arthritis (JRA). Das als Fragebogen konstruierte Instrument kann durch die Kinder selbst oder andere Personen (wie Eltern) ausgefüllt werden. Er besteht aus einem Beeinträchtigungsindex sowie einer VAS „Schmerzen“ und einer VAS „Allgemeines Wohlbefinden“.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia B. Hennermann, Prof. Dr. Kurt Ullrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>damit nicht nur Veränderungen im Sine der Morbidität sondern auch im Sinne der Lebensqualität.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung des Endpunkts Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) in der Nutzenbewertung unter der Kategorie „Lebensqualität“.</p>	<p>Es liegt keine Validierung des CHAQ bei Patienten mit Alpha-Mannosidose vor, der Test wurde jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit JRA validiert. Aufgrund der Ähnlichkeit in den motorischen Einschränkungen und Gelenkbeschwerden, erscheint die Verwendung des Instruments in der hier zu betrachtenden Patientenpopulation gerechtfertigt. Fraglich bleibt, ob die kognitiven Einschränkungen, die bei Patienten mit Alpha-Mannosidose auftreten, Einfluss auf die Anwendung und die Ergebnisse des CHAQ haben. Selbst eingeschätzte Verbesserungen des Funktionsstatus über die VAS werden als patientenrelevant eingeschätzt.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
S.46f	<p>Anmerkung:</p> <p>Zu 3.1.</p> <p>Im Nutzenbewertungsdossier wird das Fehlen von Daten zu Heil- und Hilfsmitteln bemängelt.</p> <p>Ergänzend ist anzumerken, dass in der Originalarbeit zu der rhLAMAN-10 Studie beschrieben ist, dass 4 von 5 pädiatrischen Patienten sowie 3 von 5 erwachsenen Patienten unter der Therapie</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Velmanase alfa nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Julia B. Hennermann, Prof. Dr. Kurt Ullrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Velmanase alfa keine Gehhilfen oder keinen Rollstuhl mehr benötigten [14]. Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme dieser Daten in das Nutzenbewertungsdossier.	

Literaturverzeichnis

1. Beck M et al. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:88
2. Borgwardt L et al. Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localisation. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:70
3. Abbott J et al. Longitudinal association between lung function and health-related quality of life in cystic fibrosis. *Thorax.* 2013;68:149-54
4. Berger KI et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Reflects Improved Exercise Capacity in Response to Treatment in Morquio A Patients: Results of a 52-Week Pilot Study of Two Different Doses of Elosulfase Alfa. *JIMD Rep.* 2017 Nov 21
5. Burton BK et al. Safety and physiological effects of two different doses of elosulfase alfa in patients with morquio a syndrome: A randomized, double-blind, pilot study. *Am J Med Genet A* 2015;167A(10):2272-81
6. Hendriksz CJ et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(6):979-90
7. Hendriksz CJ et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016;119(1-2):131-43
8. Hendriksz CJ et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Mol Genet Metab* 2015;114(2):178-85
9. <https://clinicaltrials.gov/>
10. Hughes D et al. Clinical outcomes in a subpopulation of adults with Morquio A syndrome: results from a long-term extension study of elosulfase alfa. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:98
11. Baydogan SN et al. Effect of strengthening versus balance-proprioceptive exercises on lower extremity function in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, single-blind clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015 Jun;94(6):417-24
12. Klakow-Franck R. Die Bedeutung von Lebensqualität – für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. IQWiG-Herbst-Symposium 2013, Köln, 30. November 2013
13. Klakow-Franck R. The relevance of quality of life for the work of the Federal Joint Committee. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2014;108:151-6
14. Lund AM et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2018 [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s10545-018-0175-2

