

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Velmanase alfa (Lamzede[®])

Chiesi GmbH

Modul 3 A

α-Mannosidose

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 28.06.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	42
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	61
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	62

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: GdS-Tabelle modifiziert nach Versorgungs-Medizin Verordnung (VersMedV) – Versorgungsmedizinische Grundsätze.....	18
Tabelle 3-B: Beschreibung der symptomatischen Therapiemöglichkeiten der schwerwiegendsten Symptome der α -Mannosidose und ihre Bedeutung.....	27
Tabelle 3-C: Überblick zur Häufigkeit von α -Mannosidose.....	36
Tabelle 3-D: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von α -Mannosidose in Deutschland in den nächsten 5 Jahren.....	40
Tabelle 3-E: Größe der Zielpopulation in der Bevölkerung und bei den GKV-Versicherten .	41
Tabelle 3-F: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken.....	79
Tabelle 3-G: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	79
Tabelle 3-H: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Maßnahmen im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans.....	81

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
11MSCT	11-Minuten-Treppensteigen-Test
3MSCT	3-Minuten-Treppensteigen-Test
6MWT	6-Minuten-Gehtest
AAIDD	American Association on Intellectual and Developmental Disabilities
AAP	Apothekenabgabepreis
AMG	Arzneimittelgesetz
ATS	American Thoracic Society
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ÄZQ	Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMAS	Bundesministeriums für Arbeit und Soziales
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BOT	Bruininks-Oseretsky Test der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten
BSC	Best Supportive Care
CESD	Cholesterinester-Speicherkrankheit
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level
ERS	European Respiratory Society
ERT	Enzymersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>)
EU	Europäische Union
EURD	EU Reference Dates
EURORDIS	European Organisation for Rare Diseases
FDA	US Food and Drug Administration
FEV	Forciertes Expirationsvolumen

Abkürzung	Bedeutung
FEV1	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FVC%	Forcierte Vitalkapazität als Prozentsatz des vorhergesagten Normalwerts
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GdS	Grad der Schädigungsfolge
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungspositionen
GvHD	Graft-versus-Host-Reaktion
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltherapie
HTA	Health Technology Assessment
I.A.	Intelligenzalter
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
IgG	Immunglobulin G
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Infusionsbedingte Reaktion
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LSD	Lysosomale Speicherkrankheit
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRT	Magnetische Resonanztomographie
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NORD	National Organization for Rare Disorders
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
VAS	Visuelle Analogskala
VA-Shunt	Ventrikulo-atrialer Shunt
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Velmanase alfa ist zugelassen als Enzyersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose (EU-Kommission 2018a).

Bei Velmanase alfa (Lamzede[®]) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 α -Mannosidose zugesprochen (EU-Kommission 2005, 2015).

Um den Status als Orphan Drug zu erlangen, darf gemäß Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen worden sein oder das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – muss für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichen Nutzen sein (Kriterium 1b) (Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2000). Somit muss Velmanase alfa einen erheblichen Nutzen für α -Mannosidose-Patienten haben, um Kriterium 1b zu erfüllen.

Der Status von Velmanase alfa als Orphan Drug wurde zudem am 26.03.2018 mit der Zulassung und Veröffentlichung des *European Public Assessment Report* (EPAR) abschließend bestätigt (EMA 2018; EU-Kommission 2018b).

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.

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Indikation von Velmanase alfa wurde der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen (EU-Kommission 2018a). Angaben zum Orphan-Drug-Status von Velmanase alfa entstammen der Orphan Designation (EU-Kommission 2005; EMA 2015; EU-Kommission 2015); allgemeine Ausführungen zu Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden stammen aus der entsprechenden EG-Richtlinie (Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2000) und dem SGB V. Ferner wird auf die Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Velmanase alfa vom 09.03.2017 verwiesen (G-BA 2017).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2000. *Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften; L18: S. 1-5.* Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF>, abgerufen am: 27.10.2017.
2. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Public summary of opinion on orphan designation: Recombinant human α -mannosidase for the treatment of α -mannosidosis.* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000244.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b, abgerufen am: 14.07.2017.
3. European Medicines Agency (EMA) 2018. *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.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-002. Data on file.*
5. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EU-Kommission) 2005. *Entscheidung der Kommission vom 26/I/2005 über die Ausweisung des Arzneimittels " Rekombinante humane α -Mannosidase " als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates.* Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200501269197/dec_9197_de.pdf, abgerufen am: 15.05.2017.
6. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EU-Kommission) 2015. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 22.1.2015 über die Übertragung der Ausweisung des Arzneimittels "Rekombinante humane α -Mannosidase" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates.* Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150122130732/dec_130732_de.pdf, abgerufen am: 15.05.2017.
7. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EU-Kommission) 2018a. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Lamzede.* Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140282/anx_140282_de.pdf, abgerufen am: 09.04.2018.
8. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EU-Kommission) 2018b. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 23.3.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Lamzede - Velmanase alfa" unter besonderen Bedingungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.* Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140282/dec_140282_de.pdf, abgerufen am: 09.04.2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Allgemeine Einführung

Die α -Mannosidose ist eine sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbare Stoffwechselerkrankung mit progressivem Verlauf und einem heterogenen und patientenindividuellen Krankheitsbild. Dieses ist unter anderem charakterisiert durch Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit (Muskel- und Skelettanomalien, reduzierte Lungenfunktion) und neurologische Manifestationen (reduzierte kognitive Fähigkeiten, Sprachstörungen, psychiatrische Symptome) (Malm und Nilssen 2008). Die Anzahl der betroffenen Patienten wird auf 1-2 Fälle pro 1.000.000 EU-Einwohner geschätzt (Verweis Abschnitt 3.2.3). Die α -Mannosidose gehört zur Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen (*lysosomal storage disorder*, LSD). Diese werden durch Mutationen in Genen verursacht, die für lysosomale Enzyme kodieren (Ballabio und Gieselmann 2009). α -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 (Riise Stensland et al. 2012). Es gibt bisher keine zugelassenen Arzneimitteltherapien für α -Mannosidose-Patienten. In der Regel werden die Patienten rein symptomatisch behandelt. Einige wenige Patienten wurden einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) unterzogen. Die meisten α -Mannosidose-Erkrankten sind lebenslang abhängig von Fremdhilfe.

Ursache

Die Ursache der α -Mannosidose ist ein Defekt des Gens, das für das lysosomale Enzym α -Mannosidase (lysosomale α -Mannosidase, LAMAN) kodiert. Dieses Enzym ist am Abbau von mannosehaltigen Oligosacchariden in den Lysosomen beteiligt, indem es N-glykosidisch verbundene Zuckerreste spaltet und damit kleinere Moleküle für den Transport aus dem Lysosom in das Zytosol bereitstellt. Das Enzym α -Mannosidase wird durch das Gen MAN2B1 auf Chromosom 19 (19p13.2-p13.11) kodiert, welches einen Abschnitt von 21,5 kb überspannt und in 24 Exons unterteilt ist (Malm und Nilssen 2008). Northern Blot Analysen identifizierten die höchste MAN2B1-Expression in Zellen der Lunge, der Nieren, des Pankreas und bei peripheren Blutleukozyten (Liao et al. 1996; Nilssen et al. 1997). Einige Mutationen im Gen MAN2B1 führen häufig zur Entstehung von falsch gefalteten Genprodukten, während andere Mutationen zur Aminosäuresubstitution im aktiven Zentrum des Enzyms führen und dadurch einen Verlust oder verminderte Enzymaktivität verursachen (Hansen et al. 2004). Bislang

wurden mehr als 50 unterschiedliche pathogene Mutationen berichtet, die sich über das gesamte MAN2B1 Gen verteilen (Nilssen et al. 1997; Gotoda et al. 1998; Hansen et al. 2004). Die Missense-Mutation c.2248C>T tritt besonders häufig bei α -Mannosidose-Patienten auf. Berg et al. (1999) identifizierten diese pathogene Allel-Variante bei mehr als 30% der untersuchten Patienten.

Der hereditäre Enzymmangel führt dazu, dass nicht-abgebaute, mannosereiche Oligosaccharide in den Lysosomen akkumulieren und aufgrund ihrer Größe nicht mehr in das Zytosol transportiert bzw. ausgeschieden werden können (Michalski und Klein 1999). Dadurch wird die normale zelluläre Funktion stark beeinträchtigt, die Zelle wird massiv geschädigt, es folgt sehr häufig ein Zelluntergang (Apoptose). Die Anhäufung der Makromoleküle und die daraus resultierenden unspezifischen Zellschädigungen betreffen unterschiedliche Gewebe und Organe mit Folgen für den gesamten Organismus (Malm und Nilssen 2008). Die mannosereichen N-Glykane finden sich typischerweise neben Geweben auch im Urin und Körperflüssigkeiten angereichert (Desnick et al. 1976; Michalski und Klein 1999).

Symptomatik

Die multisystemischen Zellschädigungen spiegeln sich in der erheblichen klinischen Variabilität der Krankheit wider und führen zu dauerhaften Schäden und Komplikationen bezüglich unterschiedlichster körperlicher Funktionen und verschiedener Organe. So ist bei einer Mehrheit der Patienten die motorische Leistungsfähigkeit betroffen, zudem leidet ein Großteil der Patienten unter anderem unter Einschränkungen in der Lungenfunktion, kognitiven Einschränkungen und eingeschränktem Hörvermögen. Insgesamt ist die Patientenpopulation sehr heterogen und die Anzahl und Ausprägung der Symptome variiert individuell sehr stark. Die Symptomatik kann je nach Ausprägung schon in einem frühen Lebensabschnitt des α -Mannosidose-Patienten beginnen. Betroffene Kinder können bei Geburt zwar noch unauffällig erscheinen, jedoch verschlechtert sich ihr Gesundheitszustand zunehmend (Malm und Nilssen 1993-2016; Malm und Nilssen 2008).

Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes und der hohen klinischen Variabilität ist eine valide Einteilung in unterschiedliche Schweregrade derzeit nicht möglich. Derzeit existieren zwei Ansätze die Erkrankung zu klassifizieren. Eine Möglichkeit ist die Einteilung in zwei klinische Formen: Zum einen in die schwere frühkindliche Form (Typ 1), geprägt von Lebervergrößerung (Hepatomegalie) und schweren Infekten mit früher Mortalität. Zum anderen in die zweite, milder verlaufende, jugendliche Form (Typ 2) mit Hörverlust und mentaler Retardierung, bei der die Betroffenen bis ins Erwachsenenalter überleben (Malm und Nilssen 2008).

Eine weitere mögliche Einteilung der Schweregrade unterscheidet drei klinische Verlaufsformen: Eine milde Form (Typ 1), diagnostiziert etwa nach dem 10. Lebensjahr mit langsamer Progredienz ohne skelettaler Beteiligung. Weiterhin eine moderate Form (Typ 2) mit Diagnosestellung vor dem 10. Lebensjahr, Skelett-Anomalien, langsamer Progredienz und der Entwicklung von Ataxie im Alter zwischen 20 und 30 Jahren. Die meisten Patienten können diesem klinischen Typ zugeordnet werden. Zusätzlich wird eine dritte, schwere Verlaufsform

unterschieden, die schon im frühen Alter sichtbar wird. Ihr Verlauf ist schnell sichtbar fortschreitend, die Patienten versterben häufig in jungen Jahren aufgrund von Beteiligungen des zentralen Nervensystems oder Myopathien (Malm und Nilssen 2008). Das klinische Bild der α -Mannosidose-Patienten ist jedoch sowohl in der Symptomatik als auch in der Ausprägung der Symptome sehr heterogen, was eine genaue Abgrenzung der Schweregrade praktisch unmöglich macht.

Körperliche Leistungsfähigkeit

Fortschreitend hinzukommende Muskel- und Skelettanomalien umfassen vorwiegend leicht- bis mittelgradige skelettale Entwicklungsstörungen (Dysostosis multiplex) mit Knochenverformungen und Wachstumsstörungen (Malm et al. 2014). Häufig auftretende Wirbelsäulenverkrümmung (Skoliose) und Deformation des Brustbeins (Sternum) bis hin zur Osteonekrose führen zu fortschreitendem Gelenkverschleiß mit hoher Schmerzbelastung (Borgwardt et al. 2014). Das gehäufte Auftreten von Arthrose kann durch, vermehrt bei α -Mannosidose-Patienten, auftretende Synovitis bedingt sein, die unspezifisch alle größeren Gelenke betreffen kann. Als Ursache wird die vermehrte Einlagerung von Oligosacchariden in den Synovialzellen diskutiert; mit nachfolgender Entzündung der Gelenke und Knochenresorption (Weiss und Kelly 1983; Eckhoff und Garlock 1992). Weiterhin können Verschiebungen und Verrenkungen der Hüfte und der Kniescheiben durch mangelhaften Muskeltonus und Muskelschwund der umliegenden Muskeln oder auch durch Gelenkhypertrophie auftreten (Hale et al. 2006; Desai et al. 2009). Eine zunehmende Muskelschwäche im Alter trägt zu fortschreitender Ataxie und Störungen der Balance bei (Malm et al. 2014). Gelenkverschleiß, Muskelschwund und Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit machen viele Patienten im Laufe der Krankheitsprogression abhängig von einem Rollator oder Rollstuhl (Borgwardt et al. 2014). Insgesamt führen die Fehlbildungen des Bewegungsapparates und der eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit zu einer dauerhaften Belastung für die Patienten und machen diese dauerhaft von Fremdhilfe abhängig (Beck et al. 2013) (vgl. Abschnitt Einschränkungen der Lebensqualität).

