

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Velmanase alfa (Lamzede<sup>®</sup>)*

Chiesi GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Erweitertes Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	38

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	35
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	36
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37

**Erweitertes Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1-A: Übersicht der einzelnen Domänen des Multi-Domänen-Respondermodells..... 18

Tabelle 1-B: Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells mit dem zu bewertenden  
Arzneimittel..... 22

Tabelle 1-C: Ergebnisse für weitere Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität mit  
dem zu bewertenden Arzneimittel..... 25

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Lysosomale Degradation N-glykosylierter Glykane.....	11
Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Lymphozyten mit vergrößerten lytischen Vakuolen. A: eines $\alpha$ -Mannosidose Patienten; B: einer gesunden Kontrolle ohne vergrößerte lytische Vakuolen. ....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3MSCT	3-Minuten-Treppensteigen-Test
6MWT	6-Minuten-Gehtest
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOT2	Bruininks-Oseretsky Test der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten ( <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i> ), Version 2
BSC	Best Supportive Care
CHAQ	Children Health Assessment Questionnaire
CHO	Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters ( <i>Chinese hamster ovary cells</i> )
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European-Quality of Life Questionnaire-5 Dimension-5 Level
ERT	Enzymersatztherapie ( <i>enzyme replacement therapy</i> )
FEV1	Einsekundenkapazität
FVC%	Forcierte Vitalkapazität als Prozentsatz des vorhergesagten Normalwerts
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	intravenös
kb	Kilobasen
kDa	Kilodalton
LAMAN	Lysosomale saure $\alpha$ -Mannosidase
LSD	Lysosomale Speicherkrankheit ( <i>lysosomal storage disorder</i> )
M6P	Mannose-6-Phosphat
MAN2B1	Mannosidase Alpha Class 2B Member 1
OR	Odds Ratio
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VerfO	Verfahrensordnung

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Chiesi GmbH
<b>Anschrift:</b>	Gasstraße 6 D - 22761 Hamburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Roland Hendlmeier
<b>Position:</b>	Direktor Corporate Affairs
<b>Adresse:</b>	Gasstraße 6 22761 Hamburg
<b>Telefon:</b>	+49 040 89724220
<b>Fax:</b>	+49 040 89724112
<b>E-Mail:</b>	r.hendlmeier@chiesi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A.
<b>Anschrift:</b>	Via San Leonardo, 96 A 43122 Parma

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Velmanase alfa
<b>Handelsname:</b>	Lamzede®
<b>ATC-Code:</b>	A16AB15

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

### Zusammenfassung

Velmanase alfa (Lamzede®) ist zugelassen als Enzymersatztherapie (*enzyme replacement therapy*, ERT) zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer  $\alpha$ -Mannosidose.

$\alpha$ -Mannosidose ist eine autosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit (*lysosomal storage disorder*, LSD). Hervorgerufen wird  $\alpha$ -Mannosidose durch einen Defekt des Gens (MAN2B1), das für das Enzym lysosomale saure  $\alpha$ -Mannosidase (LAMAN) kodiert. Im funktionellen Zustand dient LAMAN dem Abbau N-glykosylierter Proteine in Lysosomen. Kommt es, durch eine Mutation zum Rückgang oder Verlust der Aktivität der LAMAN, so ist der Abbau von Glykoproteinen defekt. Dies führt zur Akkumulation nicht-prozessierter mannosereicher Oligosaccharide in Lysosomen, wodurch die zelluläre Funktion stark beeinträchtigt wird, was folglich zur Apoptose der betroffenen Zelle führen kann. Eine eindeutige Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp der Erkrankung ist bisher nicht bekannt. Der Gendefekt führt letztlich zur Ausprägung der Symptomatik von  $\alpha$ -Mannosidose, welche in Form und Schweregrad stark variiert und einen zeitlich progressiven Verlauf aufweist.

Velmanase alfa ist eine biotechnologisch hergestellte, rekombinante humane  $\alpha$ -Mannosidase. Die Aminosäuresequenz des monomeren Proteins ist mit der des natürlichen humanen Enzyms  $\alpha$ -Mannosidase identisch. In Patienten mit verminderter LAMAN-Aktivität reduziert intravenös (i.v.) verabreichtes Velmanase alfa die Serum- und Urinkonzentration

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mannosereicher Oligosaccharide auf Normalniveau. Die ERT mit Velmanase alfa führt zu einem gesteigerten Katabolismus N-glykosylierter Oligosaccharide in den Lysosomen und wirkt einer Akkumulation mannosereicher Oligosaccharide in Lysosomen entgegen. Bei Patienten mit  $\alpha$ -Mannosidose kann die Reduktion des Oligosaccharid-Spiegels in den Lysosomen wiederum zu einer Verbesserung der Krankheitssymptomatik führen.

Velmanase alfa ist die erste für  $\alpha$ -Mannosidose zugelassene kausale Therapie.

**Aufbau und Funktion der lysosomalen sauren  $\alpha$ -Mannosidase (LAMAN)**

$\alpha$ -Mannosidose entsteht durch Mutationen im MAN2B1 Gen, die in einer eingeschränkten Funktion, bis hin zum völligen Funktionsverlust des kodierten Enzyms LAMAN führen. Das MAN2B1 Gen befindet sich auf dem Chromosom 19 (19p13.2-p13.11) und ist aus 24 Exons aufgebaut, die insgesamt 21,5 kb umspannen. Das MAN2B1 Gen wird am stärksten in Lunge, Niere, Pankreas und peripheren Blut-Leukozyten exprimiert. Nach der Translation wird das entstandene Polypeptid modifiziert und während der Reifung und des endosomalen Transports proteolytisch gespalten (70 kDa, 42 kDa (D), 13/15 kDa (E)). Beim Menschen wird das 70 kDa Glykopeptid anschließend zu drei weiteren, über Disulfidbrücken verbundenen, Peptiden umgewandelt (A, B, C). Die fünf Untereinheiten A – E bilden zusammen das LAMAN-Monomer. Das funktionelle Enzym ist ein Homodimer und wird im sauren Milieu der Lysosomen aktiviert (Optimum pH 4,5). LAMAN enthält elf N-Glykosylierungsstellen für Glykane des mannosereichen oder komplexen Typs.

Lysosomen sind membranumschlossene Vesikel mit saurem pH, die Verdauungsenzyme (Proteasen, Nuklease, Lipasen, Glykosidasen) enthalten und eine Schlüsselrolle bei grundlegenden katabolischen Prozessen (Endozytose, Autophagozytose) einnehmen. Glykoproteine werden im Rahmen des regulären Degradationsprozesses durch Enzyme in den Lysosomen abgebaut. Die Abbauprodukte werden anschließend in das Zytosol transportiert.

LAMAN ist eine, für das lysosomale Degradationssystem, erforderliche Exoglykosidase. Es katalysiert selektiv die Hydrolyse aller Arten von mannosidischen Bindungen ( $\alpha$ -1,2/  $\alpha$ -1,3/  $\alpha$ -1,6) N-glykosylierter Oligosaccharide (Glykane) (Abbildung 1).