5.3 Stellungnahme des BPI - Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	18. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Velmanase alfa / Lamzede®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Der Wirkstoff Velmanase alfa (Lamzede®) ist eine Enzymersatztherapie zur Behandlung eines seltenen Leidens, der leichten bis mittelschweren Alpha-Mannosidose. Sie stellt die einzige zielgerichtete Therapiemöglichkeit für betroffene Patienten dar. Die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 sowie das von der Europäischen Zulassungsagentur EMA geforderte Multi-Domänen-Responsemodell zeigen eine erhebliche Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Patienten mit Alpha-Mannosidose.</p> <p><u>Post-hoc Analysen</u></p> <p><i>„Alle Ergebnisse, die laut der Studienprotokolle auch nicht geplant waren, wurden für diese Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i> (Dossierbewertung S. 49)</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, dass Post-hoc-Analysen per se nicht herangezogen werden.</p> <p>In den Dossievorlagen zu Modul 4 wird bspw. verlangt, dass Studien entsprechend der zulassungskonformen Zielpopulation – auch wenn diese nicht der <i>intention to treat</i> (ITT) Population entspricht – gegenüber der durch den G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt werden. Darüber hinaus sind Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Schweregrad und Zentrum durchzuführen oder der</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pharmazeutische Unternehmer (pU) muss zu begründen, wenn diese nicht durchgeführt werden können.</p> <p><u>Evidenzgenerierung bei kleinen Patientenpopulation (oder Multi-Domänen-Responderanalyse)</u></p> <p>Die Evidenzgenerierung und der Umgang mit Daten aus kleinen, heterogenen Patientenpopulation stellt eine Herausforderung dar. Anforderungen, die bei größeren Indikationen angelegt werden und in Forderungen höchster Evidenzgrad inkl. validierter patientenrelevanter Endpunkte kumulieren, sind aufgrund der Besonderheiten kleiner Patientenkollektive oftmals nicht erbringbar.</p> <p>Im Rahmen der Zulassung von Velmanase alfa wurde unter Berücksichtigung limitierender Umstände, wie z. B. der geringen Patientenzahl, der Heterogenität und Seltenheit der Erkrankung, die vorhandene Evidenz, d. h. die randomisierten kontrollierten Studien rhLAMAN-05, die offene Langzeitstudie rhLAMAN-10 und auch die Multi-Domänen-Responderanalyse, für die Bewertung herangezogen. Sie stellen nach dem heutigen wissenschaftlichen Stand der Erkenntnisse die bestverfügbare Evidenz für die Erkrankung der Alpha-Mannosidose dar.</p> <p>Es wurden damit seitens des pharmazeutischen Unternehmers alle Anstrengungen unternommen, um für den vorliegenden Fall die höchstmögliche Stufe der Evidenzhierarchie zu erreichen.</p> <p>Im Rahmen der Zulassung von Orphan Drugs werden immer häufiger so genannte Multi-Domänen-Respondermodelle</p>	<p>Aus den folgenden Gründen werden die Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells in dieser Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none">• die Post-hoc-Entwicklung des Modells (als Antwort auf die Fragen der EMA von Tag 120 des Bewertungsverfahrens)• die Einbeziehung der nicht validierten Surrogatendpunkte „Serum-Oligosaccharid-Spiegel“ und „FVC%“ in das Modell,• die teilweise Kombination von patientenrelevanten Endpunkten mit nicht validierten Surrogatendpunkten,• die fragliche Auswahl der Endpunkte für das Modell,• die fehlende Diskussion zu einer möglicherweise notwendigen Gewichtung der Variablen im Modell und• die Nutzung des CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) für Endpunkte der Domäne „Lebensqualität“, obwohl es sich dabei um ein Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (Kategorie „Morbidität“) handelt. <p>Trotz der methodischen Schwächen des Multi-Domänen-Respondermodells insgesamt wurde für die post hoc durchgeführten Responderanalysen jener Einzelendpunkte des Modells geprüft, ob sie für diese Nutzenbewertung relevant sind.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verwendet oder, wie im Fall von Velmanase alfa, von der EMA sogar explizit gefordert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln in sehr kleinen Patientenpopulation besser abschätzen zu können.</p> <p>Eine Berücksichtigung wäre auch zur Beurteilung des Zusatznutzens sachgerecht. Diese Modelle sollten daher differenziert bewertet werden, anstatt sie mit kombinierten Endpunkten gleichzusetzen und formal abzulehnen.</p> <p><u>Validierung</u></p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung wird an verschiedenen Stellen kritisch angemerkt, dass die eingesetzten Instrumente zur Effektmessung in der Population nicht validiert worden seien.</p> <p>Dieses methodologische Problem betrifft Studien zu sehr seltenen Erkrankungen generell. In der vorliegenden Indikation beträgt die Prävalenzrate 0,01 – 0,02 auf 10.000 Menschen in der EU, wobei selbst diese sehr kleine Zahl eher noch eine deutliche Überschätzung darstellt, wie das IQWiG selbst bestätigt.</p> <p>Bei sehr kleinen Patientenpopulationen sind Validierungsstudien praktisch nicht durchführbar. Um die dafür erforderlichen Patientenzahlen zu erhalten, müssten solche Studien Jahrzehnte dauern. Dies ist auch aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der Zulassung auf Evidenz anderer Stoffwechselerkrankungen, die eine vergleichbare Symptomatik aufweisen, zurückgegriffen und mit Experten intensiv</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diskutiert. Demnach wurden sinnvoll begründete Messinstrumente und Schwellenwerte für die Alpha-Mannosidose definiert.</p> <p>Es ist ergänzend zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Studienplanung bei seltenen Erkrankungen häufig keine oder kaum wissenschaftliche Erkenntnisse für diese Erkrankungen vorliegen und erst durch die Studiendurchführung neue Erkenntnisse generiert werden.</p> <p><u>Verwendung von Biomarkern bei seltenen Erkrankungen</u></p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung ist die Rationale für die Berücksichtigung bzw. Nicht-Berücksichtigung der infrage kommenden Endpunkte aus Sicht des BPI nicht nachvollziehbar.</p> <p>Velmanase alfa stellt die einzige zielgerichtete Therapiemöglichkeit in Form einer Enzymersatztherapie zur Behandlung der Alpha-Mannosidose dar, die an der Ursache der Erkrankung direkt ansetzt. Durch die Gabe des fehlenden bzw. defekten Enzyms α-Mannosidase wird der Serum-Oligosaccharidspiegel, der bei Alpha-Mannosidose erhöht ist, gesenkt. Dies ist die Grundvoraussetzung, um einen klinischen Effekt überhaupt zu ermöglichen.</p> <p>Schon allein aus logischen Gründen muss bei Vorliegen eines Enzymdefekts eine Enzymersatztherapie effektiv sein.</p>	<p>Als primärer Morbiditätsendpunkt wurde der Serum-Oligosaccharid-Spiegel erfasst. Systemische Ablagerungen von Oligosacchariden sind ursächlich für das Krankheitsbild der Alpha-Mannosidose. Allerdings stellt die Serum-Oligosaccharid-Konzentration bislang weder einen etablierten Standard für die Diagnostik bzw. Therapiesteuerung dar, noch ist der Effekt einer Veränderung der Oligosaccharid-Konzentration im Serum auf patientenrelevante Endpunkte ausreichend geklärt. Darüber hinaus fehlen für den Serum-Oligosaccharid-Spiegel Referenzwerte. Folglich kann weder die Patientenrelevanz noch die therapeutische bzw. klinische Relevanz des Serum-Oligosaccharid-Spiegels ausreichend eingeschätzt werden. Der Endpunkt wird daher als nicht bewertungsrelevant eingestuft.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme des vfa – Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2018
Stellungnahme zu	Velmanase alfa (Lamzede®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.10.2018 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Velmanase alfa (Lamzedo®), ein Orphan Drug von Chiesi GmbH veröffentlicht.</p> <p>Velmanase alfa ist zugelassen als Enzymersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose. Es handelt sich dabei um die erste kausale Therapie zur Behandlung dieser Erkrankung, die bereits im frühen Kindesalter auftritt. Die Zulassung wurde von der EMA unter außerordentlichen Umständen (Exceptional Circumstances) erteilt. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA wurde auf Grundlage einer randomisiert-kontrollierten und einer einarmigen Zulassungsstudie durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der kontrollierten Studie sieht der G-BA keine signifikanten Effekte. Die Ergebnisse der langfristigen einarmigen Studie wurde vom G-BA nicht abschließend dargestellt.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz in der Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Kritisch festzustellen ist, dass der G-BA eine Reihe an zulassungsbegründeten und nutzentragenden Endpunkten aus seiner Bewertung ausgeschlossen hat, insb. den primären Endpunkt Serum-Oligosaccharid-Spiegel. Dies ist vor dem Hintergrund der klinischen Relevanz des Endpunkts und den bekannten Krankheitsfolgen (z.B. Infektionen, Gesichts- und Skelett-deformitäten und weitreichende psychische und neurologische Entwicklungsstörungen) nicht nachzuvollziehen.</p> <p>Generell ist kritisieren, dass der Ausschluss der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Velmanase alfa nach §35a SGB V.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