Lungenfunktion

In zwei Studien mit α -Mannosidose-Patienten wurden anhand von Spirometrie erhebliche Lungenfunktionsstörungen dokumentiert (Beck et al. 2013; Borgwardt et al. 2013). Die erste Studie von Beck et al. (2013) untersuchte den natürlichen Verlauf der α -Mannosidose über 24 Monate in 43 Patienten zwischen 3 und 42 Jahren. Dabei stellten sie anhand der durchschnittlichen forcierten Vitalkapazität (*forced vital capacity*, FVC) eine deutliche Einschränkung der Lungenfunktion fest. Die FVC wurde als Prozentangabe in Relation zum zu erwartenden Normalwert in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht dargestellt (FVC%). Elf der achtzehn teilnehmenden Patienten < 18 Jahren konnten den Test durchführen. Im Durchschnitt wiesen sie zu Beginn der Studie einen FVC% von 71 % auf (d. h. einen um 29 % reduzierten Wert zu gesunden, gleichaltrigen Patienten desselben Geschlechts), der sich über zwei Jahre auf einen Wert von 61 % reduzierte. Neun der zwanzig teilnehmenden erwachsenen Patienten \geq 18 Jahren führten den Test durch und zeigten einen durchschnittlichen FVC% von 61 %, der nach zwei Jahren durchschnittlich unverändert blieb (Beck et al. 2013). Die zweite Studie von Borgwardt et al. (2013) behandelte zehn α -Mannosidose-Patienten zwischen 7 und

17 Jahren über 12 Monate mit einer Enzymersatztherapie. Zu Beginn der Studie zeigten 60 % der Patienten eine restriktive Ventilationsstörung. Diese wird definiert über eine FVC und eine Einsekundenkapazität (*Forced Expiratory Volume in 1 second*, FEV1) von weniger als 80 % des zu erwartenden Normalwerts und einem normalen bis erhöhten Quotient aus FEV1 und FVC (Tiffeneau-Test) von > 70 % (Borgwardt et al. 2013). Beide Studiengruppen vermerkten, dass die korrekte Durchführung der Spirometrie bei mehr als 50 % der untersuchten α -Mannosidose-Patienten aufgrund intellektueller Einschränkungen nicht möglich war. Die respiratorische Leistungsfähigkeit wiederum hat nachweislich direkte Auswirkungen auf die motorische Ausdauer, da bei Luftknappheit eine geringere Bewegungsausdauer folgt (Bolton et al. 1987; Agrawal und Awad 2015).

Neurologische Manifestation und kognitive Eigenschaften

Die meisten in der Literatur berichteten Patienten mit α -Mannosidose weisen Einschränkungen intellektueller Fähigkeiten auf. Malm et al. (2014) berichten in einer Studienpopulation aus 125 α -Mannosidose-Patienten von einem Anteil von 96% mit kognitiver Einschränkung. Die Einschränkung kann in ihrer Ausprägung dabei leicht bis mittelschwer (Malm und Nilssen 1993-2016) sein, wobei Patienten je nach Übersichtsarbeit einen Intelligenzquotienten zwischen 30–81 (Borgwardt et al. 2014) bzw. 60–80 aufweisen (Malm und Nilssen 1993-2016). Im Alltag bedeutet eine milde intellektuelle Einschränkung nach Kriterien der *American Association on Intellectual and Developmental Disabilities* (AAIDD), dass Betroffene sporadische, leichte Unterstützung bei alltäglichen Aufgaben benötigen. Eine mittelschwere intellektuelle Einschränkung impliziert die Notwendigkeit eingeschränkter, jedoch kontinuierlicher Hilfestellung im Alltag (Boat und Wu 2015).

α -Mannosidose-Patienten weisen Sprech- und Sprachstörungen unterschiedlicher Ausprägung auf, die unter anderem Folge neurosensorischen Hörverlusts sein kann (Malm und Nilssen 1993-2016; Borgwardt et al. 2014). Dies zeigt sich unter anderem auch darin, dass Betroffene in nonverbalen Tests besser abschneiden als in verbalen Tests. Der Spracherwerb findet im Vergleich zu Gleichaltrigen stark verzögert statt und die erschwerte verbale Kommunikation kann negative Auswirkungen auf andere Entwicklungsbereiche des Patienten haben (Malm und Nilssen 1993-2016; Malm und Nilssen 2008).

Des Weiteren treten bei etwa einem Viertel aller α -Mannosidose-Patienten psychiatrische Symptome auf (Malm und Nilssen 1993-2016; Malm und Nilssen 2008; Borgwardt et al. 2015). Diese tauchen für gewöhnlich erstmals in der späten Pubertät bzw. im frühen Erwachsenenalter auf. Betroffene Patienten leiden unter Halluzinationen, Verwirrheitszuständen und Angststörungen sowie Depressionen. Diese psychotischen Symptome sind mit drei bis 12 Wochen zwar von begrenzter Dauer, sie können jedoch wiederkehrend auftreten und stellen damit eine starke, dauerhafte Belastung für den Patienten dar (Malm et al. 2005; Malm et al. 2014).

Hörleistung

Bei den meisten α -Mannosidose-Patienten wird eine Einschränkung der Hörleistung festgestellt (Malm und Nilssen 1993-2016; Malm und Nilssen 2008; Beck et al. 2013; Borgwardt et al.

2014). Malm und Nilssen (1993-2016) nehmen an, dass diese eine zwingende Folge der Krankheit ist. Die eingeschränkte Hörleistung zählt zu den ersten sich manifestierenden Symptomen im Kindesalter und kann Ergebnis von häufig rezidivierenden Gehörgangsinfekten im Kindesalter sowie einer entwicklungsbedingten Schädigung von Hörnervenzellen und Ganglienzellen sein (Borgwardt et al. 2014). Die Ausprägung der Einschränkung in α -Mannosidose kann in ihrer Ausprägung von mild bis schwer reichen (Malm und Nilssen 1993-2016; Malm und Nilssen 2008; Beck et al. 2013; Borgwardt et al. 2014). Eine milde Ausprägung (entspricht 26–40 Dezibel Hörverlust) impliziert für Betroffene Schwierigkeiten, Flüstern oder in normaler Lautstärke Gesprochenes vor einer Geräuschkulisse zu verstehen. Eine mittelschwere Ausprägung (entspricht 41–60 Dezibel Hörverlust bei Erwachsenen und 31–60 Dezibel Hörverlust bei Kindern) bedeutet im Alltag für Betroffene Schwierigkeiten, in normaler Lautstärke Gesprochenes auf nahe Distanz zu verstehen. Betroffene mit einer schweren Ausprägung (entspricht 61–80 Dezibel Hörverlust) haben Schwierigkeiten, sogar sehr laute Geräusche wie Feuersirenen zu hören. Ab einer Hörschwelle von > 40 Dezibel im besseren Ohr bei Erwachsenen und > 30 Dezibel bei Kindern gilt die Höreinschränkung nach Definition der World Health Organization (WHO) als Behinderung (World Health Organization 2018b). Hörstörungen führen sehr häufig zu familiärer und sozialer Isolation und gelten nach Einschätzung der WHO in Industrieländern als eine der Erkrankungen, die die Lebensqualität am meisten beeinträchtigen (Zahnert 2011; World Health Organization 2018a). Mögliche weiterführende Folgen der eingeschränkten Hörleistung für Patienten sind Störungen in der Sprachentwicklung, sowie beeinträchtigte geistige Leistungsfähigkeit (Malm und Nilssen 1993-2016; Borgwardt et al. 2014).

Gesichtszüge

Die Mehrzahl der Patienten weisen eine Vergrößerung der Gesichtszüge auf, jedoch zeigt sich auch hier eine starke Variabilität in der Ausprägung (Malm und Nilssen 1993-2016; Malm und Nilssen 2008). Dabei kommt es zu einer Zunahme des Kopfumfanges, prominente Stirn, verbreiterte Nase, Makroglossie, verkürztem und verdicktem Nacken (Malm und Nilssen 2008), sowie der Ausbildung eines prominenten Kiefers mit Kieferverformung und Fehlstellung der Zähne (Borgwardt et al. 2014).

Infektanfälligkeit

Besonders im ersten Lebensjahrzehnt sind die jungen Patienten aufgrund einer erheblichen Immunschwäche von häufig rezidivierenden Infekten der oberen Atemwege und der Ohren betroffen (Malm und Nilssen 1993-2016; Malm und Nilssen 2008; Borgwardt et al. 2014; Malm et al. 2014). Diese können in der Folge zu eingeschränkter Lungenfunktion und eingeschränkter Hörleistung führen.

Einschränkungen der Lebensqualität

Die progressive Ausprägung der α -Mannosidose erfordert eine lebenslange Betreuung der Patienten (Malm und Nilssen 2008). Ein Großteil der charakteristischen Symptome der α -Mannosidose sind nach Angaben der „Versorgungsmedizinische Grundsätze“ (Nr. 3.2, Teil B) des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) als Schwerbehinderung eingestuft. Eine Schwerbehinderung zeichnet sich dabei durch einen Grad der Schädigungsfolge (GdS)

von > 50 aus. Da das Auftreten und die Ausprägung der Symptome individuell variieren, sind in der folgenden Tabelle alle charakteristischen Symptome der α -Mannosidose mit den zugehörigen, ausprägungsabhängigen GdS aufgeführt (siehe Tabelle 3-A).

Tabelle 3-A: GdS-Tabelle modifiziert nach Versorgungs-Medizin Verordnung (VersMedV) – Versorgungsmedizinische Grundsätze

Beschreibung gemäß Versorgungsmedizinische Grundsätze	Grad der Schädigungsfolgen (GdS)
B 2.0 Kopf und Gesicht	
B 2.1 Einfache Gesichtsentstellung	<ul style="list-style-type: none"> - Nur wenig störend: 10 - Sonst: 20-30 - Hochgradige Entstellung des Gesichts: trifft bei α-Mannosidose-Patienten nicht zu
B 3.4 Beeinträchtigungen der geistigen Leistungsfähigkeit im Kindes- und Jugendalter	
B 3.4.1 Entwicklungsstörungen im Kleinkindesalter Umschriebene Entwicklungsstörungen in den Bereichen Motorik, Sprache oder Wahrnehmung und Aufmerksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> - Leicht, ohne wesentliche Beeinträchtigung der Gesamtentwicklung: 0-10 - Sonst – bis zum Ausgleich – je nach Beeinträchtigung der Gesamtentwicklung: 20-40 - Bei besonders schwerer Ausprägung: 50
B 3.4.1 Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit im Schul- und Jugendalter Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit mit einem Intelligenzrückstand entsprechend einem Intelligenzalter (I.A.) von etwa 10 bis 12 Jahren bei Erwachsenen (Intelligenzquotient [IQ] von etwa 70 bis 60)	<ul style="list-style-type: none"> - Wenn während des Schulbesuchs nur geringe Störungen, insbesondere der Auffassung, der Merkfähigkeit, der psychischen Belastbarkeit, der sozialen Einordnung, des Sprechens, der Sprache, oder anderer kognitiver Teilleistungen vorliegen: 30-40 - Wenn sich nach Abschluss der Schule noch eine weitere Bildungsfähigkeit gezeigt hat und keine wesentlichen, die soziale Einordnung erschwerenden Persönlichkeitsstörungen bestehen: 30-40 - Wenn ein Ausbildungsberuf unter Nutzung der Sonderregelungen für behinderte Menschen erreicht werden kann. - Wenn während des Schulbesuchs die oben genannten Störungen stark ausgeprägt sind oder mit einem Schulversagen zu rechnen ist: 50-70 - Wenn nach Abschluss der Schule auf eine Beeinträchtigung der Fähigkeit zu selbständiger Lebensführung oder sozialer Einordnung geschlossen werden kann: 50-70 - Wenn der behinderte Mensch wegen seiner Behinderung trotz beruflicher Fördermöglichkeiten (z.B. in besonderen Rehabilitationseinrichtungen) nicht in der Lage ist, sich auch unter Nutzung der Sonderregelungen für behinderte Menschen beruflich zu qualifizieren: 50-70