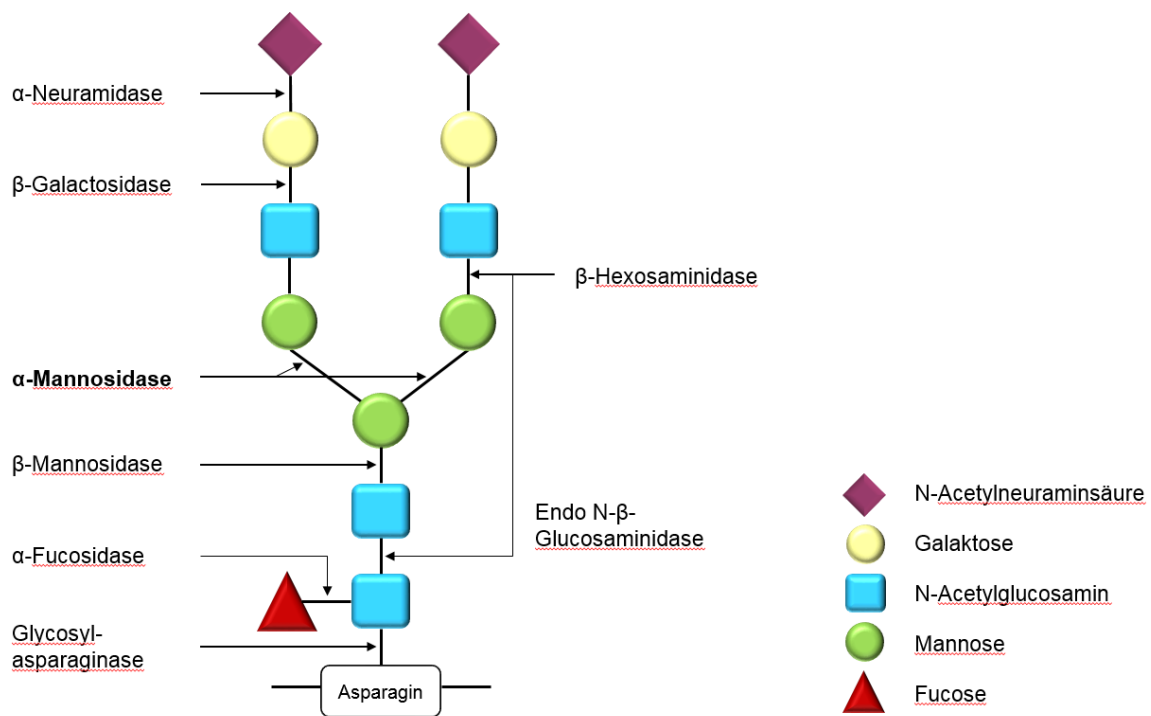


Abbildung 1: Lysosomale Degradation N-glykosylierter Glykane.

### Pathophysiologie der $\alpha$ -Mannosidose

$\alpha$ -Mannosidose gehört zu den LSDs, einer Gruppe von Erbkrankheiten mit unterschiedlichen Defekten des lysosomalen Degradationsapparats. Für die autosomal rezessiv vererbte  $\alpha$ -Mannosidose werden 155 verschiedene Mutationen berichtet, wobei keine der identifizierten Mutationen prädominant ist.

Einige dieser Mutationen können zur Inaktivität des LAMAN-Enzyms führen. In der Folge kommt es zur lysosomalen Anreicherung mannosereicher Oligosaccharide in allen Geweben des Körpers. Diese Anreicherung bewirkt eine Volumenzunahme der Lysosomen und die Ausbildung großer lytischer Vakuolen, welche durch Licht- und Elektronenmikroskopie sichtbar sind (Abbildung 2).

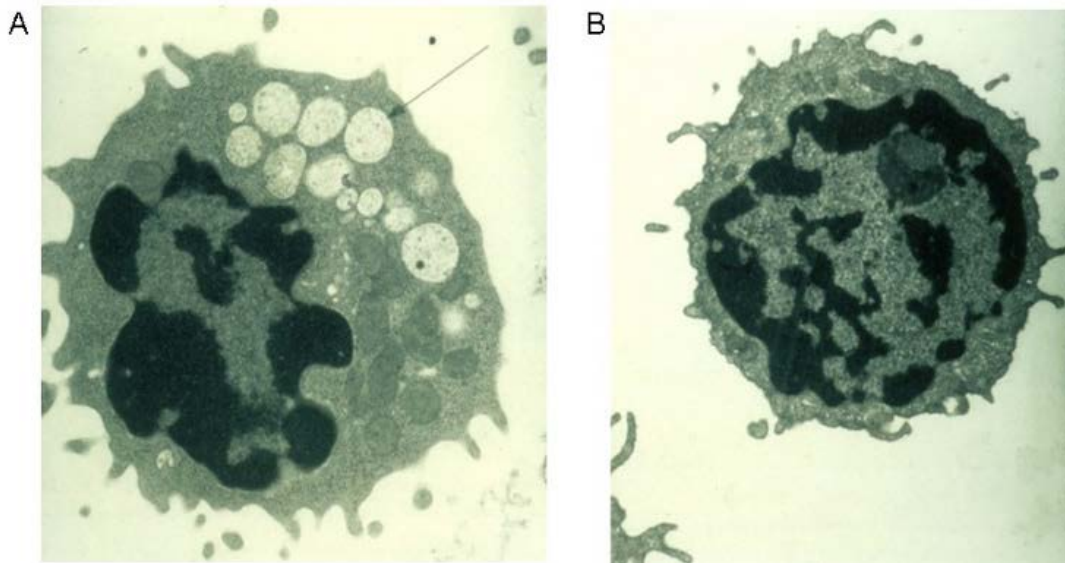


Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Lymphozyten mit vergrößerten lytischen Vakuolen. A: eines  $\alpha$ -Mannosidose Patienten; B: einer gesunden Kontrolle ohne vergrößerte lytische Vakuolen.

Die fortschreitende Anreicherung von Glykanen in lytischen Vakuolen hat einen toxischen Effekt auf die Zellen und führt zu eingeschränkter Zellfunktionalität und Apoptose. Nachgewiesen wird  $\alpha$ -Mannosidase über die LAMAN-Aktivität in Leukozyten oder anderen kernhaltigen Zellen, die bei Erkrankten in der Regel zwischen 5 % und 10 % der normalen Aktivität beträgt. Darüber hinaus dienen erhöhte Oligosaccharid-Spiegel im Serum und im Urin als Indikatoren für eine  $\alpha$ -Mannosidose-Erkrankung.

Eine eindeutige Korrelation zwischen dem Genotyp und dem klinischen Phänotyp der  $\alpha$ -Mannosidose war bisher nicht bekannt. Neuere Studienergebnisse deuten auf eine Korrelation verschiedener Genotypen und der kognitiven Funktion sowie motorischen Fähigkeiten von Patienten hin, wobei die Korrelation von der subzellulären Lokalisation des mutierten LAMAN-Proteins abhängig zu sein scheint.

### **Enzymersatztherapie (ERT) mit Velmanase alfa**

Velmanase alfa ist eine biotechnologisch hergestellte, rekombinante humane  $\alpha$ -Mannosidase, hergestellt in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO). Das Velmanase alfa-Monomer weist eine identische Aminosäuresequenz zur humanen LAMAN auf und wurde für die Langzeit-ERT bei  $\alpha$ -Mannosidose entwickelt. Velmanase alfa wird i.v. verabreicht und katalysiert die sequenzielle Degradation mannosereicher Oligosaccharide, wodurch das nicht funktionale LAMAN-Enzym betroffener Patienten ersetzt wird.

Aufgrund der identischen Struktur von Velmanase alfa und der LAMAN wird angenommen, dass Velmanase alfa analog über den auf der Zelloberfläche exprimierten Mannose-6-Phosphat(M6P)-Rezeptor per Endozytose in die Zelle aufgenommen und zu den Lysosomen transportiert wird. In den Lysosomen wird das Enzym, bedingt durch den niedrigen pH-Wert,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aktiviert und bleibt mindestens zwei Tage stabil. Das Enzym spaltet mannosidische Bindungen N-glykosylierter Oligosaccharide in den Lysosomen und wirkt somit einer Anreicherung von Oligosacchariden und subsequenten Vakuolisierung von Zellen vor. Eine Reduktion von Oligosacchariden im Serum ist repräsentativ für eine hohe intrazelluläre Aktivität von Velmanase alfa. Die Effektivität von Velmanase alfa konnte in einer Reihe von Studien nachgewiesen werden. Velmanase alfa wird im Allgemeinen gut von verschiedenen Geweben aufgenommen. Sie erreicht die höchste Aktivität in Leber, Herz, Lunge und Milz.