5.5 Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Velmanase alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. November 2018

von 13.30 Uhr bis 14.03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Chiesi GmbH**:

Frau Dr. Batscheider

Frau Dr. Flürenbrock

Herr Dr. Hendlmeier

Frau Dr. Reimann

Angemeldete Teilnehmerin von der **Universitätsmedizin Mainz**:

Frau Prof. Dr. Hennermann

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton

Herr Weiß

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Stellungnahmeverfahren Lamzede, hier ein Orphan Drug. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Oktober 2018, die sich mit dem Wirkstoff, der von der EMA unter besonderen Umständen eine Zulassung bekommen hat, auseinandersetzt.

Ich begrüße Sie ganz herzlich und muss der guten Ordnung halber Ihre Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen und darin auch entsprechend dokumentiert sein muss, wer hier ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer Chiesi GmbH müsste zum einen Frau Dr. Batscheider da sein, dann Frau Dr. Flürenbrock, Herr Dr. Hendlmeier und Frau Dr. Reimann – sie sind alle anwesend. Seien Sie herzlich willkommen!

Für die Universitätsmedizin Mainz müsste Frau Professor Dr. Hennermann anwesend sein – jawohl –, dann für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Anton und Herr Weiß – sie sind beide da – und für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner – sie sind auch immer noch da. Damit sind alle Anwesenden erfasst, weil ich niemanden mehr sehe, der nicht aufgerufen worden ist. Herzlich willkommen!

Ich gebe noch einmal den Hinweis auf das Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bitte das Mikrofon, nennen Sie jeweils Ihren Namen und sagen Sie, für wen Sie sich hier einlassen.

Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur einleitenden Stellungnahme zur Dossierbewertung des G-BA geben. Ich glaube, der entscheidende Punkt, über den wir heute diskutieren müssen, ist eben die Relevanz der klinischen Endpunkte. Das ist einfach der Punkt, um den sich die ganze Geschichte hier dreht. Wer möchte für den pU beginnen? – Herr Hendlmeier. Bitte schön.

Herr Dr. Hendlmeier (Chiesi): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir über die eigentliche Nutzenbewertung und natürlich über die von Ihnen, Herr Professor Hecken, aufgeworfenen Fragen sprechen, darf ich kurz meine Kolleginnen vorstellen, die heute mit zur Anhörung gekommen sind. Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Wibke Flürenbrock; sie betreut Velmanase alfa bei uns in der medizinischen Abteilung. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Kerstin Reimann. Rechts neben Frau Flürenbrock sitzt Frau Dr. Ariane Batscheider; die beiden waren maßgeblich an der Erstellung des Nutzendossiers beteiligt. Mein Name ist Dr. Roland Hendlmeier; ich leite den Bereich Corporate Affairs bei der Chiesi GmbH.