Beschreibung gemäß Versorgungsmedizinische Grundsätze	Grad der Schädigungsfolgen (GdS)
B 5.0 Hör- und Gleichgewichtsorgan	
B 5.1 Angeborene oder in der Kindheit erworbene Taubheit oder an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit mit Sprachstörungen	<ul style="list-style-type: none"> - Angeboren oder bis zum 7. Lebensjahr erworben (schwere Störung des Spracherwerbs, in der Regel lebenslang): 100 - Später erworben (im 8. bis 18. Lebensjahr) mit schweren Sprachstörungen (schwer verständliche Lautsprache, geringer Sprachschatz): 100 - Sonst je nach Sprachstörung: 80-90
B 8.0 Brustkorb, tiefere Atemwege und Lungen	
B 8.3 Krankheiten der Atmungsorgane mit dauernder Einschränkung der Lungenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> - Geringen Grades - das gewöhnliche Maß übersteigende Atemnot bei mittelschwerer Belastung (z.B. forsches Gehen [5-6 km/h], mittelschwere körperliche Arbeit); statische und dynamische Messwerte der Lungenfunktionsprüfung bis zu 1/3 niedriger als die Sollwerte, Blutgaswerte im Normbereich: 20-40 - Mittleren Grades- das gewöhnliche Maß übersteigende Atemnot bereits bei alltäglicher leichter Belastung (z.B. Spazierengehen [3-4 km/h], Treppensteigen bis zu einem Stockwerk, leichte körperliche Arbeit); statische und dynamische Messwerte der Lungenfunktionsprüfung bis zu 2/3 niedriger als die Sollwerte, respiratorische Partialinsuffizienz: 50-70 - Schweren Grades: Trifft nicht zu
B 16.0 Blut, blutbildende Organe, Immunsystem	
B 16.11 Immundefekte Angeborene Defekte der humoralen und zellulären Abwehr (z.B. Adenosin-desaminase-Defekt, DiGeorge-Syndrom, permanente B-Zell-Defekte, septische Granulomatose)	<ul style="list-style-type: none"> - Ohne klinische Symptomatik: 0 - Trotz Therapie erhöhte Infektanfälligkeit, aber keine außergewöhnlichen Infektionen: 20-40 - Trotz Therapie neben erhöhter Infektanfälligkeit auch außergewöhnliche Infektionen (ein bis zwei pro Jahr): 50
18.0 Haltungs- und Bewegungsorgane, rheumatische Krankheiten	
18.6 Muskelkrankheiten Muskelschwäche	<ul style="list-style-type: none"> - Mit geringen Auswirkungen (vorzeitige Ermüdung, gebrauchabhängige Unsicherheiten) : 20-40 - Mit mittelgradigen Auswirkungen (zunehmende Gelenkkontrakturen und Deformitäten, Aufrichten aus dem Liegen nicht mehr möglich, Unmöglichkeit des Treppensteigens): 50-80 - mit schweren Auswirkungen (bis zur Geh- und Stehunsfähigkeit und Gebrauchsunsfähigkeit der Arme): 90-100
B 18.9 Wirbelsäulenschäden	<ul style="list-style-type: none"> - Ohne Bewegungseinschränkung oder Instabilität: 0 - Mit geringen funktionellen Auswirkungen (Verformung, rezidivierende oder anhaltende

Beschreibung gemäß Versorgungsmedizinische Grundsätze	Grad der Schädigungsfolgen (GdS)
	<p>Bewegungseinschränkung oder Instabilität geringen Grades, seltene und kurz dauernd auftretende leichte Wirbelsäulensyndrome): 10</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mit mittelgradigen funktionellen Auswirkungen in einem Wirbelsäulenabschnitt (Verformung, häufig rezidivierende oder anhaltende Bewegungseinschränkung oder Instabilität mittleren Grades, häufig rezidivierende und über Tage andauernde Wirbelsäulensyndrome): 20 - Mit schweren funktionellen Auswirkungen in einem Wirbelsäulenabschnitt (Verformung, häufig rezidivierende oder anhaltende Bewegungseinschränkung oder Instabilität schweren Grades, häufig rezidivierende und Wochen andauernde ausgeprägte Wirbelsäulensyndrome): 30 - Mit mittelgradigen bis schweren funktionellen Auswirkungen in zwei Wirbelsäulenabschnitten: 30-40 - Mit besonders schweren Auswirkungen (z.B. Versteifung großer Teile der Wirbelsäule; anhaltende Ruhigstellung durch Rumpforthese, die drei Wirbelsäulenabschnitte umfasst [z.B. Milwaukee-Korsett]; schwere Skoliose [ab ca. 70° nach Cobb]): 50-70 - Bei schwerster Belastungsinsuffizienz bis zur Geh- und Stehufähigkeit: 80-100
B 18.10 Beckenschäden	<p>Ohne funktionelle Auswirkungen</p> <p>Mit geringen funktionellen Auswirkungen (z.B. stabiler Beckenring, degenerative Veränderungen der Kreuzdarmbeingelenke): 10</p> <p>Mit mittelgradigen funktionellen Auswirkungen (z.B. instabiler Beckenring einschließlich Sekundärarthrose): 20</p> <p>Mit schweren funktionellen Auswirkungen und Deformierung: 30-40</p>
Quelle: Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2015)	

Diagnose

Da es sich insgesamt um ein sehr heterogenes und sehr seltenes Krankheitsbild handelt, ist die Diagnose häufig schwierig. Derzeit existiert weder eine nationale noch internationale Leitlinie zur Diagnosestellung und Behandlung der α -Mannosidose. Die Veröffentlichungen von Malm und Nilssen (1993-2016), Beck (2010), Beck et al. (2013), Borgwardt et al. (2014), Malm et al. (2014) stellen die einzige Evidenzlage dar, die die Diagnosestellung etwas erleichtert.

Das diagnostische Vorgehen erfolgt schrittweise. Einen ersten Hinweis auf das Vorliegen einer α -Mannosidose geben klinische Charakteristika wie erhöhte Infektanfälligkeit, Hörstörung,

Entwicklungsverzögerung, Skelettanomalien, Organanomalien und Vergrößerung der Gesichtszüge. Liegt auf Basis der Klinik eine Verdachtsdiagnose vor, kann sie ein nachfolgender biochemischer oder mikroskopischer Screeningtest unterstützen. Die betroffenen Patienten scheiden die angereicherten, unverdauten Oligosaccharide im Urin aus, welche dann mittels Dünnschichtchromatographie über ein charakteristisches, abnormes Oligosaccharidmuster, vor allem durch vermehrtes Vorkommen von Man(α -1,2) Man(β 1,4) GlcNAc, identifiziert werden (Malm und Nilssen 1993-2016). Des Weiteren können in über 90 % der α -Mannosidose-Patienten mittels Lichtmikroskopie Vakuolen in Lymphozyten des peripheren Blutes gezeigt werden (Malm und Nilssen 1993-2016). Diese Screeningtests sind ein Indiz, jedoch kein spezifischer Nachweis der Erkrankung. Zur zuverlässigen Bestätigung der Diagnose dient zum einen die fluorimetrische Bestimmung der reduzierten α -Mannosidase-Aktivität in Leukozyten aus peripherem Blut oder in anderen kernhaltigen Zellen, wie etwa Fibroblasten mittels des fluorimetrischen Substrates (4-methylumbelliferyl- α -D-Mannopyranosid). Die reduzierte Aktivität ist definiert als eine Enzymaktivität von < 10 % der durchschnittlichen Aktivität in Leukozyten. Zum anderen bestätigt eine Mutationsanalyse des kodierenden Bereichs des MAN2B1-Gens die Diagnose über den Nachweis von zwei pathogenen Allelen. Eine pränatale Diagnostik mittels genetischer Testung anhand einer Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese ist möglich (Malm und Nilssen 1993-2016).

Differentialdiagnose

Die klinischen Merkmale der α -Mannosidose können sich mit Symptomen anderer lysosomaler Speicherkrankheiten, wie beispielsweise Mucopolysaccharidose Typ I, überschneiden. Zur Unterscheidung sind charakteristische Symptome der anderen lysosomalen Speicherkrankheiten, biochemische Tests und ein Verständnis des natürlichen Krankheitsverlaufes hilfreich (Malm und Nilssen 1993-2016; Orphanet 2008).

Ausmaß der Erkrankung

Der initialen Diagnose folgt die Bestimmung des Ausmaßes der Erkrankung. Empfohlene klinische Untersuchungen nach zur weiteren Abklärung einer α -Mannosidose sind laut Malm und Nilssen (Malm und Nilssen 1993-2016):

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Hals-Nasen-Ohren (HNO)-ärztliche Untersuchung
- Audiometrie
- Ophthalmologische Untersuchung
- Neuropsychologische Tests
- Bluttests (u.a. IgG)

- Bildgebende Knochenuntersuchungen
- Knochendichtemessung (bei Kindern nicht möglich)
- Computertomographische Scans des Gehirns (bei Kindern wegen der Strahlenbelastung MRT)

Einzelne Untersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen (alle 6-12 Monate) wiederholt werden, um das Ausmaß der Krankheitsprogression beurteilen zu können und gegebenenfalls eine Anpassung der Therapiemaßnahmen durchzuführen (Malm und Nilssen 1993-2016).

Relevante Messinstrumente

Zur Erfassung der komplexen Symptomatik der α -Mannosidose dienen unterschiedliche, symptomsspezifische Messmethoden, wie sie bereits bei früheren Studien zur α -Mannosidose Verwendung fanden, oder bereits im Kontext anderer Erkrankungen mit ähnlichen Krankheitssymptomen systematisch angewendet werden.

Die erhöhte Konzentration an Oligosacchariden im Serum kann als direkte Folge des Enzymdefekts gesehen werden, da α -Mannosidase für den Abbau von Oligosacchariden verantwortlich ist. Die Reduktion der Serum-Oligosaccharide basiert auf der Wiederherstellung der lysosomalen Enzymfunktion. Eine Anreicherung nicht-prozessierter mannosereicher Oligosaccharide in den Lysosomen wird verhindert. Die auf der pathologischen Akkumulation der Oligosaccharide beruhenden Symptome nehmen in der Folge ab. Eine Reduktion der Oligosaccharide kann daher als Therapieerfolg gedeutet werden. So wurde eine positive Korrelation zwischen der Reduktion der Oligosaccharidkonzentration im Urin und einer Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest (*six-minute walk test*, 6MWT) bzw. des 11-Minuten-Treppensteigtests (*eleven-minute stair climb test*, 11MSCT) gezeigt (Beck et al. 2013).

Die Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, als Folge der beschriebenen muskuloskelettalen Anomalien, ist eine der offensichtlichsten klinischen Charakteristika, die bei fast allen α -Mannosidose-Patienten auftritt. Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeiten wurden in einer longitudinalen Studie zum natürlichen Verlauf der α -Mannosidose mittels des 6MWT und des 3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) erfasst (Beck et al. 2013). Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Er wird bereits zur Diagnostik und Verlaufskontrolle weiterer Erkrankungen verwendet, z. B. bei Herz- oder Lungenerkrankungen. Hierfür liegen mehrere Leitlinien vor, insbesondere von der *American Thoracic Society* (ATS) von 2002 (American Thoracic Society 2002), sowie ein technischer Standard der *European Respiratory Society* (ERS) und der ATS von 2014 (Holland et al. 2014). Der 3MSCT ergänzt die Abbildung der körperlichen Belastbarkeit. Da Treppensteigen im Vergleich zum Gehen eine komplexere Aktivität des täglichen Lebens ist, kann ein Treppensteigttest vorhandene Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit leichter erfassen, die in Bezug auf das muskuloskeletale, neurologische und auch das kardiorespiratorische System auftreten (Nightingale et al. 2014). Um typische motorische Bewegungen zu erfassen, kann zusätzlich der Bruininks-Oseretsky *Test of Motor Proficiency, 2nd edition* (BOT2) dienen, der in einer Studie mit 1.177 Kindern

und Jugendlichen in Deutschland, Österreich und der Schweiz standardisiert wurde (Vincon et al. 2016).

Zur Bestimmung der kognitiven Funktion und mentalen Entwicklung der Patienten kann unter anderem der Leiter R-Test verwendet werden (Malm und Nilssen 1993-2016). Dieser Test beinhaltet die vier Dimensionen Visualisierung, logisches Denken, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Er wurde auf die besonderen Bedürfnisse von Kindern mit fehlender oder eingeschränkter sprachlicher Kommunikationsmöglichkeit zur Bewertung der kognitiven Leistung zugeschnitten (Johnston 1982). Bei Kindern mit Autismus ist er ein gebräuchliches und valides Messverfahren (Tsatsanis et al. 2003). Der Test ist non-verbal und hängt nicht von motorischen Fähigkeiten oder der Schnelligkeit der Probanden ab, so dass er im Anwendungsgebiet der α -Mannosidose ein verlässliches Messinstrument darstellt (Chiesi 2016).