Da es sich bei Velmanase alfa um die rekombinante Version eines natürlich vorkommenden humanen Enzyms handelt, wird ein metabolischer Abbau über Peptidhydrolyse angenommen. Einschränkungen der Leberfunktion sollten sich entsprechend nicht auf die Pharmakokinetik auswirken. Die Velmanase-alfa-Konzentration im Plasma fällt nach Infusion biphasisch ab mit einer terminalen Eliminations-Halbwertszeit von 30 Stunden.

Velmanase alfa ist die erste für  $\alpha$ -Mannosidose zugelassene kausale Therapie. Der zugrundeliegende Enzymdefekt wird bei symptomatischen Therapieoptionen für  $\alpha$ -Mannosidose nicht adressiert und die Krankheitsprogression schreitet voran. Studienergebnisse zeigen, dass Velmanase alfa die Serum-Konzentration mannosereicher Oligosaccharide effektiv verringern kann. Velmanase alfa kann somit zu einer Verbesserung der Symptomatik und zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression der  $\alpha$ -Mannosidose beitragen und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, für die ansonsten keine zugelassene kausale Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht.

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Therapie der  $\alpha$ -Mannosidose sind in Deutschland keine weiteren Arzneimittel zugelassen.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Velmanase alfa (Lamzede <sup>®</sup> ) wird angewendet als Enzymersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer $\alpha$ -Mannosidose.	26.03.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Velmanase alfa (Lamzede <sup>®</sup> ) wird angewendet als Enzymerersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer $\alpha$ -Mannosidose.	Nicht zutreffend, da es sich bei Velmanase alfa um ein Orphan Drug handelt.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 26. Januar 2005 wurde Velmanase alfa durch die Europäische Kommission die Orphan Designation, d. h. der Status eines sog. Orphan Drug, in der Behandlung der  $\alpha$ -Mannosidose zugesprochen. Der Status von Velmanase alfa als Orphan Drug wurde zudem am 26. März 2018 mit der Zulassung und Veröffentlichung des European Public Assessment Report (EPAR) abschließend bestätigt.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nehmen Orphan Drugs eine Sonderrolle (gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) ein, da für diese Arzneimittel der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt und Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden müssen. Die Nutzenbewertung erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Studien und damit auch gegenüber den in diesen Studien verwendeten Komparatoren.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 9. März 2017 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Velmanase alfa statt (Vorgangsnummer: 2017-B-002). In dem Beratungsgespräch hat der G-BA für das Anwendungsgebiet von Velmanase alfa Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie hergeleitet, sofern der Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten überschritten werden sollte: „Als Best-Supportive-Care [...] wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Studie rhLAMAN-10 entspricht zwar der Evidenzstufe IV gemäß G-BA-Verfahrensordnung (VerfO), allerdings ist aufgrund der hohen Heterogenität der klinischen Symptomatik, der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen geringen Power sowie des langsam fortschreitenden Krankheitsbildes eine lange Beobachtungsdauer erforderlich, um klinische Effekte und damit den Nutzen und Zusatznutzen von Velmanase alfa zu beurteilen. Die Studie rhLAMAN-10 hat eine Beobachtungsdauer von bis zu 4 Jahren und beinhaltet alle Patienten (n = 33) früherer rhLAMAN-Studien (einschließlich rhLAMAN-05) und stellt somit die bestverfügbare Evidenz für Patienten mit leichter bis mittelschwerer  $\alpha$ -Mannosidose dar. Die Studie rhLAMAN-05 der Evidenzstufe Ib wird aufgrund der verhältnismäßig kurzen Beobachtungsdauer als supportiv für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. In dieser werden studienbegleitende Therapien und Interventionen zur patienten-individuellen symptomatischen Behandlung im Sinne einer BSC regelhaft eingesetzt.

Auf Forderung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurde ein Multi-Domänen-Respondermodell etabliert. Dieser Ansatz ist nach Einschätzung der EMA bei einer Krankheit, die sich durch hohe individuelle Heterogenität in der Ausprägung der klinischen Symptome und einer gleichzeitig sehr kleinen Patientenpopulation auszeichnet, der Auswertung der Einzelendpunkte vorzuziehen. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden – basierend auf einer Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der  $\alpha$ -Mannosidose ähnelten, berücksichtigte, und unter Beratung von Experten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte patientenrelevanter Endpunkte in  $\alpha$ -Mannosidose definiert. Sobald der Schwellenwert für die Response eines Endpunktes innerhalb einer Domäne erreicht wird, gilt der Patient als Responder der entsprechenden Domäne. In Tabelle 1-A ist eine Übersicht der einzelnen Domänen des Multi-Domänen-Respondermodells und ihren Operationalisierungen dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Übersicht der einzelnen Domänen des Multi-Domänen-Respondermodells

Domäne	Kriterium	Operationalisierung
Pharmakodynamik	Oligosaccharid-Spiegel	Serum-Oligosaccharid-Spiegel bei letzter Messung $\leq 4 \mu\text{mol/l}$
Körperliche Leistungsfähigkeit	3MSCT	3MSCT Absolute Änderung $\geq 7$ Stufen/min
	6MWT	6MWT Absolute Änderung $\geq 30$ m
	FVC (%)	FVC (%) Absolute Änderung $\geq 10$ %
Lebensqualität	CHAQ Beeinträchtigungsindex	CHAQ Beeinträchtigungsindex Absolute Änderung $\leq -0,130$
	CHAQ VAS Schmerz	CHAQ VAS Schmerz Absolute Änderung $\leq -0,246$

3MSCT = 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; FVC% = Forcierte Vitalkapazität, als Prozentsatz des vorhergesagten Normalwertes; CHAQ = Children Health Assessment Questionnaire; VAS = Visuelle Analogskala

**Morbidität und Lebensqualität***Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels*

In der Langzeitstudie rhLAMAN-10 erreichen 90,9 % (30/33) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Pharmakodynamik (Serum-Oligosaccharid-Spiegel  $\leq 4 \mu\text{mol/l}$  bei letzter Messung) zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich unter Velmanase alfa eine statistisch signifikante absolute Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels um  $-4,59$  (95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI)  $[-5,39; -3,79]$ ) und eine statistisch signifikante relative Reduktion um  $-72,31$  (95 %-KI  $[-78,14; -64,94]$ ).

In der placebo-kontrollierten Studie rhLAMAN-05 erreichen nach 52 Wochen 100 % (15/15) der Patienten unter Velmanase alfa und nur 20 % (2/10) der Patienten unter Placebo eine klinisch relevante Verbesserung der Pharmakodynamik (Serum-Oligosaccharid-Spiegel  $\leq 4 \mu\text{mol/l}$  bei letzter Messung) (Relatives Risiko [RR]: 5,00 (95 %-KI  $[1,34; 18,62]$ )). Insgesamt zeigt sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels zwischen Velmanase alfa und Placebo (Unterschied der relativen Änderung:  $-70,47$  (95 %-KI  $[-78,35; -59,72]$ , Unterschied der absoluten Änderung:  $-3,50$  (95 %-KI  $[-4,37; -2,62]$ )).