Alpha-Mannosidose, die Krankheit, über die wir heute sprechen, ist eine vererbte Stoffwechselerkrankung, die bereits bei der Geburt vorliegt, jedoch häufig erst im Kindesalter diagnostiziert wird. Die Symptome sind sehr unterschiedlich ausgeprägt; aber sie gehen alle mit einer schweren körperlichen und geistigen Beeinträchtigung einher. Mit zunehmendem Alter schreitet die Erkrankung voran und führt zu irreversiblen Schäden. Nicht selten sind die Patienten schon in jugendlichem Alter auf Gehhilfen angewiesen oder gar an den Rollstuhl gebunden. Die Patienten sind ein Leben lang auf Fremdhilfe angewiesen.

Bisher stand den Ärzten und Patienten nur eine rein symptomatische Behandlung zur Verfügung. Velmanase alfa ist die erste Enzymersatztherapie, die zur Behandlung der Alpha-Mannosidose zugelassen ist. Sie deckt einen hohen therapeutischen Bedarf. Die Alpha-

Mannosidose ist eine extrem seltene Erkrankung. Aktuell werden in Deutschland zehn Patienten mit Velmanase alfa behandelt, wovon neun Patienten bereits im Härtefallprogramm eingeschlossen waren. Diese extreme Seltenheit sowie die weiteren limitierenden Umstände sollten bei der Nutzenbewertung von Velmanase alfa berücksichtigt werden. Die beiden Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 sowie die Auswertung des Multi-Domänen-Respondermodells stellen die bestverfügbare Evidenz für die Behandlung von Alpha-Mannosidose dar. Man muss sich dabei vor Augen führen, dass zu Beginn der Studien kaum etwas über diese Erkrankung bekannt war. Zum ersten Mal wurden systematisch Daten über einen längeren Zeitraum erhoben. Die Ergebnisse des Studienprogramms zeigen, dass Velmanase zu einer Verbesserung der Symptomatik und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Dieser Vorteil festigt sich nach längerer Behandlung; gleichzeitig zeigt Velmanase ein sehr gutes Sicherheitsprofil.

Behandelte Patienten berichten von deutlichen Verbesserungen bei der Bewältigung des Alltags, verbunden mit erhöhter Selbstständigkeit. Dabei sollten wir auch die pflegenden Eltern und Angehörigen nicht vergessen, deren Alltagsaktivitäten durch den besonderen Betreuungsbedarf der Kinder erheblich eingeschränkt sind. Jede Form der Verbesserung und jedes Hinauszögern einer Progression stellen für die betroffenen Familien einen erheblichen Gewinn im alltäglichen Leben und in der Lebensqualität dar. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Fragen? – Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Eyding: Vielleicht erst einmal eine Frage zu der Studie, oder nein, erst einmal eine Frage zur Indikation selber, vor allem eine Frage an die anwesenden Fachexperten: Wie würden Sie den Stellenwert der körperlichen versus der kognitiv-mentalen Symptomatik dieser Krankheit einstufen? Wir haben bei dieser Intervention das Problem, dass sie nicht blut-hirnschrankengängig ist. Insofern wäre es für mich einfach interessant zu erfahren, wie dies eigentlich im Alltag aussieht: Sind da eher die mental-kognitiven Einschränkungen führend, oder ist es eher die körperliche Einschränkung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Hennermann, bitte.

Frau Prof. Dr. Hennermann (Unimedizin Mainz): Bei den Patienten liegt beides vor, sowohl eine Einschränkung der körperlichen Fähigkeiten als auch der mentalen Fähigkeiten. Es ist aber anders als bei anderen lysosomalen Erkrankungen. Die Patienten weisen immer wieder Entwicklungsfortschritte auf: Ungefähr ab dem 15. Lebensjahr bleibt die mentale Entwicklung stabil. Die Patienten machen ab diesem Alter weiterhin Fortschritte, und es kommt zu keiner Regression, wie wir es von anderen lysosomalen Erkrankungen kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding?

Herr Eyding: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weiter?

Herr Eyding: Wenn keine anderen Fragen sind, dann danke erst einmal dafür. Dann habe ich noch eine Frage zu der Studie, jetzt eher an den pU gerichtet: Sie haben relativ viele Ausschlusskriterien in der Studie definiert. Daher wäre die erste Frage, wie viele Patienten Sie

eigentlich gescreent haben, um die 25 einzuschließen, ob diese Kriterien also wirklich häufig zur Anwendung gekommen sind. Die zweite Frage zur Studie lautet, warum Sie Patienten unter fünf Jahren ausgeschlossen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Frau Flürenbrock.

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Ich kann Ihnen leider aus dem Kopf nicht sagen, wie viele Patienten gescreent wurden und aufgrund der Einschluss- oder Ausschlusskriterien ausgeschlossen sind. Das habe ich jetzt nicht im Kopf.