Sowohl für den 6MWT als auch für den 3MSCT konnte eine Korrelation zwischen den Testergebnissen und verschiedener spirometrischer Parameter bei chronischen Lungenerkrankungen gezeigt werden (Bolton et al. 1987; Agrawal und Awad 2015). Spirometrische Verfahren sind ein weit verbreitetes Instrument in der Pneumologie zur Messung der Krankheitsbeeinträchtigung durch die verminderte Lungenfunktion. Beck et al. (2013) nutzen die Forcierte Vitalkapazität (FVC) und die Einsekundenkapazität FEV1 in Übereinstimmung mit Standards der ATS Leitlinie (American Thoracic Society 2002) erfolgreich zur Beschreibung des Verlaufs der Erkrankung bei α -Mannosidose-Patienten. Wenngleich nicht alle Patienten aufgrund mentaler Retardierung vollumfänglich in der Lage waren, die Lungenfunktionstests korrekt auszuführen, wurde dennoch eine über die 24-monatige Studiendauer nachweisbare Verschlechterung im natürlichen Krankheitsverlauf der pulmonalen Leistungsfähigkeit abgebildet (Beck et al. 2013).

Bereits in der Studie zum natürlichen Verlauf verwendeten Beck et al. (2013) die Reintonaudiometrie zur Messung des Hörvermögens bei α -Mannosidose-Patienten mit sinnvollen Ergebnissen (Beck et al. 2013). Mithilfe der Reintonaudiometrie lässt sich die Diagnose der Schwerhörigkeit stellen (Zahnert 2011). Nahezu alle bisher dokumentierten α -Mannosidose-Patienten haben eine Gehöreinschränkung entwickelt (Malm und Nilssen 1993-2016). Sie scheint vorwiegend sensorineuralen Ursprungs zu sein, wird aber auch aufgrund frühkindlicher Ohrinfektionen durch Schall- bzw. Luftleitungsstörungen verursacht (Autio et al. 1982). Die Reintonaudiometrie wurde als Goldstandard zur Messung des Hörverlusts in der Literatur beschrieben und wird auch häufig zur Validierung anderer Instrumente zur Prüfung des Hörvermögens genutzt (Sindhusake et al. 2001). Auch im vorliegenden klinischen Studienprogramm wurde dieses Standardverfahren zur Messung des Hörvermögens eingesetzt (Borgwardt et al. 2013; Borgwardt et al. 2015).

Eine direkte Erhebung der Lebensqualität ist bei sehr jungen Patienten oft nur eingeschränkt möglich. Der *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) ist jedoch eine entsprechend angepasste Erhebungsmethode, die auch bei Erhebungen zu anderen lysosomalen Speicherkrankheiten verwendet wird (Raluy-Callado et al. 2013; Dornelles et al. 2017). Der Fragebogen misst die Beeinträchtigung in den acht Domänen: Ankleiden und Körperpflege,

Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Aktionsradius, Greifen und weitere Aktivitäten. Ebenfalls enthält er eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des Schmerzes und des allgemeinen Wohlbefindens. Aufgrund der Seltenheit der α -Mannosidose liegen keine formalen Validierungen des CHAQ in einer α -Mannosidose-Population vor. Jedoch rechtfertigt die Validierung des Tests in Populationen mit ähnlichen motorischen Einschränkungen und Gelenkbeschwerden sowie in Populationen mit lysosomalen Speicherkrankheiten und den gezeigten Effekten in α -Mannosidose-Patienten selbst, die Nutzung des Tests in der hier zu betrachtenden Patientenpopulation (Singh et al. 1994; Borgwardt et al. 2013; Raluy-Callado et al. 2013; Borgwardt et al. 2014; Dornelles et al. 2017). Ein Leitsymptom der JIA ist Arthritis, die sich durch vorangehenden Gelenkschmerzen als Ausdruck des chronischen Entzündungsgeschehens auszeichnet. Häufig sind die Handgelenke, Knie, und Knöchel schmerzhaft entzündet mit entsprechender Einschränkungen der Motorik. Weiterhin sind Halswirbelsäule und die Hüfte arthritisch angegriffen, damit verbundene Schmerzen führen zu Schonhaltungen mit nachfolgenden unphysiologischen Belastungen weiterer Knochen und Bewegungsorgane. Auftretende Gelenkzysten, vorwiegend der oberen Extremitäten belasten und beschränken den jungen Patienten zusätzlich in seiner motorischen Leistungsfähigkeit (Gurion et al. 2012). Die generellen motorische Funktionseinschränkung verursacht durch das rheumatoide Geschehen der JIA lässt sich mit der beschriebenen funktionellen Einschränkung bei α -Mannosidose mit ihren folgenschweren Skelettveränderungen insbesondere durch Skoliose und Deformation des Sternums mit fortschreitenden degenerativen Gelenkerkrankung und hoher Schmerzbelastung vergleichen (Borgwardt et al. 2014). Eine spezifische Arthrose bedingt durch Synovitis wird zudem auch bei α -Mannosidose-Patienten gehäuft festgestellt (Weiss und Kelly 1983; Eckhoff und Garlock 1992). Daher kann der CHAQ, der regelhaft bei der JIA eingesetzt wird, als valides Messinstrument für das Ausmaß der motorischen Funktionseinschränkung auch bei α -Mannosidose eingesetzt werden. Weiterhin wurde der Fragebogen EQ-5D-5L (*European Quality of Life-5 dimensions-5 level*) als generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität verwendet. Der EQ-5D ist ein häufig genutzter Fragebogen, der den selbstberichteten Gesundheitszustand/Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Index-Wert) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit, Selbst-Fürsorge, übliche Aktivitäten, Schmerz/Beschwerden, Anspannung/Depression. Zusätzlich enthält der EQ-5D eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands. Der für Deutschland validierte Patientenfragebogen (Schulenburg et al. 1998) wurde bereits in vielen Nutzenbewertungen als valides Instrument in die Bewertung einbezogen.

Prognose

Bei Geburt erscheint die Mehrzahl der α -Mannosidose-Patienten noch unauffällig, jedoch verschlechtert sich die Progredienz der Symptome der Patienten in den ersten Lebensjahren zunehmend. Aufgrund der Schwere des Symptomkomplexes verlieren die Patienten ihre Unabhängigkeit in der Verrichtung der täglichen Lebensaufgaben und werden von Fremdhilfe abhängig. Die motorische Behinderung, die sich im Jugendlichen- und Erwachsenenalter weiter verschlechtert (Spranger et al. 1976), kann zur Notwendigkeit eines Rollstuhls führen (Malm und Nilssen 1993-2016; Malm und Nilssen 2008). Es ist anzunehmen, dass durch die Folgen

der früh einsetzenden Entwicklung neuromuskulärer und skelettaler Störungen im Zusammenspiel mit dem beschriebenen Symptomkomplex eine stark variierende, jedoch verringerte Lebenserwartung auftritt. Daten zur durchschnittlichen Lebenserwartung von α -Mannosidose-Patienten liegen nicht vor, jedoch erreichen viele Patienten ein Alter von über 50 Jahren (Malm und Nilssen 2008; Borgwardt et al. 2014). Derzeit ist die Erkrankung nicht heilbar. Die derzeitige Behandlung erfolgt vorwiegend rein symptomatisch, die jedoch nicht an dem zugrundeliegenden Enzymdefekt ansetzt und somit nicht den Krankheitsverlauf aufhalten kann. Eine Leitlinie zur Behandlung der Erkrankung existiert nicht. Unterstützende medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der größtenteils gravierenden und folgenschweren Krankheitssymptome, die mit α -Mannosidose verbunden sind, beschränken sich auf die Linderung der Symptome und eine Verlaufskontrolle (Malm und Nilssen 1993-2016).

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Es konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bzgl. α -Mannosidose in der Literatur identifiziert werden. In den Zulassungsstudien und in der vorhandenen Literatur ist die Geschlechterverteilung ausgeglichen (Beck et al. 2013; Borgwardt et al. 2013; Chiesi 2016).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

α -Mannosidose ist eine sehr seltene, hereditäre, lysosomale Speichererkrankung mit sehr hohem Leidensdruck für die betroffenen Patienten, die durch einen Mangel oder Verlust an lysosomaler α -Mannosidase hervorgerufen wird. Der mangelnde Abbau von Glykoproteinen in den Lysosomen führt zu multisystemischer Anreicherung mannosereicher Oligosaccharide. Dies hat einen toxischen Effekt auf die Zellen und führt zu eingeschränkter Zellfunktionalität und Apoptose (Malm und Nilssen 2008). Die Symptome der α -Mannosidose sind sehr komplex und folgenschwer und präsentieren sich als Kontinuum. Der α -Mannosidase-Mangel verursacht beim Patienten progressive Schäden des Stütz- und Bewegungsapparates, der kognitiven Fähigkeiten und des Gehörs, verbunden mit erhöhter Infektanfälligkeit im Kindesalter (Malm und Nilssen 1993-2016). Die Krankheit manifestiert sich bereits im Kindesalter und bringt tiefgreifende Einschränkungen des alltäglichen Lebens mit sich. Die meisten Patienten werden im Lauf ihres Lebens abhängig von Fremdhilfe und besitzen eine reduzierte Lebenserwartung (Malm und Nilssen 2008).

Derzeit existiert keine zugelassene kausale Therapie, die den zugrundeliegenden, genetisch bedingten Enzymmangel ausgleicht. Die Krankheit ist nicht heilbar. Die Therapie der α -Mannosidose erfolgt rein symptomatisch, ohne merklichen Einfluss auf den progressiven

Verlauf der Erkrankung (Malm und Nilssen 1993-2016). Velmanase alfa ist die erste zugelassene Therapie, die die Ursache der Erkrankung kausal behandelt. Als Enzymersatztherapie gleicht es den Mangel an funktionsfähiger α -Mannosidase aus. Nach Meinungen von Experten ist es sinnvoll die Behandlung mit Velmanase alfa so früh wie möglich zu beginnen, um eine frühe Symptomentfaltung zu unterbinden (EMA 2018a). Da Velmanase alfa ohne Altersbeschränkung zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose zugelassen ist (EU-Kommission 2018), kann mit Velmanase alfa bereits eine frühe Symptomentfaltung unterbunden werden, da schon im Kindesalter mangelnde α -Mannosidase durch Velmanase alfa ersetzt werden kann. Auf die progressive Symptomatik kann damit früh und nachhaltig einschränkend eingewirkt werden. Da sich die multisystemische Symptomatik ab dem Kindesalter bis ins Erwachsenenalter stetig verschlechtert, ist Velmanase alfa für Jugendliche und Erwachsene eine wichtige Arzneimitteltherapie. Durch die Behandlung mit Velmanase alfa kann der Allgemeinzustand (körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität) der Patienten verbessert oder die Progression der Erkrankung reduziert werden (Harmatz et al. 2018). Für den Patienten bedeutet dies in der Summe, die Möglichkeit auf ein eigenständiges Leben mit sozialer Integration, erhöhter Mobilität und möglicher Vermeidung eines Rollstuhls im späteren Erwachsenenalter, also einer deutlichen Verbesserung seiner Lebensumstände und seiner Lebensqualität. Velmanase alfa ist zugelassen zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose (EU-Kommission 2018). Mit Velmanase alfa wird es erstmals möglich, mit einer für das Anwendungsgebiet zugelassenen und kausalen Arzneimitteltherapie eine große Bandbreite der Symptome gleichzeitig zu behandeln (Chiesi 2017).

Bestehende Therapieoptionen

Symptomatische Therapie

Aufgrund der multisystemischen Beteiligung der α -Mannosidose werden regelhaft verschiedene symptomorientierte, patientenindividuelle therapeutische Maßnahmen eingesetzt mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität durch Linderung von Symptomatik und Komplikationen, die durch den progressiven Charakter der Erbkrankheit entstehen (Malm und Nilssen 1993-2016). Die patientenindividuellen Therapiemaßnahmen, wie im Abschnitt „Ausmaß der Erkrankung“ bereits beschrieben, werden abgeleitet aus den Untersuchungsergebnissen von Augenarzt, HNO-Arzt, audiometrischen Tests, Erfassung der neuropsychologischen Leistung, Bluttests und Röntgenuntersuchungen des Skeletts (vorwiegend von Kopf, Wirbelsäule, Knien und ggf. weiteren symptomatischen Gelenken) (Malm und Nilssen 1993-2016).

In deren Folge erhält ein Patient mit α -Mannosidose eine mannigfaltige Therapie, die Ärzte oft isoliert nach ihrem jeweiligen Fachgebiet einsetzen. Aufgrund fehlender Leitlinien bilden Übersichtsarbeiten die derzeit verfügbaren medizinischen Behandlungsmethoden ab, welche in Tabelle 3-B dargestellt sind.