**Die Ergebnisse zeigen, dass Velmanase alfa wirksam ist und den der Erkrankung zugrunde liegenden Pathomechanismus behebt.**

*Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit*

In der Langzeitstudie rhLAMAN-10 erreichen 72,7 % (24/33) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa.

Hinsichtlich der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) erreichen 48,5 % (16/33) der Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung der Treppensteig-Geschwindigkeit um  $\geq 7$  Stufen/Minute zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich unter Velmanase alfa eine statistisch signifikante Verbesserung des Treppensteigens innerhalb von 3 Minuten mit einer absoluten Änderung um 6,38 (95 %-KI [2,88; 9,88]) und einer relativen Änderung um 11,25 (95 %-KI [4,37; 18,57]).

Hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT) erreichen 48,5 % (16/33) der Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung der innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Strecke um  $\geq 30$  m zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich unter Velmanase alfa eine statistisch signifikante Verbesserung der Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten mit einer absoluten Änderung um 22,38 (95 %-KI [1,69; 43,07]) und einer relativen Änderung um 5,51 (95 %-KI [0,69; 10,55]).

Hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels Forcierte Vitalkapazität als Prozentsatz des vorhergesagten Normalwertes (FVC%) erreichen 39,4 % (13/33) der Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung ihres FVC% um  $\geq 10$  % zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich unter Velmanase alfa eine statistisch signifikante Verbesserung der forcierten Vitalkapazität (%) mit einer absoluten Änderung um 8,05 (95 %-KI [2,41; 13,70]) und einer relativen Änderung um 8,67 (95 %-KI [1,29; 16,59]).

In der placebo-kontrollierten Studie rhLAMAN-05 erreichen nach 52 Wochen 60 % (9/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 30 % (3/10) der Patienten unter Placebo eine klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (RR: 2,00 (95 %-KI [0,71; 5,62])).

Hinsichtlich der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT erreichen 20 % (3/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 10 % (1/10) der Patienten unter Placebo den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung der Treppensteig-Geschwindigkeit um  $\geq 7$  Stufen/Minute (RR: 2,00 (95 %-KI [0,24; 16,61])). Insgesamt erreichen die Patienten nach 52 Wochen mit Velmanase alfa eine Verbesserung des Treppensteigens innerhalb von 3 Minuten, wohingegen die Patienten unter Placebo eine Verschlechterung erfahren (Unterschied der relativen Änderung: 3,01 (95 %-KI [-9,86; 17,72]), Unterschied der absoluten Änderung: 2,62 (95 %-KI [-3,81; 9,05])).

Hinsichtlich der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT erreichen 20 % (3/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 10 % (1/10) der Patienten unter Placebo den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung der innerhalb von 6 Minuten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zurückgelegte Strecke um  $\geq 30$  m (RR: 2,00 (95 %-KI [0,24; 16,61])). Insgesamt erreichen die Patienten nach 52 Wochen mit Velmanase alfa eine Verbesserung der Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten, wohingegen die Patienten unter Placebo eine Verschlechterung erfahren (Unterschied der relativen Änderung: 1,86 (95 %-KI [-6,63; 11,12]), Unterschied der absoluten Änderung: 7,35 (95 %-KI [-30,76; 45,46])).

Hinsichtlich der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% erreichen 33,3 % (5/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 20 % (2/10) der Patienten unter Placebo den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung ihres FVC% um  $\geq 10$  % (RR: 1,67 (95 %-KI [0,40; 6,97])). Insgesamt erreichen die Patienten nach 52 Wochen mit Velmanase alfa eine stärkere Verbesserung der forcierten Vitalkapazität (%) als Patienten unter Placebo (Unterschied der relativen Änderung: 8,40 (95 %-KI [-6,06; 25,08]), Unterschied der absoluten Änderung: 5,91 (95 %-KI [-4,78; 16,60])).

**Die Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose sowohl in der Domäne als auch in den Einzel-Endpunkten.**

#### *Veränderung der Lebensqualität*

In der Langzeitstudie rhLAMAN-10 erreichen 66,7 % (22/33) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa.

Hinsichtlich der Verbesserung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels *Children Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) Beeinträchtigungsindex erreichen 42,4 % (14/33) der Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert einer Veränderung um  $\leq -0,130$  Punkte zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich unter Velmanase alfa eine Verbesserung der alltäglichen Beeinträchtigung mit einer absoluten Änderung um  $-0,13$  (95 %-KI [-0,26;  $-0,00$ ]) und einer relativen Änderung um  $-12,32$  (95 %-KI [-26,21; 4,19]).

Hinsichtlich der Verbesserung des Schmerzes mittels CHAQ Visuelle Analogskala (VAS) Schmerz erreichen 45,5 % (15/33) der Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert einer Veränderung um  $\leq -0,246$  Punkte zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa eine Verbesserung des Schmerzes mit einer absoluten Änderung um  $-0,17$  (95 %-KI [-0,36; 0,02]) und einer statistisch signifikanten relativen Änderung um  $-42,91$  (95 %-KI [-65,05;  $-6,74$ ]).

In der placebo-kontrollierten Studie rhLAMAN-05 erreichen nach 52 Wochen 40 % (6/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 40 % (4/10) der Patienten unter Placebo eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (RR: 1,00 (95 %-KI [0,38; 2,66])).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex erreichen 20 % (3/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 20 % (2/10) der Patienten unter Placebo den klinisch relevanten Schwellenwert einer Veränderung um  $\leq -0,130$  Punkte (RR: 1,00 (95 %-KI [0,20; 4,96])). Insgesamt erreichen die Patienten nach 52 Wochen mit Velmanase alfa eine Stabilisierung der alltäglichen Beeinträchtigung, wohingegen die Patienten unter Placebo eine Verschlechterung erfahren (Unterschied der relativen Änderung:  $-20,94$  (95 %-KI [ $-35,88$ ;  $-2,53$ ]), Unterschied der absoluten Änderung:  $-0,22$  (95 %-KI [ $-0,49$ ;  $0,04$ ])).

Hinsichtlich der Veränderung des Schmerzes mittels CHAQ VAS Schmerz erreichen 33,3 % (5/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 40 % (4/10) der Patienten unter Placebo den klinisch relevanten Schwellenwert einer Veränderung um  $\leq -0,246$  Punkte (RR: 0,83 (95 %-KI [0,29; 2,37])). Insgesamt zeigt sich nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied in der Veränderung des Schmerzes mittels CHAQ VAS zwischen Velmanase alfa und Placebo (Unterschied der relativen Änderung:  $-48,09$  (95 %-KI [ $-84,78$ ;  $77,00$ ]), Unterschied der absoluten Änderung:  $0,21$  (95 %-KI [ $-0,37$ ;  $0,79$ ])).

Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität in der Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose in der Domäne. Die Ergebnisse aus den Einzel-Endpunkte zeigen nicht signifikante Verbesserungen der Lebensqualität.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Multi-Domänen-Responderanalyse

Tabelle 1-B: Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Responder zum letzten verfügbaren Zeitpunkt*		Velmanase alfa vs. Placebo		
Domäne	Parameter	Response-Kriterium	Velmanase alfa Responder n/N (%)	Placebo Responder n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
<b>rhLAMAN-10 (n = 33)</b>							
<b>Pharmako-dynamische Domäne</b>	Serum-Oligosaccharid-Spiegel	Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$	30/33 (90,9)	–	–	–	–
	Domänenresponse <sup>1</sup>		30/33 (90,9)	–	–	–	–
<b>Körperliche Leistungsfähigkeit</b>	3MSCT	Absolute Änderung $\geq 7$ Stufen/Minute	16/33 (48,5)	–	–	–	–
	6MWT	Absolute Änderung $\geq 30$ m	16/33 (48,5)	–	–	–	–
	FVC (%)	Absolute Änderung $\geq 10$ %	13/33 (39,4)	–	–	–	–
	Domänenresponse <sup>1</sup>		24/33 (72,7)	–	–	–	–
<b>Lebensqualität</b>	CHAQ Beeinträchtigungsindex	Absolute Änderung $\leq -0,130$	14/33 (42,2)	–	–	–	–
	CHAQ VAS Schmerz	Absolute Änderung $\leq -0,246$	15/33 (45,5)	–	–	–	–
	Domänenresponse <sup>1</sup>		22/33 (66,7)	–	–	–	–
<b>Gesamtresponse</b>	Drei Domänen		15/33 (45,5)	–	–	–	–
	Zwei Domänen		14/33 (42,4)	–	–	–	–
	Eine Domäne		3/33 (9,1)	–	–	–	–

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			Responder zum letzten verfügbaren Zeitpunkt*		Velmanase alfa vs. Placebo		
Domäne	Parameter	Response-Kriterium	Velmanase alfa Responder n/N (%)	Placebo Responder n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
	Keine Domäne		1/33 (3,0)	–	–	–	–
	≥ 2 Domänen		29/33 (87,9)	–	–	–	–
<b>rhLAMAN-05 (n = 25)</b>							
<b>Pharmakodynamische Domäne</b>	Serum-Oligosaccharid-Spiegel	Serum-Oligosaccharid-Spiegel ≤ 4 µmol/l	15/15 (100)	2/10 (20)	n. s.	5,00 [1,34; 18,62]	80,0 [55,2; 100,0]
	Domänenresponse <sup>1</sup>		15/15 (100,0)	2/10 (20,0)	n. s.	5,00 [1,34; 18,62]	80,0 [55,2; 100,0]
<b>Körperliche Leistungsfähigkeit</b>	3MSCT	Absolute Änderung ≥ 7 Stufen/Minute	3/15 (20)	1/10 (10)	2,25 [0,20; 25,37]	2,00 [0,24; 16,61]	10,0 [-17,5; 37,5]
	6MWT	Absolute Änderung ≥ 30 m	3/15 (20)	1/10 (10)	2,25 [0,20; 25,37]	2,00 [0,24; 16,61]	10,0 [-17,5; 37,5]
	FVC (%)	Absolute Änderung ≥ 10 %	5/15 (33,3)	2/10 (20)	2,00 [0,30; 13,17]	1,67 [0,40; 6,97]	13,3 [-21,1; 47,7]
	Domänenresponse <sup>1</sup>		9/15 (60)	3/10 (30)	3,50 [0,64; 19,20]	2,00 [0,71; 5,62]	30,0 [-7,7; 67,7]
<b>Lebensqualität</b>	CHAQ Beeinträchtigung index	Absolute Änderung ≤ -0,130	3/15 (20)	2/10 (20)	1,00 [0,14; 7,39]	1,00 [0,20; 4,96]	0,0 [-32,0; 32,0]
	CHAQ VAS Schmerz	Absolute Änderung ≤ -0,246	5/15 (33,3)	4/10 (40)	0,75 [0,14; 3,941]	0,83 [0,29; 2,37]	-6,7 [-45,3; 31,9]
	Domänenresponse <sup>1</sup>		6/15 (40)	4/10 (40)	1,00 [0,20; 5,12]	1,00 [0,38; 2,66]	0,0 [-39,2; 39,2]
<b>Gesamtresponse</b>	Drei Domänen		2/15 (13,3)	0/10 (0)	n. b.	n. b.	n. b.
	Zwei Domänen		11/15 (73,3)	3/10 (30,0)	n. b.	n. b.	n. b.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			Responder zum letzten verfügbaren Zeitpunkt*		Velmanase alfa vs. Placebo		
Domäne	Parameter	Response-Kriterium	Velmanase alfa Responder n/N (%)	Placebo Responder n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
	Eine Domäne		2/15 (13,3)	3/10 (30,0)	n. b.	n. b.	n. b.
	Keine Domäne		0/15 (0)	4/10 (40,0)	n. b.	n. b.	n. b.
	≥ 2 Domänen		13/15 (86,7)	3/10 (30,0)	15,17 [2,03; 113,35]	2,89 [1,10; 7,60]	56,7 [23,5; 89,9]
<p>* Letzter verfügbarer Zeitpunkt bei rhLAMAN-10 entspricht der letzten verfügbaren Beobachtung und bei rhLAMAN-05 Woche 52.</p> <p>1: MCID in mindestens einem Parameter erreicht</p> <p>3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FVC: Forcierte Vitalkapazität; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; n. b.: nicht berechnet, n. s.: nicht schätzbar; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; VAS: visuelle Analogskala</p>							

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Langzeitstudie rhLAMAN-10 zeigen 87,9 % (29/33) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung zur letzten verfügbaren Beobachtung in mindestens 2 der klinisch relevanten Domänen: Pharmakodynamik, körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Zur letzten verfügbaren Beobachtung erreichen 3,0 % (1/33) der Patienten keine Response in jeglicher Domäne, 9,1 % (3/33) der Patienten zeigen eine Response in einer Domäne, 42,4 % (14/33) der Patienten zeigen eine Response in zwei Domänen und 45,5 % (15/33) der Patienten zeigen eine Response in drei Domänen (Tabelle 1-B).

In der placebo-kontrollierten Studie rhLAMAN-05 erreichen nach 52 Wochen 86,7 % (13/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 30 % (3/10) der Patienten unter Placebo eine klinisch relevante Verbesserung in mindestens 2 der klinisch relevanten Domänen: Pharmakodynamik, körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität (RR: 2,89 (95 %-KI [1,10; 7,60])). Im Velmanase alfa-Arm erreichen 0 % (0) der Patienten keine Response in jeglicher Domäne, 13,3 % (2/15) der Patienten zeigen eine Response in einer Domäne, 73,3 % (11/15) der Patienten zeigen eine Response in zwei Domänen und 13,3 % (2/15) der Patienten zeigen eine Response in drei Domänen, wohingegen im Kontrollarm 40 % (4/10) der Patienten keine Response in jeglicher Domäne zeigen, 30,0 % (3/10) der Patienten eine Response in einer Domäne, 30,0 % (3/10) der Patienten eine Response in zwei Domänen und 0 % (0/10) der Patienten eine Response in drei Domänen zeigen (Tabelle 1-B).

Die Ergebnisse der Multi-Domänen-Responderanalyse zeigen eine klinisch relevante Verbesserung des Gesamtzustandes durch Velmanase alfa bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose sowohl im Vergleich zu Placebo nach 12 Monaten als auch in der Langzeitbehandlung im Vergleich zu Baseline.