Ihre zweite Frage war, warum es die untere Altersbegrenzung gab, ab fünf Jahre. Wichtig war in dieser Studie, dass die Patienten in der Lage waren, sowohl die motorischen als auch die kognitiven Tests durchzuführen. Wir wissen, dass die Patienten mit Alpha-Mannosidose auch kognitiv eingeschränkt sind. Das war zum Beispiel ein Grund, warum wir gesagt haben, es macht wenig Sinn, jüngere Patienten einzuschließen. Zudem ist es auch sehr selten, dass man Patienten, die unter fünf Jahre alt sind, überhaupt diagnostiziert, weil man sie meistens erst in späterem Alter erkennt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Herr Eyding.

Herr Eyding: Es war dann also nicht so, dass irgendwie der Schweregrad der Krankheit der ausschlaggebende Grund war, sondern eher die Verfügbarkeit der Patienten?

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Genau. Nein, es war nicht die Absicht, schwere Verlaufsformen auszuschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Dann noch eine Frage zu den Auswertungen: Zum einen reichen Sie jetzt auch noch einmal Daten nach, die sich nicht auf die Relevanz der Effekte beziehen. Sie haben ja dieses Multi-Domänen-Responder-Modell mit den pharmakodynamischen Daten eingereicht. Jetzt haben Sie eine Nachauswertung ohne pharmakodynamische Daten eingereicht, was erst einmal begrüßenswert ist. In der Domäne der körperlichen Belastung haben Sie aber immer noch einen aus meiner Sicht irrelevanten Surrogatparameter enthalten, nämlich das FVC, das auch relativ viele Responder ausmacht. Sie messen ja eigentlich das, was Sie mit dem FVC als Surrogat messen wollen, in dem Endpunkt über die 6-Minuten-Gehstrecke oder den Treppensteig-Test ja selber. Insofern ist das eigentlich ein überflüssiger Marker. Gibt es Daten, bei denen aus der Responderanalyse, die Sie jetzt eingereicht haben, diese FVC-Responder noch einmal herausgerechnet werden, oder können Sie sagen, wie viele Responder Sie dann sozusagen in beiden Armen hätten, wenn Sie das wegließen? Das wäre noch eine wichtige Frage.

Die zweite Frage zur Auswertung bezieht sich auf den kognitiven Test. Da erwartet man nichts, aber man könnte natürlich auch befürchten, dass sich möglicherweise sogar Verschlechterungen ergeben. Sie haben jetzt für die erhobenen Leiter R Endpunkte nur zwei Domänen aus den acht oder neun Domänen enthaltenden Tests berichtet. Vielleicht berichten Sie nochmals wenigstens hier mündlich, was bei den anderen Domänen herausgekommen ist. Vor allem müssen wir ausschließen, dass da nicht irgendwelche Verschlechterungen darin sind; ansonsten würde man eigentlich davon ausgehen, dass es jetzt einfach aus selektiven

Gründen nicht gemacht worden ist, weil sich da sogar irgendwelche Nachteile gezeigt haben. Das müssten wir eigentlich ausschließen können. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Flürenbrock.

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Ich möchte zunächst einmal auf den ersten Teil Ihrer Frage eingehen, und zwar auf die Relevanz der forcierten Vitalkapazität. Ich denke, dass die forcierte Vitalkapazität ein relevanter Faktor ist und nicht nur misst, wie weit der Patient am Ende laufen kann oder wie viele Treppen er steigen kann. Vielmehr haben die Patienten mit Alpha-Mannosidose eine Muskelschwäche, die sich nicht nur an den Extremitäten zeigt, sondern auch in der Atemmuskulatur. Die forcierte Vitalkapazität misst genau das: Inwiefern ist die Atemmuskulatur beeinträchtigt oder nicht beeinträchtigt, und wie gut bekommt der Patient Luft? Insofern ist es aus unserer Sicht für den Patienten ein relevanter Endpunkt, zusätzlich zu dem 3-Minuten-Treppensteig-Test und dem Lungenfunktionstest.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zweiter Teil, Selektion, wieso nur zwei statt acht? – Frau Batscheider.

Frau Dr. Batscheider (Chiesi): Bei den anderen Domänen hat sich kein Nachteil gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Vielleicht noch einmal zu den Domänen selber: Warum haben Sie sie denn nicht auch mit aufgenommen? Wieso sind jetzt genau diese zwei berichtet worden, bei denen Sie ja auch keinen Unterschied sehen? Das verstehe ich dann nicht.

Zu der forcierten Vitalkapazität: Der Gehtest und der Treppensteig-Test sind natürlich sozusagen Downstreams zu diesem FVC und das eigentlich Relevante, was man eigentlich messen möchte. Insofern weiß man nicht genau, was man mit dem FVC-Responder bekommt. Das, was man damit erreichen möchte, wofür er eigentlich stehen soll, ist die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Deswegen noch einmal die Frage: Gibt es Daten für die Responder ohne diesen FVC?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erster Teil, wieder Frau Flürenbrock.

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Richtig, die Frage hatten Sie auch gestellt, ob es eine Berechnung ohne die Vitalkapazität gibt. Diese Berechnung haben wir nicht durchgeführt, nein. Dazu kann ich Ihnen leider keine Daten liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann noch einmal Frau Batscheider. Wieso haben Sie dann die zwei dargestellt, wenn alle unspezifisch waren?

Frau Dr. Batscheider (Chiesi): Wir haben uns entschieden, das so zu machen, weil das auch in den Studienberichten bereits so ausgewertet worden ist, dass da diese beiden Domänen dargestellt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Professor Hennermann.