Tabelle 3-B: Beschreibung der symptomatischen Therapiemöglichkeiten der schwerwiegendsten Symptome der α -Mannosidose und ihre Bedeutung

Symptomatische Therapiemaßnahme	Beschreibung und Bedeutung
<i>Medikamentöse Therapien</i>	
Früher Beginn einer Antibiotikatherapie	Die hohe Infektanfälligkeit sollte mit hoher Sorgfalt antibiotisch behandelt werden.
<i>Hilfsmittel, Körperersatzstücke</i>	
Hörgeräte	Der Einsatz für Patienten mit sensorineuralem Hörverlust sollte so schnell wie möglich nach der Diagnose in jungen Jahren erfolgen, um die Sprachentwicklung zu fördern und damit die soziale Integrität zu unterstützen.
Verordnung eines Rollstuhles oder Rollators	Die meisten Patienten werden im Verlauf der Erkrankung abhängig vom Gebrauch eines Rollators oder Rollstuhls als Folge der progredienten Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
Orthopädische Hilfsmittel	Spezielle orthopädische Schuhe.
Einsatz von druckausgleichenden Röhren in das Ohr bei Schwerhörigkeit (im Rahmen einer ambulanten Operation)	Zur Reduktion der mechanischen Beeinträchtigung des Hörvermögens. Ein erhöhter Druck im Ohr wird insbesondere durch einen Paukenerguss (Flüssigkeitsansammlung im Mittelohr) verursacht. Bei der ambulanten Operation wird nach einem Trommelfellschnitt der Erguss abgesaugt. Zusätzlich wird in den Schnitt eine Paukendrainage (kleines Röhren) eingelegt, um das Trommelfell offenzuhalten und eine Belüftung des Mittelohrs von außen sichergestellt ist und damit weitere Ergüsse vermieden werden können.
<i>Operationen</i>	
Chirurgischer Eingriff zur Skoliose-Behandlung	Operation zur Korrektur der Wirbelsäulenfehlstellung Skoliose, einer Seitverbiegung der Wirbelsäule mit Rotation der Wirbelkörper.
Chirurgischer Einsatz eines ventrikulatrialen Shunts (VA-Shunt) zur Behandlung des Hydrozephalus	Zur dauerhaften Behandlung eines Hydrozephalus.
<i>Sonstige unterstützende symptomatische Therapieformen</i>	

Symptomatische Therapiemaßnahme	Beschreibung und Bedeutung
Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie	Physiotherapie zur Gelenkmobilisierung sowie -entlastung. Ergotherapie zur Förderung der fein- und grobmotorischen Fähigkeiten und Verbesserung der sozialen Integration. Sprachübungen zur Verbesserung der Sprachfähigkeit.
Schmerztherapie	Bedarfsmedikation
Quellen: Robertson et al. 1973; Malm und Nilssen 1993-2016; Ahmmed et al. 2003; Malm und Nilssen 2008; Schmid et al. 2010	

Diese symptomatischen Maßnahmen können durch palliative Maßnahmen im Endstadium der Erkrankung ergänzt werden, die vorwiegend eine Schmerztherapie umfassen (Pastores und Hughes 2015).

Eine wiederholte Untersuchung im Zeitraum von etwa 6-12 Monaten wird empfohlen, um die Schwere der Erkrankung und ihr Fortschreiten zu überwachen. Die Verlaufskontrolle ermöglicht eine Anpassung der symptomatischen Maßnahmen im Krankheitsverlauf, um mögliche Folgeschäden so lange wie möglich zu verzögern (Malm und Nilssen 1993-2016).

Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) bietet nach derzeitigem Wissensstand vorwiegend bei sehr jungen Patienten mit α -Mannosidose in der ersten Lebensdekade mit weniger stark fortgeschrittener Erkrankung eine Therapieoption von bisher vorwiegend experimenteller Natur (Grewal et al. 2004; Prasad und Kurtzberg 2010; Yesilipek et al. 2012). Erfahrungen über die Therapieergebnisse liegen in Form von Einzelfallberichten vor, ein standardisiertes, regelhaftes Vorgehen existiert nicht. Bisherige Veröffentlichungen von Fallberichten bei jungen Patienten mit α -Mannosidose zeigen eine klinische Besserung der geistigen Leistungsfähigkeit sowie eine Verbesserung des Hörvermögens nach HSZT (Grewal et al. 2004; Mynarek et al. 2012; Yesilipek et al. 2012). In der von Mynarek et al. (2012) durchgeführten retrospektiven Analyse der klinischen Auswirkungen einer HSZT bei 17 jungen Patienten mit α -Mannosidose erreichte jedoch keiner der nachbeobachteten Patienten eine normale Entwicklung innerhalb der Beobachtungszeit von bis zu 12 Jahren nach HSZT. Zwei Patienten (12 %) verstarben innerhalb von 5 Monaten nach erfolgter HSZT auf Grund von Sepsis bzw. Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD), zwei Patienten (12 %) entwickelten eine schwere akute und sechs (36 %) eine chronische GvHD. Aufgrund von Transplantatversagens mussten drei Patienten erneut transplantiert werden (Mynarek et al. 2012). Hinsichtlich der schwer einschränkenden progressiven Knochen- und Gelenkdystrophien, die eine der Hauptsymptome der α -Mannosidose bilden, sind noch keine Ergebnisse verfügbar. Eine abschließende Beurteilung der HSZT als Therapiemöglichkeit der α -Mannosidose ist aufgrund der spärlichen Erfahrung bisher nicht möglich. Im Falle einer frühzeitigen Diagnose kann eine HSZT die klinische Symptomatik positiv beeinflussen. Jedoch sollte deren Nutzen sorgsam

gegen Spätfolgen dieses Eingriffes, wie die damit verbundene Mortalität und Morbidität, abgewogen werden (Prasad und Kurtzberg 2010).

Neue Therapieoptionen

Wie beschrieben, sind die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit α -Mannosidose stark begrenzt. Neben den symptomatischen Therapieansätzen existiert nur mit der HSZT eine Behandlungsalternative mit einem kurativen Ansatz, der den progressiven Krankheitsverlauf beeinflussen kann. Allerdings handelt es sich hierbei um individuelle Heilungsversuche und wird im deutschen Versorgungskontext nicht regelhaft eingesetzt. Zudem ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis, bei der leichten bis mittelschweren Form der α -Mannosidose, die nicht *per se* tödlich verläuft, stark in Richtung Risiko verschoben. Angriffspunkt moderner Therapieformen für LSD ist die Reduktion der akkumulierten Substrate in den Lysosomen. Enzymersatztherapien (ERT) wie Velmanase alfa gelten als Meilenstein in der Therapie von LSD, da fehlende körpereigene bzw. funktionslose Enzyme durch rekombinant hergestellte, injizierbare Enzympräparate ersetzt werden. Der Vorteil von ERT gegenüber HSZT liegt hierbei bei einem deutlich besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis durch ein positives Sicherheitsprofil und nachgewiesener Wirksamkeit. Die erste erfolgreiche ERT gelang bei der häufig vorkommenden angeborenen Speicherkrankheit Morbus Gaucher (Barton et al. 1991). Enzymersatz mit therapeutischem Erfolg stehen auch für andere LSD wie Morbus Fabry, Morbus Pompe und den Mukopolysaccharidosen Typ I, II, IVa und VI sowie Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESD) zur Verfügung (Schiffmann et al. 2003; Klinge et al. 2005; Muenzer et al. 2007; Harnatz et al. 2008; Clarke et al. 2009; Beck 2010; Ferreira und Gahl 2017).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Velmanase alfa

Velmanase alfa ist die erste zugelassene ERT für α -Mannosidose-Patienten. Der primäre Behandlungseffekt von Velmanase alfa beruht auf der Reduktion der Oligosaccharide in den Lysosomen der Körperzellen. Als Enzymersatz korrigiert Velmanase alfa den fehlenden lysosomalen Abbau von Oligosacchariden, womit die Anreicherung mannosereicher Makromoleküle in den Lysosomen vermieden wird. Über die Normalisierung der lysosomalen Funktionen bleiben multisystemische Zellschädigungen aus, die daraus resultierende klinische Symptomatik wird reduziert bzw. verbessert sich merklich für den Patienten. Dadurch kann der progrediente Verlauf der Erkrankung verzögert bzw. verbessert werden (Borgwardt et al. 2013; Borgwardt et al. 2016).

Im Rahmen der Zulassung konnte mit einer statistisch signifikanten Senkung der Serum- und Urin-Oligosaccharid-Spiegel einhergehende Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und kognitiven Leistungen gezeigt werden (Borgwardt et al. 2013). So wurden u.a. signifikante Fortschritte bei enzymsubstituierten Patienten in der Leistung im 6MWT (60,4 Meter zusätzliche Wegstrecke) und im 3MSCT (durchschnittlich 30 zusätzliche Schritte) registriert, wobei letzteres dem Überwinden einer Etage entspricht (Borgwardt et al. 2013). Ein derartiger Erfolg in einer komplexen Aktivität wie dem Treppensteigen kann als wesentliche Verbesserungen der funktionalen Einschränkungen in Bezug auf muskuloskeletale, neurologische und kardiorespiratorische Parameter gewertet werden (Nightingale et al. 2014). Schließlich wird die Fähigkeit zum Treppensteigen mit Unabhängigkeit und Teilnahme am

gesellschaftlichen Leben in Verbindung gebracht (Nightingale et al. 2014). Darüber hinaus bedeutete die erreichte Steigerung der Lungenfunktionswerte eine geringere Beeinträchtigung für den Patienten und damit eine agilere motorische Leistung (Borgwardt et al. 2013). Ähnlich gute Ergebnisse erreichten Patienten unter Velmanase alfa-Therapie bei typischen Bewegungen der Fein- und Grobmotorik (Borgwardt et al. 2013; Vincon et al. 2016).

Unter Behandlung mit Velmanase alfa berichten Patienten insgesamt von einer längerem Ausdauer, weniger Schmerzen sowie geringeren Müdigkeit im Alltag. Dadurch können sie in alltäglichen Situationen weitere Strecken zu Fuß zurücklegen. Des Weiteren wirkt sich die Behandlung mit Velmanase alfa positiv auf motorische Fähigkeiten aus und erhöht die Unabhängigkeit von Fremdhilfe im Alltag. Zusammenfassend fühlen sich Patienten im Allgemeinen besser, energiegeladener und aktiver. Dies ermöglicht ihnen außerdem verbesserte soziale Interaktionen. Zusätzlich berichten Ärzte von weniger Infektionen (und damit verbundenen Krankenhausaufenthalten) und einem reduzierten Sepsisrisiko, weniger notwendigen Arztbesuchen und chirurgischen Eingriffen. Darüber hinaus wirken sich die erhöhte Selbstständigkeit und der verbesserte Gesamtzustand der Patienten auch auf die betreuende Angehörige durch die Entlastung positiv aus.

Die beschriebenen Vorteile zeigen gerade vor dem Hintergrund der fortschreitenden Erkrankung, der breiten Altersverteilung der betroffenen Patienten und des sehr variablen klinischen Krankheitsbildes eine maßgebende, einschneidende Verbesserung der Therapie für α -Mannosidose-Patienten, die mit den bisherigen Maßnahmen zur Linderung der Symptomatik so nicht erreicht werden konnte.

Abgabe von Velmanase alfa (Lamzede®) im Rahmen des Härtefallprogramms in Deutschland

Bis zum Zeitpunkt der Markteinführung von Velmanase alfa in Deutschland wurden α -Mannosidose-Patienten im Rahmen eines Härtefallprogramms (*compassionate use program*) behandelt. Das Härtefallprogramm wurde am 01. Dezember 2016 initiiert und am 23. November 2017 um ein weiteres Jahr verlängert.

Im Sinne des *Compassionate Use* wird ein nicht zugelassenes oder ein nicht genehmigtes Arzneimittel, das grundsätzlich der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegt, aus humanitären Erwägungen einer Gruppe von Patienten zur Verfügung gestellt, die an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung führen würde oder als lebensbedrohend gilt und die mit einem zugelassenen oder genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2017). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stimmt dem Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen unter bestimmten Voraussetzungen zu. § 21 Abs. 2 AMG sieht unter Nr. 6 vor:

„6. unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen kostenlos für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht

zufriedenstellend behandelt werden können; dies gilt auch für die nicht den Kategorien des Artikels 3 Absatz 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugehörigen Arzneimitteln; Verfahrensregelungen werden in einer Rechtsverordnung nach § 80 bestimmt. [...]"