### **Veränderung weiterer Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität**

Tabelle 1-C: Ergebnisse für weitere Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	rhLAMAN-10 (N = 33)	rhLAMAN-05 (N = 25)
	Absolute/relative Änderung zu Baseline	Unterschied der relativen/absoluten Änderung (Velmanase alfa vs. Placebo)
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1	Absolute Änderung zu Baseline: 0,40 (95 %-KI [0,17; 0,62]) Relative Änderung zu Baseline: 16,63 (95 %-KI [5,34; 29,14])	Unterschied der absoluten Änderung: 0,06 (95 %-KI [-0,18; 0,31]) Unterschied der relativen Änderung: 4,32 (95 %-KI [-4,25; 13,66])
Veränderung der BOT2 Feinmotorischen Steuerung	Absolute Änderung zu Baseline: 2,91 (95 %-KI [-0,07; 5,89]) Relative Änderung zu Baseline: 10,93 (95 %-KI [2,87; 19,61])	Unterschied der absoluten Änderung: 2,31 (95 %-KI [-2,86; 7,48]) Unterschied der relativen Änderung: 8,18 (95 %-KI [-3,79; 21,65])
Veränderung der BOT2 Handkoordination	Absolute Änderung zu Baseline: 2,61 (95 %-KI [-0,34; 5,56]) Relative Änderung zu Baseline: 13,98 (95 %-KI [1,80; 27,62])	Unterschied der absoluten Änderung: -0,65 (95 %-KI [-5,33; 4,04]) Unterschied der relativen Änderung: 4,40 (95 %-KI [-14,66; 27,72])

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	rhLAMAN-10 (N = 33)	rhLAMAN-05 (N = 25)
	Absolute/relative Änderung zu Baseline	Unterschied der relativen/ absoluten Änderung (Velmanase alfa vs. Placebo)
Veränderung der BOT2 Körperkoordination	Absolute Änderung zu Baseline: 0,76 (95 %-KI [-1,83; 3,34]) Relative Änderung zu Baseline: 13,57 (95 %-KI [-0,00; 28,99])	Unterschied der absoluten Änderung: 2,59 (95 %-KI [-2,04; 7,22]) Unterschied der relativen Änderung: 13,00 (95 %-KI [-19,84; 59,30])
Veränderung der BOT2 Schnelligkeit & Geschicklichkeit	Absolute Änderung zu Baseline: -1,18 (95 %-KI [2,65; 0,28]) Relative Änderung zu Baseline: -12,83 (95 %-KI [-26,37; 3,21])	Unterschied der absoluten Änderung: -0,00 (95 %-KI [-2,17; 2,16]) Unterschied der relativen Änderung: -4,69 (95 %-KI [-35,32; 40,46])
Veränderung des BOT2 Gesamtwert	Absolute Änderung zu Baseline: 5,09 (95 %-KI [-2,67; 12,85]) Relative Änderung zu Baseline: 8,90 (95 %-KI [1,09; 17,31])	Unterschied der absoluten Änderung: 4,54 (95 %-KI [-4,86; 13,94]) Unterschied der relativen Änderung: 6,04 (95 %-KI [-3,21; 16,17])
Veränderung des äquivalenten Alters für Aufmerksamkeit und Gedächtnis	Absolute Änderung zu Baseline: 0,16 (95 %-KI [-0,38; 0,69]) Relative Änderung zu Baseline: 5,00 (95 %-KI [-5,14; 16,23])	Unterschied der absoluten Änderung: -0,18 (95 %-KI [-1,09; 0,73]) Unterschied der relativen Änderung: -2,43 (95 %-KI [-15,33; 12,43])
Veränderung des äquivalenten Alters für Visualisierung und logisches Denken	Absolute Änderung zu Baseline: 0,27 (95 %-KI [0,04; 0,49]) Relative Änderung zu Baseline: 4,83 (95 %-KI [1,31; 8,47])	Unterschied der absoluten Änderung: -0,04 (95 %-KI [-0,57; 0,48]) Unterschied der relativen Änderung: 0,28 (95 %-KI [-7,43; 8,62])
Veränderung der Knochenleitung des besseren Ohrs	Absolute Änderung zu Baseline: -0,49 (95 %-KI [-2,83; 1,84]) Relative Änderung zu Baseline [95 %-KI]: -1,78 (95 %-KI [-6,94; 3,67])	Unterschied der absoluten Änderung: 2,87 (95 %-KI [-1,68; 7,42]) Unterschied der relativen Änderung: 8,40 (95 %-KI [-1,17; 18,90])
Veränderung der Luftleitung des linken Ohrs	Absolute Änderung zu Baseline: -2,83 (95 %-KI [-5,06; -0,60]) Relative Änderung zu Baseline: -4,39 (95 %-KI [-8,07; -0,57])	Unterschied der absoluten Änderung: 1,44 (95 %-KI [-4,62; 7,50]) Unterschied der relativen Änderung: 3,09 (95 %-KI [-8,05; 15,57])
Veränderung der Luftleitung des rechten Ohrs	Absolute Änderung zu Baseline: -1,41 (95 %-KI [-4,70; 1,88]) Relative Änderung zu Baseline: -1,06 (95 %-KI [-6,23; 4,39])	Unterschied der absoluten Änderung: 4,58 (95 %-KI [-4,64; 13,81]) Unterschied der relativen Änderung: 10,15 (95 %-KI [-4,42; 26,93])
Veränderung des CHAQ VAS Allgemeines Wohlempfinden	Absolute Änderung zu Baseline: -0,07 (95 %-KI [-0,25; 0,12]) Relative Änderung zu Baseline: -3,40 (95 %-KI [-23,12; 21,37])	Unterschied der absoluten Änderung: 0,03 (95 %-KI [-0,44; 0,49]) Unterschied der relativen Änderung: -5,55 (95 %-KI [-39,15; 46,60])

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	rhLAMAN-10 (N = 33)	rhLAMAN-05 (N = 25)
	<b>Absolute/relative Änderung zu Baseline</b>	<b>Unterschied der relativen/ absoluten Änderung (Velmanase alfa vs. Placebo)</b>
Veränderung des EQ-5D-5L Index	Absolute Änderung zu Baseline: 0,05 (95 %-KI [0,00; 0,10]) Relative Änderung zu Baseline: 8,74 (95 %-KI [0,49; 17,66])	Unterschied der absoluten Änderung: 0,01 (95 %-KI [-0,08; 0,11]) Unterschied der relativen Änderung: 2,51 (95 %-KI [-13,24; 21,11])
Veränderung des EQ-5D-5L VAS	Absolute Änderung zu Baseline: 3,30 (95 %-KI [-2,96; 9,56]) Relative Änderung zu Baseline: 6,63 (95 %-KI [-3,25; 17,51])	Unterschied der absoluten Änderung: -1,25 (95 %-KI [-12,33; 9,82]) Unterschied der relativen Änderung: -0,30 (95 %-KI [-16,51; 19,05])
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; FEV1: Einsekundenkapazität; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala		

**Sicherheit und Verträglichkeit**

In der Langzeitstudie rhLAMAN-10 treten keine tödlichen unerwünschten Ereignisse (UE) auf. Bei 87,9 % (29/33) der Patienten tritt mindestens ein UE auf. Bei 36,4 % (12/33) Patienten tritt ein schwerwiegendes UE (SUE) auf. Kein UE, einschließlich SUE, führt zu einem Studien- oder Therapieabbruch (0,0 %). Bei mehr als 10 % der Patienten treten im Laufe der Studiendauer UE der folgenden Organklassen auf: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (12,1 %), Augenerkrankungen (24,2 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (63,6 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (51,5 %), Erkrankungen des Immunsystems (12,1 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (72,7 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (45,5 %), Untersuchungen (33,3 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (12,1 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (54,5 %), Erkrankungen des Nervensystems (48,5 %), Psychiatrische Erkrankungen (15,2 %), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (12,1 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (45,5 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (42,4 %), Chirurgische und medizinische Eingriffe (24,2 %).

Da die Langzeitstudie rhLAMAN-10 die Sicherheitsergebnisse der direktvergleichenden Studie rhLAMAN-05 umfasst, werden diese nicht weiter diskutiert.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer $\alpha$ -Mannosidose	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Der Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA nachzuweisen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Basis der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien **nicht-quantifizierbar**.