Frau Prof. Dr. Hennermann (Unimedizin Mainz): Ich habe noch eine Anmerkung zu der forcierten Vitalkapazität. Wir haben bei diesen Patienten das Problem, dass sie im Laufe der

Krankheitsprogression eine schwere Ataxie und zudem schwere Gelenkarthrosen entwickeln. Dies beeinflusst natürlich in erheblichem Maße die Aussage im 6-Minuten-Gehtest und im 3-Minuten-Treppensteig-Test. Deswegen ist zumindest für uns Kliniker die forcierte Vitalkapazität noch einmal ein wichtiger gesonderter Parameter, den wir auch in der klinischen Routine verwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, okay? – Ja. Jetzt habe ich Frau Teupen, Herrn Kulig und dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Teupen: Wir hätten noch eine Frage zu der grundsätzlichen Relevanz des 3-Minuten-Treppensteig-Tests – das wurde ja auch kritisiert – und vielleicht noch einmal zur Relevanz und zur Operationalisierung. Das wäre die erste Frage. Weiter wurde kritisiert, dass es auch keine Aussagen zur Heil- und Hilfsmittelversorgung gibt. Vielleicht können Sie noch einmal sagen: Hat sich da im Laufe der Zeit etwas verändert? Gab es da Verbesserungen hinsichtlich der Nutzung, vielleicht auch zusätzlich aus der Sicht der Praktikerinnen? Den CHAQ haben Sie ja zur Lebensqualität zuzuordnen versucht. Vielleicht können Sie noch kurz einen Satz dazu sagen, warum aus Ihrer Sicht der CHAQ eigentlich zur Lebensqualität gehören würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Reimann.

Frau Dr. Reimann (Chiesi): Ich beginne mit dem 3-MSCT, also dem Treppensteig-Test. Der wurde zentralisiert in einem Zentrum in Kopenhagen durchgeführt und dort auch standardisiert. Das heißt, die Patienten haben dort immer dieselbe Treppe mit einem Handgeländer verwendet, und das Personal war auch daraufhin geschult, den Test für die Patienten immer gleich durchzuführen.

Dann zu den Hilfsmitteln: Dazu hatten wir im Nachgang noch eine Auswertung durchgeführt. In dem Fragebogen CHAQ, den Sie auch erwähnten, wird unter anderem abgefragt, ob dort Hilfsmittel notwendig waren oder nicht. Das heißt, wir hatten dann im Anschluss noch einmal diesen Test separat ausgewertet. Dort konnten wir bei den jüngeren Patienten sehen, dass sie im Verlauf weniger Hilfsmittel benötigt haben. Bei den Erwachsenen war es, glaube ich, eine Person, die dann nicht mehr auf die Hilfe von Hilfsmitteln angewiesen war, wobei man da sagen muss: Wir können nicht unterscheiden, ob es eine Krücke oder ein Rollstuhl war. Es wurde nur erfasst, dass der Patient Hilfe benötigt.

Zu Ihrer letzten Frage: Sie hatten noch gefragt, inwiefern der CHAQ für uns als Fragebogen der Lebensqualität eine Rolle gespielt hat. Aus unserer Sicht ist es so, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mehrere Bereiche umfasst. Das heißt, es werden mehrere Domänen abgefragt, die durch die Krankheit und auch durch die Behandlung im alltäglichen Leben beeinflusst werden. Das können psychische, physische, soziale Funktionen sein, auch als Wohlbefinden. Der CHAQ wurde insbesondere deshalb verwendet, weil er mit der Erkrankung zusammenspielt, weil der CHAQ einen Fokus auf die motorische Fähigkeiten und den Schmerz des Patienten hat. Man hat sich damals dazu entschieden, diesen Fragebogen zu verwenden, weil gerade bei der Alpha-Mannosidose die Patienten unter Schmerzen und auch unter motorischen Einschränkungen leiden. Da es bei dieser Erkrankung sehr schwierig ist, weil es eben keinen spezifischen Fragebogen für diese Erkrankung gibt, hat man sich in diesem Fall für den CHAQ entschieden, weil er die Krankheit damit am besten erfassen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig und dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Kulig: Meine Fragen hätten sich auch hauptsächlich auf das Multi-Domänen-Responder-Modell bezogen. Deswegen nur noch eine übergeordnete Nachfrage. Das ist ja ein post hoc definierter, kombinierter Endpunkt, und bei kombinierten Endpunkten ist es ja immer etwas schwierig, wenn zum Beispiel Einzelendpunkte unterschiedlicher klinischer Relevanz oder Schweregrade oder auch unterschiedlicher Häufigkeiten kombiniert werden, weil dann möglicherweise ein Endpunkt diesen kombinierten Endpunkt dominieren kann. Deswegen folgende Frage: Was versprechen Sie sich oder was ist Ihre Rationale und Ihr Vorteil, post hoc aus den Endpunkten, die sowieso in der Studie erhoben wurden, jetzt noch einmal ein solches Modell zu bilden, obwohl wir die Ergebnisse ohnehin einzeln in der Studie haben?