Derzeit befinden sich acht Patienten im Härtefallprogramm (Stand: März 2018). Sowohl die Initiierung als auch Verlängerung des Härtefallprogramms unterstreicht die Bedeutung der bestehenden Versorgungslücke für Patienten mit α -Mannosidose. Nach den bisherigen Erfahrungen und Berichten der behandelnden Ärzte hat sich gezeigt, dass der therapeutische Nutzen von Lamzede darin liegt, die Progression der Erkrankung zu verzögern bzw. den allgemeinen Gesamtzustand des Patienten zu verbessern. Mit Velmanase alfa steht α -Mannosidose-Patienten zum ersten Mal eine sichere und gezielte Therapieoption zur Verfügung.

Zulassung unter besonderen Umständen

Velmanase alfa hat am 26. März 2018 die Zulassung unter besonderen Umständen (*approval under exceptional circumstances*) erhalten. Der Status als Orphan Drug wurde zudem am 10.04.2018 mit der Veröffentlichung des EPARs abschließend bestätigt (EMA 2018a).

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). Folglich soll durch die Zulassung unter besonderen Umständen den Patienten ein schneller Zugang zu neuen Therapien ermöglicht werden (EMA 2018b). Hierzu müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- a) Die Indikation des Anwendungsgebietes ist so selten, dass von dem Antragsteller nicht begründet erwartet werden kann, umfassende Evidenz vorzulegen, oder
- b) nach heutigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis können keine umfassenden Informationen zur Verfügung gestellt werden, oder
- c) es widerspräche den allgemein anerkannten Grundsätzen der Medizinethik, solche Informationen zu sammeln.

Zu a) Da α -Mannosidose definiert ist als seltene Krankheit (EU-Kommission 2005) mit einer sehr niedrigen Prävalenzrate von 1-2 Fällen pro 1.000.000 EU-Einwohnern (EMA 2018a), kann aufgrund der geringen Patientenzahl nicht erwartet werden, dass umfassende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit unter herkömmlichen Studienbedingungen zur Verfügung gestellt werden können bzw. relevante Zusatzdaten innerhalb eines angemessenen Zeitraums erhoben werden können (EMA 2018a).

Zu b) Aktuell sind keine weiteren Arzneimittel zur gezielten Behandlung der α -Mannosidose in der EU zugelassen oder geplant (EMA 2018a). Wegen der Seltenheit der Erkrankung und

des heterogenen klinischen Krankheitsbildes ist die Evidenzlage über α -Mannosidose sehr eingeschränkt. Derzeit gibt es nur wenige Publikationen und keine systematischen, klassischen Studien zu α -Mannosidose, wodurch die Grundlage für validierte Endpunkte oder Schwellenwerte derzeit fehlt. In solchen Fällen liefern Biomarker, die direkt in der Linie des pathophysiologischen Prozesses liegen, eine wertvolle Bewertung des Behandlungseffekts, die einen klinischen Nutzen vorhersagen können und wurden auch im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA akzeptiert. Die beiden zulassungsrelevanten Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 stellen somit die einzige und bestmögliche Evidenz zur Beurteilung des klinischen Nutzens und Zusatznutzens von Velmanase alfa dar. Der Antrag für eine Zulassung unter besonderen Umständen ist aufgrund der Seltenheit der Indikation gerechtfertigt. Es ist nicht zu erwarten, dass relevante Zusatzdaten innerhalb eines angemessenen Zeitraums erhoben werden können (EMA 2017, 2018a).

Zu c) Auf Grund des heterogenen Krankheitsbildes, der patientenindividuellen Symptomatik und der geringen Prävalenz ist es aus ethischen Gesichtspunkten nicht vertretbar, bisher beobachtete numerische Verbesserungen in statistisch signifikante Effekte umzuwandeln, indem neue Evidenz in länger laufenden placebokontrollierten Studien generiert wird (EMA 2018a). Die Expertengruppe vertrat ebenfalls die Ansicht, dass Studien mit längerer Dauer als der Zeitraum der placebokontrollierten Studie rhLAMAN-05 erforderlich wären, um die tatsächliche Stärke der Wirkung von Velmanase alfa zu ermitteln, allerdings aufgrund der Umstände nicht möglich sei. Der CHMP bestätigte, dass solche Versuche in diesem sehr seltenen Fall nicht realistisch zu erwarten seien (EMA 2017, 2018a).

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Die Behandlung der sehr seltenen, progredienten Speicherkrankheit α -Mannosidose ist für die betroffenen Patienten bislang vornehmlich beschränkt auf eine patientenindividuelle, rein symptomatische Therapie ohne Aussicht auf dauerhafte Besserung des Gesundheitszustandes. Die Linderung der Symptome verhindert nicht deren Fortschreiten, was in der Folge eine lebenslange, alltägliche Unterstützung des Patienten bedeutet. Für den Einsatz einer HSZT liegen lediglich Einzelfallberichte vor. Die Anwendung einer HSZT sollte immer gegen die Risiken einer erhöhten therapieinduzierten Morbidität und Mortalität abgewogen werden (Borgwardt et al. 2014). α -Mannosidose zeichnet sich aus durch progressive Schäden des Stütz- und Bewegungsapparates, der kognitiven Funktion und des Gehörs, verbunden mit erhöhter Infektanfälligkeit. Die Symptomatik führt zu einer lebenslangen Abhängigkeit der Patienten von Fremdhilfe. Velmanase alfa ist als Enzyersatzpräparat die erste für α -Mannosidose-Patienten zugelassene kausale Arzneimitteltherapie, die gezielt durch den Ausgleich des α -Mannosidase-Defekts an der Ursache der Symptomatik ansetzt und eine risikoarme Langzeitbehandlung ermöglicht. Die für Velmanase alfa gezeigten Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit auf Basis des reduzierten Serum-Oligosaccharid-Spiegels bedeuten relevante Therapieeffekte mit direkten Auswirkungen auf den Lebensalltag der Patienten. 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. Behandelte Patienten berichten von längerer Ausdauer und weniger Schmerzen wie Müdigkeit im Alltag. Sie können in alltäglichen

Situationen weitere Strecken zu Fuß zurücklegen. Die Behandlung hat Auswirkungen auf motorische Fähigkeiten und erhöht die Unabhängigkeit von Fremdhilfe im Alltag. 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. Velmanase alfa wird als Enzyersatz den Ansprüchen einer modernen α -Mannosidose-Therapie gerecht, in dem es als erste kausale Therapie für den Patienten eine deutliche Entlastung von häufigen, einzelsymptomorientierten Behandlungen bedeutet, in Verbindung mit positiven Effekten auf gleichzeitig mehrere Symptome dieses variablen und schweren Erkrankungsbildes.

Velmanase alfa ist die erste kausale Arzneimitteltherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose (EU-Kommission 2018), die allen Altersgruppen eine wesentliche Verbesserung des stark belastenden Symptomkomplexes in nur einer Applikationsform dauerhaft ermöglichen kann. Darüber hinaus befinden sich derzeit - abgesehen von Velmanase alfa - keine Produkte in der Entwicklung zur Behandlung der α -Mannosidose (Quelle: D180 S. 20).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Velmanase alfa ist zugelassen zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose (EU-Kommission 2018). Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, ist das klinische Bild der α -Mannosidose-Patienten jedoch sowohl in der Symptomatik als auch in der Ausprägung der Symptome sehr heterogen. Aufgrund einer fehlenden validierten Einteilung nach Schweregraden ist eine genaue Abgrenzung der einzelnen Schweregrade nicht möglich. Daher wird die Epidemiologie der α -Mannosidose auf die gesamte Patientenpopulation unabhängig von den Schweregraden bezogen. Bezüglich der Zielpopulationsgröße ist daher von einer leichten Überschätzung auszugehen, da Patienten mit schwerer Krankheitsausprägung weder quantifiziert noch ausgeschlossen werden können.

Die Epidemiologie der α -Mannosidose wird nach folgendem strukturellen Aufbau dargestellt.

1. Definition relevanter Maße zur Krankheitshäufigkeit bei Erbkrankheiten.

2. Überblick zur Epidemiologie im internationalen Vergleich.
3. Prävalenz und Inzidenz in Deutschland im Jahr 2018.

Definition relevanter Maße zur Krankheitshäufigkeit bei Erbkrankheiten

Für die Darstellung der Krankheitshäufigkeit von α -Mannosidose als Erbkrankheit ist die Unterscheidung der folgenden Maße von Bedeutung.

Die Prävalenz bezieht sich auf die Häufigkeit einer bestimmten Krankheit in einer bestimmten Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Prävalenz in einem bestimmten Jahr wird über folgende Formel berechnet: Prävalenzrate \times Bevölkerungsanzahl im entsprechenden Jahr.

Die Inzidenz beschreibt die Anzahl an Neuerkrankungen innerhalb eines bestimmten Zeitraumes. Die Inzidenzrate bezieht die Anzahl der Erkrankungen dabei auf die sogenannte Personenzeit unter Risiko, während die kumulative Inzidenz definiert ist als der Anteil der Menschen, die im Untersuchungszeitraum neu erkranken.

Die Geburtenprävalenz bezieht die Anzahl der Neuerkrankungen auf die Anzahl der Lebendgeburten und ist ein gängiges Maß bei hereditären Krankheiten, da die Geburtenprävalenz hier dem Verhältnis der Neuerkrankungen entspricht. Die Anzahl an Neuerkrankungen in einem bestimmten Jahr lässt sich von der Geburtenprävalenz über folgende Formel ableiten: kumulative Inzidenz in einem bestimmten Jahr = Geburtenprävalenz \times Lebendgeburten im entsprechenden Jahr. Um die Prävalenz einer Krankheit in der Gesamtbevölkerung basierend auf der Geburtenprävalenz zu schätzen, müsste unter anderem die durchschnittliche Lebenserwartung der Erkrankten berücksichtigt werden. Im Fall von α -Mannosidose ist diese Ableitung nicht möglich, da die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit α -Mannosidose nicht bekannt ist.

Überblick zur Epidemiologie im internationalen Vergleich

Aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung sowie der großen Variabilität in Krankheitsfortschritt und -ausprägung existieren nur wenige Quellen und keine systematischen Untersuchungen, die Daten zur Epidemiologie bereitstellen (Riise Stensland et al. 2012). Generell ist zu beachten, dass epidemiologische Kennzahlen seltener genetischer Erkrankungen mit gewissen Unsicherheiten behaftet sind, da sich sowohl die Diagnosestellung, die diagnostischen Methoden über die Zeit und das Verständnis zu einzelnen Erkrankungen verändern können.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Bezüglich altersspezifischer Unterschiede wird darauf verwiesen, dass es sich bei α -Mannosidose um eine Erbkrankheit handelt, die autosomal rezessiv vererbt wird und sich in variablen Formen manifestiert, jedoch bereits meist im Kindesalter Symptome zeigt und deren Patienten auch ein Alter von > 50 Jahren erreichen können (Malm und Nilssen 2008). Konkrete Daten zur durchschnittlichen Lebenserwartung oder Mortalitätsraten in bestimmten Altersgruppen sind jedoch nicht vorhanden. Es konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von α -Mannosidose in der Literatur identifiziert werden.

Daher ist davon auszugehen, dass α -Mannosidose die Geschlechter zu gleichen Anteilen betrifft (NORD 2015).

Häufigkeit von α -Mannosidose

Bibliographische Datenbanken

Um die Geburtenprävalenz und Prävalenz von α -Mannosidose schätzen zu können, wurde eine orientierende Literaturrecherche zu epidemiologischen Daten durchgeführt. Dabei wurden nur Publikationen eingeschlossen, die den Anspruch hatten, die α -Mannosidose-Häufigkeit in der entsprechenden Region flächendeckend darzustellen (Datenerhebung erfolgte an allen Instituten, die entsprechende laborgestützte Diagnosen in einem Land/einer Region durchführten), und deren Methoden auf dem Volltext basierend nachvollziehbar waren. Reviews und Fallstudien wurden ausgeschlossen.

In allen relevanten Publikationen zur Häufigkeit von α -Mannosidose wird dabei die Geburtenprävalenz dargestellt.

Dabei haben sich zwei Ansätze zur Berechnung der Geburtenprävalenz etabliert. Nach dem ersten Ansatz (Poorthuis et al. 1999) wird die Anzahl der diagnostizierten Patienten mit α -Mannosidose in einem bestimmten Zeitraum durch die absolute Anzahl der Lebendgeburten in der sogenannten Geburtsperiode (*birth period*) dividiert. Die Geburtsperiode ist das Intervall zwischen dem Geburtsjahr des ältesten diagnostizierten Patienten und dem Geburtsjahr des jüngsten diagnostizierten Patienten (Poorthuis et al. 1999). Falls während der jeweiligen Studienperiode nur ein Fall diagnostiziert wurde, wurde die Anzahl der Lebendgeburten während der Studienperiode herangezogen. Nach dem zweiten Ansatz (Meikle 1999) wird die Anzahl der diagnostizierten Patienten innerhalb der Studienperiode durch die absolute Anzahl der Lebendgeburten in der gesamten Studienperiode dividiert. Es ist anzumerken, dass der zweite Ansatz tendenziell anfällig für eine bestimmte Verzerrung ist, da das Jahr der Diagnose selten dem Geburtsjahr entspricht.