### Bestverfügbare Evidenz für $\alpha$ -Mannosidose

Die beiden Studien rhLAMAN-10 und rhLAMAN-05 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 (*approval under exceptional circumstances*) geführt hat. In bestimmten Ausnahmefällen kann eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels erteilt werden, wenn der Antragsteller nachweisen kann, dass er aus objektiven und nachprüfbaren Gründen keine umfassenden Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung stellen kann (EU-Verordnung (EG) Nr. 726/2004 Artikel 14 Absatz 8). Die Ergebnisse der beiden zulassungsbegründenden Studien ergeben in der Gesamtschau – und nicht ausschließlich durch die Einzelbetrachtung – einen klinisch relevanten Zusatznutzen für Patienten mit leichter bis mittelschwerer  $\alpha$ -Mannosidose mit nicht-neurologischer Manifestation. Aufgrund der Zulassung unter besonderen Umständen sowie der Seltenheit der Erkrankung als auch Heterogenität der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erkrankung ist dies ein sachgerechtes Vorgehen und unabdingbar zur Herleitung des Zusatznutzens von Velmanase alfa.

Wenn die klinischen Manifestationen der Krankheit irreversibel sind und das Ziel der Therapie die Stabilisierung ist, ist es schwierig, eine ausreichende Power zu erreichen, um den Unterschied zwischen Placebo und behandelten Patienten zu erkennen. In dieser Situation liefern Biomarker, die direkt in der Linie des pathophysiologischen Prozesses liegen, eine wertvolle Bewertung des Behandlungseffekts und können einen klinischen Nutzen vorhersagen. Die Studie rhLAMAN-10 zeigt, dass der Serum-Oligosaccharid-Spiegel unter einer langfristigen Velmanase alfa-Behandlung um über 70 % zu Baseline gesenkt wird und über 90 % der Patienten eine Response in der pharmakodynamischen Domäne erreichen, das heißt einen klinisch relevanten Serum-Oligosaccharid-Spiegel von  $\leq 4 \mu\text{mol/l}$  bei letzter Messung. Dieser Effekt wird durch das Ergebnis der direktvergleichenden Studie rhLAMAN-05 bestätigt. In dieser wird gezeigt, dass Patienten unter einer 52-wöchigen Velmanase alfa-Behandlung eine 5-fach höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine Response in der pharmakodynamischen Domäne zu erreichen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Velmanase alfa wirksam ist und den der Erkrankung zugrundeliegenden Pathomechanismus behebt. Diese Clearance von Serum-Oligosacchariden ist die Voraussetzung für einen klinischen Nutzen.

***Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit***

$\alpha$ -Mannosidose zeichnet sich durch eine starke Einschränkung der Mobilität aus und ist mit fortschreitender Behinderung verbunden. Viele Patienten sind im Laufe ihrer Krankheitsprogression auf fremde Hilfe und einen Rollstuhl angewiesen. Insofern ist der Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT, 6MWT und FVC% in alltäglichen Situationen unmittelbar patientenrelevant. Die gezeigte relevante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit unter einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa in der Studie rhLAMAN-10 ist für alle genannten Endpunkte statistisch signifikant. Die Patientenpopulation unter der Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa (rhLAMAN-10) ersteigt etwa 11 Stufen/pro Minute mehr als zu Behandlungsbeginn, legt etwa 6 m in 6 Minuten mehr zurück und hat eine um etwa 9 % gesteigerte forcierte Vitalkapazität bzw. eine um 17 % gesteigerte Einsekundenkapazität der Lunge. Insgesamt 54,5 % der Patienten erreichen unter der Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa eine Response in der Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit und damit einen klinisch relevanten Schwellenwert in mindestens einem der Endpunkte der Domäne der Lebensqualität, die Parameter der alltäglichen Beeinträchtigung (CHAQ Beeinträchtigungsindex) und Schmerz (CHAQ VAS Schmerz) umfasst. Diese Ergebnisse sind vor allem vor dem Hintergrund der progressiven Symptomatik der Erkrankung von großer Bedeutung. Selbst eine Stabilisierung mit sich nicht verschlechternder klinischer Symptomatik wäre als Therapieerfolg zu werten. Diese signifikanten Verbesserungen haben unmittelbare Alltagsrelevanz für die Patienten. Auch in der direktvergleichenden Studie rhLAMAN-05 lässt sich trotz der erschwerten Bedingungen bereits nach 12 Monaten ein eindeutiger positiver Trend zu einem signifikanten Effekt von Velmanase alfa gegenüber der Kontrollbehandlung in der Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit erkennen. So profitieren die Patienten, Angehörigen oder auch das Pflegepersonal von funktionellen Verbesserungen und der dadurch gesteigerten Lebensqualität

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

und der Verringerung der Schmerzen. Der signifikante Einfluss von erhöhter Unabhängigkeit und reduziertem Schmerz spiegelt Ergebnisse wider, die auch bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten beobachtet wurden.

Die Multi-Domänen-Responderanalyse der Studie rhLAMAN-05 zeigt, dass nach 12 Monaten unter Velmanase alfa-Behandlung 87 % der Patienten in  $\geq 2$  Domänen eine Response zeigen, während unter der Kontrollbehandlung nur 30 % respondieren und das auch nur in maximal zwei der drei Domänen. Dies entspricht einem signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Velmanase alfa gegenüber der rein symptomatischen Behandlung mit einem RR von 2,89 (95 %-KI [1,10; 7,60]). Der Gesamtzustand der Patienten verbessert sich folglich nach 12 Monaten unter Velmanase alfa klinisch relevant stärker als unter der Kontrollbehandlung. Nach bis zu 4 Jahren Behandlung mit Velmanase alfa erhöht sich der Anteil der Patienten, die in  $\geq 2$  Domänen ansprechen auf 88 % im Vergleich zu 79 % nach 12 Monaten. Vor allem der Anteil der Responder in 3 Domänen verdoppelt sich nahezu nach längerer Therapiedauer unter Velmanase alfa von 24,0 % auf 45,5 %. Eine Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa kann den Gesamtzustand der Patienten also langfristig verbessern.

***Stabilisierung der Symptomatik***

In den weiteren Morbiditätsendpunkten und Lebensqualitätsendpunkten stellt sich unter der Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa eine Stabilisierung der Symptomatik ein. Da bei unbehandelten Patienten von einer Verschlechterung der progressiven Symptomatik ausgegangen werden muss, ist diese Stabilisierung als Nutzen gegenüber der rein symptomatischen Behandlung zu werten.

***Verträglichkeit***

Die Anzahl an UE, die unter langfristiger Velmanase alfa-Behandlung (rhLAMAN-10) auftreten, lässt auf ein vertretbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil schließen. Es treten über Langzeitbehandlung keine Todesfälle auf, 87,9 % der Patienten haben mindestens ein UE, bei 36,4 % treten SUE auf. Einschließlich der SUE treten keine UE auf, die zum Studien-/Therapieabbruch führen. Bezüglich UE nach Systemorganklassen zeigen sich keine unerwarteten Auffälligkeiten. Da die Langzeitstudie rhLAMAN-10 die Sicherheitsergebnisse der direktvergleichenden Studie rhLAMAN-05 umfasst, werden diese nicht weiter diskutiert.