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Die Rationale dahinter, dieses Multi-Domänen-Responder-Modells zu entwickeln, war die Erkenntnis, dass es in der Studie mit den wenigen Patienten – es waren 33 Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren – schwierig war, bei einer Erkrankung wie der Alpha-Mannosidose, die einen langsamen progredienten Verlauf hat, auf Einzelendpunktebene statistisch signifikante bzw. auch klinisch relevante Effekte zu sehen. Um dem zu begegnen – das war im Übrigen zusammen mit der EMA entschieden worden bzw. hat es die EMA im Zulassungsprozess auch gefordert –, wurde ein Multi-Domänen-Responder-Modell entwickelt, wobei wir unterschiedliche Domänen gebildet haben, die sich als relevant für die Patienten der Alpha-Mannosidose herausgestellt haben. In diese Domänen wurden dann diejenigen Endpunkte inkludiert, beispielsweise für körperliche Funktionsfähigkeit der 3-Minuten-Treppensteig-Tests, der 6-Minuten-Geh-Tests und die Vitalkapazität, die diese Domäne widerspiegeln.

Die Idee dahinter ist, dass man aufgrund der hohen Variabilität, die die Patienten in der Symptomatik aufweisen – – Man kann nicht sagen, dass für einen bestimmten Patienten der 6-Minuten-Geh-Test die gleiche Relevanz wie für einen anderen Patienten hat. Das ist ein äußerst variables klinisches Bild. Deswegen ist es wichtig, dass man, wenn man eine Domäne bildet und in einem der Einzelendpunkte einen Respons sieht, sagen kann, dass dieser Patient in dieser Domäne einen Respons erwarten kann. Es ist also kurzum einfacher, auf diese Weise in dieser Patientengruppe, bei dieser Erkrankung einen klinisch relevanten Effekt nachzuweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das so okay, Herr Kulig? – Okay. Frau Wenzel-Seifert und dann Frau Schütt.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe auch noch eine Rückfrage zur forcierten Vitalkapazität. Ich habe das jetzt so verstanden, dass in diesem Fall, in diesem Krankheitsbild mithilfe der Vitalkapazität in erster Linie die Atemmuskulatur oder Veränderungen der Atemmuskulatur erfasst werden, während andere pathophysiologische Veränderungen, wie wir sie beispielsweise bei COPD und Asthma kennen, bei denen die Veränderung des Lungenparenchyms ja auch eine Rolle spielt, hier keine Rolle spielen. Ist das richtig so?

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Wir können nicht genau sagen, warum eigentlich die Vitalkapazität bei den Patienten verringert ist. Wir haben es nur gesehen, zum Beispiel bei der Natural History Study, die Professor Beck durchgeführt hatte. Er hat Daten über zwei Jahre von unbehandelten Patienten ausgewertet, und da wurde gesehen, dass die Patienten unter einer reduzierten Vitalkapazität leiden – sie war bis zu 60, 70 Prozent reduziert –, ohne wirklich

zu wissen, was eigentlich der Grund dahinter ist. Eine Annahme ist, dass es die Atemmuskulatur ist. Wir können aber nicht ausschließen, dass sich zum Beispiel die Oligosaccharide auch im Lungengewebe ansammeln. Wir wissen, dass das Gen der Alpha-Mannosidose vor allem im Lungengewebe exprimiert wird. Möglicherweise kommt es tatsächlich auch da zu einer Ansammlung im Lungengewebe und dadurch zu einem Verlust der Elastizität. Aber das ist alles Spekulation; das wissen wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professorin Hennermann, ergänzend.

Frau Prof. Dr. Hennermann (Unimedizin Mainz): Ich kann dem nur hinzufügen, dass wir von der Pathophysiologie her durchaus annehmen, dass es ähnlich wie bei anderen Speichererkrankungen ist, dass sich nämlich Speichermaterial auch im Lungengewebe akkumuliert. Es ist jedoch in den Röntgenbildern nichts dergleichen zu sehen, wie wir es von anderen lysosomalen Erkrankungen kennen. Bei der Erkrankung kommt noch erschwerend hinzu, dass viele Patienten an rezidivierenden Infekten erkranken, vor allen Dingen an rezidivierenden Pneumonien, was letztendlich auch einen Einfluss auf die Lungenfunktion hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Wenzel-Seifert? – Frau Schütt, bitte.

Frau Dr. Schütt: Ich habe eine Frage zum Serum-Oligosaccharid-Spiegel. Sie konnten ja zeigen, dass in der Placebogruppe zu Woche 52 dieser Spiegel um 24 Prozent absinkt. Wie können Sie dieses doch starke Absinken erklären?

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Das ist ja der Grund, warum wir Velmanase alfa geben, damit der Serum-Oligosaccharid-Spiegel sinkt.

Frau Dr. Schütt: In der Placebogruppe sinkt er um 24 Prozent, was ja doch eine sehr bedeutende Absenkung ist.

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Ja, das stimmt.

Frau Dr. Schütt: Insofern ist jetzt die Frage, wie Sie das erklären.