Dem ersten Ansatz folgend beschreiben Portugal (Studienzeitraum: 1982–2001; Geburtenperiode: 1982–2001; 1 α -Mannosidose-Fall; Quelle: Daten stammen aus dem einzigen Institut Portugals, das im beobachteten Zeitraum post- und pränatale Diagnostik von lysosomalen Speicherkrankheiten durchführte) und die Niederlande (Studienzeitraum: 1970–1996; Geburtenperiode: 1950–1995; 9 α -Mannosidose-Fälle; Quelle: Daten stammen aus allen Instituten der Niederlande, die im beobachteten Zeitraum post- und pränatale Diagnostik von lysosomalen Speicherkrankheiten durchführten) je Geburtenprävalenzen von 0,09:100.000 und 0,12:100.000 Lebendgeburten (Poorthuis et al. 1999; Pinto et al. 2004). In Tschechien (Studienzeitraum: 1975–2008; Geburtenperiode: 1985–1992; 4 α -Mannosidose-Fälle; Quelle: Daten stammen dem einzigen Institut Tschechiens, das im beobachteten Zeitraum post- und pränatale Diagnostik von lysosomalen Speicherkrankheiten durchführte) liegt die Geburtenprävalenz im Vergleich mit 0,38:100.000 Lebendgeburten etwas höher (Poupetova et al. 2010). Außerhalb Europas wird in den Vereinigten Arabischen Emiraten (Studienzeitraum: 1995–2010, Geburtenperiode: nicht angegeben; 5 α -Mannosidose-Fälle; Quelle: Daten stammen aus den einzigen zwei Überweisungszentren für metabolische Überweisungszentren

in den Vereinigten Arabischen Emiraten im beobachteten Zeitraum) eine Geburtenprävalenz von 1,51:100.000 Lebendgeburten berichtet (Al-Jasmi et al. 2013).

Dem zweiten Ansatz folgend beschreibt Kuba (Studienzeitraum: 1990–2005; 17 α -Mannosidose-Fälle; Quelle: Daten stammen vom einzigen Institut Kubas, das während des beobachteten Zeitraumes Diagnostik für lysosomale Speicherkrankheiten durchführte) eine Geburtenprävalenz von 0,72:100.000 Lebendgeburten (Menendez-Sainz et al. 2012) und British Columbia, Kanada (Studienzeitraum: 1972–1996; 2 α -Mannosidose-Fälle; Quelle: Daten stammen aus dem einzigen Überweisungszentrum für metabolische Krankheiten in British Columbia, Kanada im beobachteten Zeitraum) eine Geburtenprävalenz von 0,19:100.000 Lebendgeburten (Applegarth et al. 2000). In Australien (Studienzeitraum: 1980–1996; 4 α -Mannosidose-Fälle; Quelle: Daten stammen aus den zwei einzigen Zentren Australiens, die im beobachteten Zeitraum enzymatische Analysen durchführten) liegt die Geburtenprävalenz bei 0,09:100.000 Lebendgeburten (Meikle 1999). In der europäischen Region berichtet Schweden von einer Geburtenprävalenz von 0,07:100.000 Lebendgeburten (Studienzeitraum: 1984–2009, 2 α -Mannosidose-Fälle; Quelle: Daten stammen aus zwei Zentren in Schweden, in denen Patienten aus dem gesamten Land behandelt werden (Hult et al. 2014).

Offizielle Quellen

Zusätzlich zur orientierenden bibliographischen Literaturrecherche wurde eine Handsuche in internationalen und nationalen Leitlinien-Datenbanken, in internationalen und nationalen Bewertungsorganisationen sowie in Datenbanken, die sich mit seltenen Erkrankungen beschäftigen, durchgeführt.

Sowohl die *European Medical Agency* (EMA 2015) im Jahr 2005 als auch die *U.S. Food & Drug Administration* (FDA 2006) im Jahr 2006 erteilten rekombinanter humaner α -Mannosidase für die Behandlung von α -Mannosidose den Orphan Drug Status. In der EU beinhaltet dieser Status u. a. die Einhaltung einer Prävalenzrate von maximal 5:10.000. In Bezug auf α -Mannosidose gab die EMA (2015) in der *Public Summary of Opinion* eine Prävalenzrate von 0,01:10.000 an, die auf Daten aus 25 EU-Mitgliedsländern und Norwegen, Island und Liechtenstein basiert (Orphanet Report Series 2018). Genetics Home Reference (2017) und NORD (2015) schätzen die Prävalenz der α -Mannosidose auf 0,2:10.000 weltweit.

Fazit

Eine Übersicht der Erkenntnisse ist in Tabelle 3-C dargestellt.

Tabelle 3-C: Überblick zur Häufigkeit von α -Mannosidose

Quelle	Epidemiologische Kennzahl	Angabe	Land/Region
Bibliographische Literaturrecherche			
Poorthuis et al. 1999 (1999)	Geburtenprävalenz	0,09:100.000 Lebendgeburten	Niederlande

Quelle	Epidemiologische Kennzahl	Angabe	Land/Region
Pinto et al. (2004)	Geburtenprävalenz	0,12:100.000 Lebendgeburten	Portugal (nördlicher Teil)
Poupetova et al. (2010)	Geburtenprävalenz	0,38:100.000 Lebendgeburten	Tschechien
Hult et al. (2014)	Geburtenprävalenz	0,07:100.000 Lebendgeburten	Schweden
Al-Jasmi et al. (2013)	Geburtenprävalenz	1,51:100.000 Lebendgeburten	Vereinigte Arabische Emirate
Menendez-Sainz et al. (2012)	Geburtenprävalenz	0,72:100.000 Lebendgeburten	Kuba
Applegarth et al. (2000)	Geburtenprävalenz	0,19:100.000 Lebendgeburten	Kanada (British Columbia)
Meikle (1999)	Geburtenprävalenz	0,09:100.000 Lebendgeburten	Australien
Offizielle Quellen			
EMA (2015)	Prävalenz	0,01:10.000	Europäische Union
Orphanet Report Series (2018)	Prävalenz	0,01:10.000	Europäische Union
Genetics Home Reference (2017)	Prävalenz	0,02:10.000	weltweit
NORD (2015)	Prävalenz	0,02:10.000	weltweit

Prävalenz und Inzidenz in Deutschland im Jahr 2018

Velmanase alfa ist angezeigt zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose.

Die variablen Angaben zur Geburtenprävalenz und Prävalenz von α -Mannosidose im internationalen Kontext in der Literatur und öffentlichen Quellen reflektieren die begrenzte Datenlage zur Häufigkeit dieser sehr seltenen Erkrankung. Einige oben beschriebene Studien zur Epidemiologie beziehen sich auf Zeiträume, die über 20 Jahre zurückliegen. Potentiell könnte sich in diesem Zeitraum die Sensitivität bzw. Spezifität diagnostischer Verfahren geändert haben. Diagnosestellung, diagnostische Methoden und das Verständnis zu einzelnen Erkrankungen können sich über die Zeit verändern. Generell fällt jeder nicht-diagnostizierte Patient bei Angaben zur Häufigkeit seltener Krankheiten stark ins Gewicht. Weit gefasste Unsicherheitsspannen bei der Übertragung auf die deutsche Bevölkerung sollen dies berücksichtigen.

Für die Geburtenprävalenz wird als Basis für auf Deutschland bezogene Berechnungen die Spanne der europäischen Angaben gewählt: 0,07:100.000–0,38:100.000 Lebendgeburten.

Für die Prävalenzrate stehen weit weniger Daten als zur Geburtenprävalenz zur Verfügung. Um der Unsicherheit epidemiologischer Zahlen bei sehr seltenen Erkrankungen Rechnung zu tragen, und die nicht-diagnostizierten Fälle zu berücksichtigen, wird – ausgehend von den Angaben von Orphanet Report Series (2018) und NORD (2015) – die Prävalenz in Deutschland auf 0,01:10.000–0,02:10.000 geschätzt. Es wurden die Quellen von Orphanet Report Series und NORD für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation herangezogen, weil sie zum einen den deutschen Versorgungskontext widerspiegeln und zum anderen stellen die beiden Quellen die aktuellsten Angaben zur Prävalenz dar. Darüber hinaus bilden sie eine adäquate Ober- bzw. Untergrenze der Prävalenzspanne, die die Unsicherheit bzgl. einer Unter- als auch Überschätzung angemessen berücksichtigt.

Das statistische Bundesamt (DESTATIS) präsentiert in seiner Bevölkerungsvorausberechnung bis 2060 verschiedene Modelle, innerhalb derer die Annahmen zur Geburtenhäufigkeit (G), zur Lebenserwartung (L) und zum Wanderungssaldo (W) variieren (DESTATIS 2015). Um eine entsprechende Unsicherheitsspanne bei der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von α -Mannosidose in Deutschland im Jahr 2018 abzubilden, soll Modellvariante-01 (G1-L1-W1) als Basis für die Berechnung des entsprechenden unteren Wertes dienen (hier wird in der Modellrechnung eine vergleichsweise niedrige Geburtenhäufigkeit, niedrige Lebenserwartung bei der Geburt und niedrige Nettozuwanderung angenommen). Modellvariante-08 (G2-L2-W2) dient als Basis für die Berechnung des oberen Wertes der Spanne (hier wird in der Modellrechnung ein entsprechender Anstieg in den drei Variablen angenommen).

Prävalenz in Deutschland im Jahr 2018 – Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Bevölkerung in Deutschland lag im Jahr 2018 zwischen 81.573.000 und 82.039.000 Menschen (DESTATIS 2015). Die Prävalenz von α -Mannosidose in der Gesamtbevölkerung (Prävalenz im Jahr 2018 = Prävalenzrate (0,01:10.000–0,02:10.000) \times Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2018) lag in Deutschland im Jahr 2018 demnach zwischen 82 und 164 α -Mannosidose-Patienten (vgl. Tabelle 3-D).

Inzidenz in Deutschland im Jahr 2018

Die Inzidenz von α -Mannosidose im Jahr 2018 kann über folgende Formel über die Geburtenprävalenz berechnet werden: Inzidenz im Jahr 2018 = Geburtenprävalenz (0,07:100.000–0,38:100.000 Lebendgeburten) \times Lebendgeburten im Jahr 2018. Die Anzahl an Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2018 lag zwischen 702.000 und 743.000 (DESTATIS 2015). Es ergibt sich somit eine Inzidenz von 0–3 α -Mannosidose-Fällen in Deutschland im Jahr 2018 (vgl. Tabelle 3-D).

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der Anteil GKV-Versicherter in der Gesamtbevölkerung liegt bei 86,5%. Für diese Berechnung wurde die derzeit aktuellste Statistik des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (BMG 2018) zur Anzahl an GKV-Versicherten (71.405.000 im Jahr 2016, Stand Januar 2018) auf die

Gesamtbevölkerung im selben Jahr bezogen (82.521.653 im Jahr 2016 nach DESTATIS 2018). Es ist davon auszugehen, dass sich der Anteil der GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung zum Jahr 2018 nicht verändert hat.

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2018 wird der oben berechnete Anteil von 86,5 % GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung auf die Bevölkerung im Jahr 2018 bezogen. Damit ergibt sich bei 81.573.000–82.093.000 Menschen in Deutschland im Jahr 2018 (DESTATIS 2015) eine Anzahl von ca. 70.584.000–70.987.000 GKV-Versicherten im Jahr 2018.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Population wird die Prävalenzrate von 0,01:10.000–0,02:10.000 (NORD 2015; Orphanet Report Series 2018) auf die Anzahl der GKV-Versicherten (70.584.000–70.987.000 im Jahr 2018) bezogen. Dies ergibt eine Prävalenzspanne von 71–142 GKV-Patienten mit α -Mannosidose im Jahr 2018. Die entsprechenden Zahlen sind in Tabelle 3-D dargestellt.

Zusammenfassend wurde hier gezeigt, dass sowohl die Angaben aus der Literatur als auch aus den öffentlichen Quellen sehr begrenzt sind und mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind. Ungeachtet dessen wurde ein bestmöglicher Anhaltspunkt zur Schätzung der Patientenzahl mit α -Mannosidose in der Zielpopulation hergeleitet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei α -Mannosidose handelt es sich um eine vererbte Speicherkrankheit. Daher ist davon auszugehen, dass exogene Risikofaktoren keine Rolle für den Ausbruch und die Dauer (hier: Lebensdauer) der Erkrankung spielen. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass sowohl die Prävalenzrate von 0,01:10.000–0,02:10.000 als auch die Geburtenprävalenz von 0,07:100.000–0,38:100.000 Lebendgeburten im Rahmen der Unsicherheiten stabil ist. Dementsprechend hängt eine Änderung der Prävalenz im Wesentlichen von der Bevölkerungsentwicklung ab, während eine Änderung der Inzidenz von der Anzahl an Lebendgeburten des entsprechenden Jahres abhängt.