***Verbesserung der Lebenssituation für Patienten mit  $\alpha$ -Mannosidose***

In verschiedenen Lebensbereichen zeigen sich im Rahmen der Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa gravierende Verbesserungen für Patienten, die direkte Auswirkungen auf die Patienten selbst und ihre Angehörigen bzw. Betreuer haben. Behandelte Patienten berichten von alltäglichen Verbesserungen, die selbstständige Bewältigung des Alltags wie Ankleiden und täglich Pflege, sowie erhöhte Selbstständigkeit und verbesserten Gesundheitszustand betreffen. Zusammenfassend fühlen sich Patienten besser, energiegeladener und aktiver. Dies ermöglicht ihnen verbesserte soziale Interaktionen. Zusätzlich berichten Ärzte von weniger Infektionen (und damit verbundenen Krankenhausaufenthalten) und einem reduzierten Sepsisrisiko, weniger notwendigen Arztbesuchen und chirurgischen Eingriffen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis der Verbesserung des Gesamtzustandes, insbesondere der Multi-Domänen-Responderanalyse und der guten Verträglichkeit über eine Langzeitbehandlung in der Studie rhLAMAN-10, sowie der Ergebnisse der direktvergleichenden Studie rhLAMAN-05, ein Zusatznutzen mit nicht quantifizierbarem Ausmaß von Velmanase alfa bei der Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer  $\alpha$ -Mannosidose.



## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die  $\alpha$ -Mannosidose ist eine sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbare Stoffwechselerkrankung mit progressivem Verlauf und einem heterogenen und patientenindividuellen Krankheitsbild. Eine Einordnung der Krankheitsausprägung in Schweregrade ist daher nicht möglich. Das Krankheitsbild enthält unter anderem Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit (Muskel- und Skelettanomalien, reduzierte Lungenfunktion) und neurologische Manifestationen (reduzierte kognitive Fähigkeiten, Sprachstörungen, psychiatrische Symptome). Die Anzahl der betroffenen Patienten wird auf 1-2 Fälle pro 1.000.000 EU-Einwohner geschätzt. Die  $\alpha$ -Mannosidose gehört zur Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen (*lysosomal storage disorder*, LSD). Diese werden durch Mutationen in Genen verursacht, die für lysosomale Enzyme kodieren.  $\alpha$ -Mannosidose betrifft alle Altersgruppen und variiert in Symptomatik, Grad der Ausprägung und Fortschreiten der Krankheit. Die Krankheit kann in allen Bevölkerungsgruppen auftreten, eine ethnische Spezifität existiert nicht. Es gibt bisher keine zugelassenen Therapien für  $\alpha$ -Mannosidose-Patienten. In der Regel werden die Patienten rein symptomatisch behandelt. Einige wenige Patienten wurden einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) unterzogen, die aber aufgrund des schlechten Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als Therapiestandard gilt. Die meisten  $\alpha$ -Mannosidose-Erkrankten sind einen Leben lang von Fremdhilfe abhängig.

Das Anwendungsgebiet von Velmanase alfa basiert auf den zwei zulassungsbegründenden Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10, die nur Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Erkrankung einschloss. Daher entspricht die Studienpopulation der hier betrachtenden Zielpopulation und deckt das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung adäquat ab.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Derzeit existiert keine zugelassene kausale Therapie, die den der  $\alpha$ -Mannosidose zugrundeliegenden, genetisch bedingten Enzymmangel ausgleicht. Die Krankheit ist nicht heilbar. Die Therapie der  $\alpha$ -Mannosidose erfolgt rein symptomatisch. Velmanase alfa ist die erste zugelassene Therapie, die die Ursache der Erkrankung kausal behandelt, indem sie als Enzymersatztherapie den Mangel an funktionsfähiger  $\alpha$ -Mannosidase ausgleicht. Da Velmanase alfa ohne Altersbeschränkung zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer  $\alpha$ -Mannosidose zugelassen ist, lässt sich mit Velmanase alfa bereits eine frühe Symptomentfaltung unterbinden, da schon im Kindesalter mangelnde  $\alpha$ -Mannosidase durch Velmanase alfa ersetzt werden kann. Auf die progressive Symptomatik kann damit früh und nachhaltig einschränkend eingewirkt werden. Durch die Behandlung mit Velmanase alfa kann zum einen die progressive Symptomatik der Erkrankung reduziert werden und zum anderen der Allgemeinzustand (körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität) einzelner Patienten signifikant verbessert werden. Für den Patienten bedeutet dies in der Summe, die Möglichkeit auf ein möglichst eigenständiges Leben mit sozialer Integration, erhöhter Mobilität und möglicher Vermeidung eines Rollstuhls im späteren Erwachsenenalter, also einer deutlichen Verbesserung seiner Lebensumstände und seiner Lebensqualität.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer $\alpha$ -Mannosidose	71–142
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer $\alpha$ -Mannosidose	Gesamte Population A	Nicht-quantifizierbar	71–142
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer $\alpha$ -Mannosidose	652.665,88 <sup>1</sup>	46.339.277,48 – 92.678.554,96
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 1 In den Jahrestherapiekosten pro Patient sind die Kosten für Velmanase alfa in Höhe von 652.350,24 € und für die GKV-Zusatzleistungen in Höhe von 315,64 € berücksichtigt.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
46.339.277,48 – 92.678.554,96

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer $\alpha$ -Mannosidose	Gesamte Population A	652.665,88 <sup>1</sup>	46.339.277,48 – 92.678.554,96
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
<sup>1</sup> In den Jahrestherapiekosten pro Patient sind die Kosten für Velmanase alfa in Höhe von 652.350,24 € und für die GKV-Zusatzleistungen in Höhe von 315,64 € berücksichtigt.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
46.339.277,48 – 92.678.554,96

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer $\alpha$ -Mannosidose	nicht zutreffend	Gesamte Population A	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4).*

Die Behandlung mit Velmanase alfa sollte von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung mit der Versorgung von Patienten mit  $\alpha$ -Mannosidose oder mit der Anwendung anderer ERT zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten verfügt. Velmanase alfa sollte durch medizinisches Fachpersonal, das die ERT und medizinische Notfälle bewältigen kann, rekonstituiert und verabreicht werden.

Das empfohlene Dosisregime beträgt 1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion mit kontrollierter Geschwindigkeit. Die Vorbereitung, Rekonstitution und Verabreichung von Velmanase alfa sollte nach den genauen Angaben in der Fachinformation erfolgen. Je nach klinischem Zustand und Einschätzung des Arztes sollte der Patient nach der Infusion mindestens eine Stunde lang auf das Auftreten von infektionsbedingter Reaktionen (IR) beobachtet werden.

Gegenanzeigen der Behandlung mit Velmanase alfa sind schwere allergische Reaktion auf den Wirkstoff oder einen der folgenden, sonstigen Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Mannitol, Glycin.

Falls durch Behandlung kein klarer Nutzen festgestellt wird oder sich der Zustand verschlechtert, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung abzubrechen. Während der Anwendung müssen geeignete Möglichkeiten zur medizinischen Unterstützung von möglichen Überempfindlichkeitsreaktionen unmittelbar verfügbar sein. Wenn schwere allergische oder Anaphylaxie-artige Reaktionen auftreten, wird ein sofortiges Absetzen von Velmanase alfa empfohlen und die aktuellen medizinischen Standards der Notfallbehandlung sind einzuhalten. Die Behandlung möglicher IR muss sich nach dem Schweregrad der Reaktion richten und umfasst unter anderem eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit. Weitere Angaben sind der Fachinformation zu entnehmen. In den schwersten Fällen sind die aktuellen medizinischen Standards der Notfallbehandlung einzuhalten. Patienten, bei denen sich schwere IR entwickelten oder bei denen die therapeutische Wirkung ausbleibt bzw. verloren geht, sollten auf das Vorliegen von Antikörpern gegen Velmanase alfa getestet werden.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Velmanase alfa ist 2 Jahre haltbar und sollte in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Rekonstitution sofort verwendet werden. Wenn nicht, sollten Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Regel 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

**Informationen zum Risk Management Plan**

Im RMP zu Velmanase alfa werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Immunogenität
- Überempfindlichkeit

Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.