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Hundertprozentig erklären kann ich das nicht. Wir können uns das nur theoretisch damit erklären, dass es auch bei dem Serum-Oligosacchariden zu natürlichen Schwankungen kommt und dass sie sich hierin widerspiegeln. Nichtsdestotrotz sehen wir gerade in diesem Endpunkt durchaus einen sehr großen Unterschied zwischen Verum und Placebo, sodass wir sagen können: Velmanase wirkt gerade auf dieser pathopharmakologischen Ebene. Aber warum es tatsächlich einzelne Responder gibt oder warum es zum Teil zur Erhöhung oder zur Senkung der Serum Oligosaccharide unter Placebos kommt, kann ich Ihnen nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professorin Hennermann, Sie schütteln auch mit dem Kopf. Sie können auch nur – –

Frau Prof. Dr. Hennermann (Unimedizin Mainz): Ich habe leider keine schlüssige Erklärung für Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Dann habe ich noch eine zweite Frage. Die erhöhte Infektanfälligkeit der Patienten ist ja auch ein ganz wichtiger Teil der Erkrankung. Warum haben Sie das zum Beispiel nicht als Endpunkt operationalisiert, um die verringerte Infektanfälligkeit unter Velmanase zu zeigen?

Frau Dr. Flürenbrock (Chiesi): Gute Frage, das wäre tatsächlich schön gewesen. Folgendes haben wir gesehen: Wir haben die Infekte im Sicherheitsprofil dokumentiert und sehen dort, zumindest nach zwölf Monaten, erst einmal keinen Unterschied zwischen Placebo- und Verumarm. Was wir allerdings sehen – das ist sehr interessant –, ist Folgendes: Bei Patienten, die zu Baseline eine Hypogammaglobulinämie aufweisen, wird sie unter Velmanase alfa korrigiert oder zumindest deutlich angehoben, während bei denjenigen Patienten, die Placebo bekamen und ein vermindertes Level von IgG im Serum haben, das IgG gleich blieb. Direkt nach dem Switch vom Placebo auf Velmanase alfa sehen wir auch hier einen deutlichen Anstieg der Serumimmunglobuline, sodass wir zumindest auf biochemischer Ebene dort einen Effekt sehen. Wir erhoffen uns natürlich, dass wir in der anschließenden Registerstudie da mehr Erkenntnisse herausziehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professorin Hennermann.

Frau Prof. Dr. Hennermann (Unimedizin Mainz): Ergänzend möchte ich noch sagen, dass wir einige Patienten, die schon in einem Teil der Studien eingeschlossen waren, jetzt über einen Zeitraum von insgesamt fast sieben Jahren unter der Therapie betreuen. Wir haben einzelne Patienten, die jetzt in das After-Care-Programm gekommen sind, und wenn man die Eltern befragt, dann geben alle Eltern an, dass die Patienten deutlich weniger häufig Infekte haben und dass der Gebrauch von Antibiotika seit Therapiebeginn mit Lamzedo auf null reduziert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – FB Med, alles klar? – Keine Fragen mehr? – Gut. – Herr Hendlmeier, wenn Sie zusammenfassen möchten.

Herr Dr. Hendlmeier (Chiesi): Ich hoffe, dass unsere Stellungnahme und die heutige Anhörung dazu beigetragen haben, offene Fragen zu klären und das Verständnis für Alpha-Mannosidose zu erhöhen. Wir haben noch einmal intensiv den Sinn und die Ergebnisse des Respondermodells diskutiert. Frau Professor Hennermann hat von Patienten aus ihrem Alltag berichtet, die offensichtlich von einer Therapie mit Velmanase alfa profitieren.

Uns ist bewusst, dass aufgrund der limitierenden Umstände eine Quantifizierung des Zusatznutzens kaum möglich ist. Wir arbeiten aber weiter daran, das Wissen über die Alpha-Mannosidose und deren Behandlung zu erweitern. Eine Registerstudie, soeben angesprochen, sowie die PIP-Studie werden uns in den nächsten Jahren dabei helfen. Doch die bereits vorliegenden Studiendaten zeigen, dass eine möglichst frühzeitige und langfristige Therapie mit Velmanase alfa einen hohen klinischen und patientenrelevanten Nutzen hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Es ist klar, wir haben es mit einem Orphan zu tun. Vor diesem Hintergrund – gerade mit der Zulassung unter besonderen Umständen, sind ja auch bestimmte Auflagen verbunden – werden wir sicherlich auf weitere Evidenz dann hier warten müssen. Das ist logisch. Vor

diesem Hintergrund war die Diskussion hier spannend; aber wir sind sicher noch nicht am Ende des Erkenntnisprozesses, der irgendwann fortschreiten wird.

Ich will jetzt nur der guten Ordnung halber, damit wir das auch entsprechend protokolliert haben, noch nachtragen, weil ich das am Anfang vergessen hatte, dass der pharmazeutische Unternehmer, nämlich Chiesi, weiter als Sachverständige aus der Praxis Frau Professor Hennermann gemeinsam mit Herrn Professor Kurt Ullrich aus Eppendorf sowie der vfa und der BPI Stellungnahmen eingereicht hatten.

Danke, dass Sie da waren. Wir brauchen das jetzt nicht noch eine halbe Stunde im Kreis zu drehen. Wir können die Anhörung an dieser Stelle beenden, und wir werden das, was hier gesagt worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. – Danke, dass Sie da waren. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14:03 Uhr