Es zeigt sich, dass sich sowohl die Geburtenrate als auch Bevölkerungsanzahl in den nächsten 5 Jahren voraussichtlich nur geringfügig ändern wird (DESTATIS 2015) und sich folglich auch die Inzidenz und Prävalenz der α -Mannosidose konstant bleiben. Die Inzidenz in der Gesamtbevölkerung wird sich voraussichtlich stetig auf jährlich 0–3 Fälle belaufen und die Anzahl der prävalenten Fälle in der Gesamtbevölkerung wird bis zum Jahr 2019 82–164 Fälle und ab 2020 81–165 Fälle betragen. Die entsprechenden Zahlen sowie die entsprechenden Entwicklungen in der Zielpopulation und GKV-Bevölkerung sind in Tabelle 3-D dargestellt.

Tabelle 3-D: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von α -Mannosidose in Deutschland in den nächsten 5 Jahren

Jahre	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Lebendgeborene ¹	702.000– 743.000	702.000– 753.000	700.000– 760.000	696.000– 765.000	691.000– 768.000	684.000– 769.000
Inzidenz ²	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3
Gesamtbevölkerung ¹	81.573.000– 82.039.000	81.533.000– 82.169.000	81.434.000– 82.251.000	81.274.000– 82.283.000	81.102.000– 82.314.000	80.0917.000 –82.341.000
Prävalenz in Gesamtbevölkerung ³	82–164	82–164	81–165	81–165	81–165	81–165
GKV-Bevölkerung ⁴	70.584.000– 70.987.000	70.550.000– 71.100.000	70.464.000– 71.171.000	70.325.000– 71.198.000	70.177.000– 71.225.000	70.017.000– 71.249.000
Prävalenz in GKV-Bevölkerung ⁵	71–142	71–142	70–142	70–142	70–142	70–142

1: Basierend auf Vorausberechnung des Bevölkerungsstandes 2017–2022, V01–V08 (DESTATIS 2015)
2: Basierend auf Formel: Inzidenz = Geburtenprävalenz (0,07:100.000–0,38:100.000 Lebendgeborene) \times Lebendgeborene
3: Basierend auf Formel: Prävalenz = Prävalenzrate (0,01:10.000–0,02:10.000) \times Gesamtbevölkerung
4: Basierend auf Vorausberechnung des Bevölkerungsstandes 2017–2022, V01–V08 (DESTATIS 2015) und BMG (2018)
5: Basierend auf Formel: Prävalenz = Prävalenzrate (0,01:10.000–0,02:10.000) \times Prävalenz in GKV-Bevölkerung
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Velmanase alfa (Lamzede®)	82–164	71–142

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Velmanase alfa ist zugelassen zu Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose (EU-Kommission 2018). Wie in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.3 beschrieben, ist das klinische Bild der α -Mannosidose-Patienten jedoch sowohl in der Symptomatik als auch in der Ausprägung der Symptome sehr heterogen. Aufgrund einer fehlenden validierten Einteilung nach Schweregraden ist eine genaue Abgrenzung der einzelnen Schweregrade nicht möglich. Die folgenden Berechnungsschritte sind im Abschnitt 3.2.3 detailliert beschrieben und beziehen sich auf die Patientenpopulation aller Schweregrade, sodass mit einer leichten Überschätzung der Anzahl an Patienten zu rechnen ist, da Patienten mit schwerer Krankheitsausprägung eingeschlossen sein könnten. Die der Berechnung zugrunde liegenden Daten inklusive der Quellen sind in Tabelle 3-E dargestellt. Als Grundlage für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV wurden Daten des DESTATIS (2018) zur Bevölkerungsanzahl, sowie Daten zur Anzahl des BMG (2018) zur Anzahl an GKV-Versicherten verwendet.

Tabelle 3-E: Größe der Zielpopulation in der Bevölkerung und bei den GKV-Versicherten

Daten	Anzahl	Quelle bzw. Berechnung
Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)		
Prävalenzrate	0,01:10.000–0,02:10.000	Orphanet Report Series (2018), NORD (2015)
Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2018	81.573.000–82.039.000	DESTATIS (2015)
Anzahl Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2018	82–164	Formel: Prävalenzrate \times Bevölkerung in Deutschland
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)		
Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2016	82.521.653	DESTATIS (2018)
Versicherte in der GKV im Jahr 2016	71.405.000	BMG (2018)

Anteil GKV-Versicherte in Gesamtbevölkerung	86,5 %	Formel: Versicherte in der GKV im Jahr 2016 ÷ Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2016
Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2018	81.573.000–82.093.000	DESTATIS (2015)
GKV-Versicherte im Jahr 2018	70.584.000–70.987.000	Formel: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2018 × Anteil GKV-Versicherte (86,5 %)
Prävalenzrate	0,01:10.000–0,02:10.000	Orphanet Report Series, NORD (2015)
Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2018	71–142	Formel: Prävalenzrate × GKV-Versicherte
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Velmanase alfa	Patienten mit nicht neurologischer Manifestationen bei leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	nicht quantifizierbar	71–142

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Velmanase alfa ist zugelassen zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose (EU-Kommission 2018). Die Anzahl der GKV-Patienten wird in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 abgeleitet. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Zielpopulation vor (Modul 4A, Abschnitt 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Identifikation epidemiologischer Daten wurde eine orientierende bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Literaturrecherche fand am 04.08.2017 in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberflächen OVID und PUBMED statt und wurde am 13.06.2018 auf Aktualität geprüft. Für die Suche wurden folgende Begriffe und deren Synonyme verwendet: „Mannosidosis“, „Lysosomal storage disease“, „Lysosomal storage disorder“, „Frequency“, „Prevalence“, „Birth prevalence“, „Incidence“. Die Suchbegriffe wurden nach Möglichkeit sowohl als Schlagwörter als auch als Freitextbegriffe kombiniert. Relevante Publikationen zur Häufigkeit von α -Mannosidose wurden anhand der Abstracts und/oder Volltexte der gefundenen Treffer jeweils herausgefiltert. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde keine Einschränkung des Suchzeitraumes vorgenommen. Des Weiteren wurden nur epidemiologische Studien mit dem Anspruch, die α -Mannosidose-Häufigkeit in der entsprechenden Region flächendeckend darzustellen (Fallauswahl erfolgte an allen Instituten, die entsprechende laborgestützte Diagnosen in einem Land/einer Region durchführten), und deren Methoden auf dem Volltext basierend nachvollziehbar waren, ausgewählt. Reviews und Fallstudien wurden ausgeschlossen.

Ergänzend wurde eine Handsuche in internationalen und nationalen Leitlinien-Datenbanken, in internationalen und nationalen Bewertungsorganisationen sowie in Datenbanken, die sich mit seltenen Erkrankungen beschäftigen, durchgeführt Health Technology Assessment (HTA)- und Leitliniendatenbanken AWMF, ÄZQ, AkdÄ, G-I-N, NGC, sowie die Internetseiten von Trip, Orphanet, der EMA, der FDA, OMIM, EURORDIS, Genetics Home Reference, NORD und des G-BA, des IQWiG, des NICE und NIHR HSC).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Agrawal M. B. und Awad, Nilkanth Tukaram 2015. *Correlation between Six Minute Walk Test and Spirometry in Chronic Pulmonary Disease*. Journal of Clinical and Diagnostic Research 9 (8), S. OC01-4.
2. Ahmmed A. U., O'Halloran S. M., Roland N. J., Starkey M. und Wraith, J. E. 2003. *Hearing loss due to mannosidosis and otitis media with effusion. A case report and review of audiological assessments in children with otitis media with effusion*. The Journal of laryngology and otology 117 (4), S. 307–309.
3. Al-Jasmi F. A., Tawfig N., Berniah A., Ali B. R., Taleb M., Hertecant J. L., Bastaki F. und Souid, Abdul-Kader 2013. *Prevalence and Novel Mutations of Lysosomal Storage Disorders in United Arab Emirates: LSD in UAE*. JIMD reports 10 (Keine Angabe), S. 1–9.
4. American Thoracic Society 2002. *ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 166 (1), S. 111–117.
5. Applegarth D. A., Toone J. R. und Lowry, Brian R. 2000. *Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969-1996*. Pediatrics 105 (1), S. e10.
6. Autio S., Louhimo T. und Helenius, M. 1982. *The clinical course of mannosidosis*. Annals of clinical research 14 (2), S. 93–97.
7. Ballabio A. und Gieselmann, Volkmar 2009. *Lysosomal disorders: from storage to cellular damage*. Biochimica et biophysica acta 1793 (4), S. 684–696.
8. Barton N. W., Brady R. O., Dambrosia J. M., Bisceglie A. M. Di, Doppelt S. H., Hill S. C., Mankin H. J., Murray G. J., Parker R. I. und Argoff, C. E. 1991. *Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease*. The New England journal of medicine 324 (21), S. 1464–1470.
9. Beck M. 2010. *Therapy for lysosomal storage disorders*. IUBMB life 62 (1), S. 33–40.
10. Beck M., Olsen K. J., Wraith J. E., Zeman J., Michalski J.-C., Saftig P., Fogh J. und Malm, Dag 2013. *Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study*. Orphanet Journal of Rare Diseases 8 (88), S. 1–13.
11. Berg T., Riise Stensland H. M. F., Hansen G. M., Malm D., Tranebjaerg L., Tollersrud O. K. und Nilssen, O. 1999. *Spectrum of mutations in alpha-mannosidosis*. American journal of human genetics 64 (1), S. 77–88.
12. Boat T. F. und Wu, Joel T. 2015. *Mental Disorders and Disabilities Among Low-Income Children: ISBN 978-0-309-37685-3*. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332882/pdf/Bookshelf_NBK332882.pdf, abgerufen am: 07.03.2018.
13. Bolton J. W. R., Weiman D. S., Haynes J. L., Hornung C. A., Olsen G. N. und Almond, Carl H. 1987. *Stair climbing as an indicator of pulmonary function*. Chest 92 (5), S. 783–788.

14. 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., Tylki-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.
15. Borgwardt L., Lund A. M., Amraoui Y., Andersen O., Meirleir L. d., Dolhem P., Campos M. G., Guffon N., Heron B., Laroche C., Lindberg C., Marquardt T., Mengel K.-E., Muschol N., Tylki-Szymanska A., Hout, J.M.P. Van Den, Ploeg A. Van Der, Welling L., Wijburg F., Cole D., Fogh J., Geraci S., Ardigò D. und Cattaneo, Federica 2016. *Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) slows disease progression in adult patients suffering from alpha-mannosidosis.* Molecular Genetics and Metabolism 120 (1), S. S30.
16. Borgwardt L., Meldgaard Lund A. und Dali, Christine I. 2014. *Alpha-mannosidosis - a Review of Genetic, Clinical Findings and Options of Treatment.* Pediatric Endocrinology Reviews 12 (Supplement 1), S. 185–191.
17. Borgwardt L., Riise Stensland H. M. F., Olsen K. J., Wibrand F., Klenow H. B., Beck M., Amraoui Y., Arash L., Fogh J., Nilssen O., Dali C. I. und Lund, Allan Meldgaard 2015. *Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localisation.* Orphanet Journal of Rare Diseases 10 (70), S. 1–16.
18. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2017. *Leitfaden zur Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach Arzneimittel-Härtefallverordnung (AMHV).* Verfügbar unter:
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/compUse/BfArM-LeitfadenZuArzneimittel-Haertefallprogrammen.pdf;jsessionid=BBA0764C3FE21E4D2E48B4A1ABC91B07.1_ci d350?__blob=publicationFile&v=4, abgerufen am: 19.12.2017.
19. Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2015. *Versorgungsmedizin-Verordnung - Versorgungsmedizinische Grundsätze.* Verfügbar unter:
http://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Publikationen/k710-versorgundsmed-verordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=3, abgerufen am: 19.12.2017.
20. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018. *Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln.* Verfügbar unter:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf, abgerufen am: 21.02.2018.
21. Chiesi 2016. *Clinical Study Report rhLAMAN-05 Version 2.0.*
22. Chiesi 2017. *Summary of Product Characteristics Lamzede® (Velmanase alfa). Data on file.*
23. Clarke L. A., Wraith J. E., Beck M., Kolodny E. H., Pastores G. M., Muenzer J., Rapoport D. M., Berger K. I., Sidman M., Kakkis E. D. und Cox, Gerald F. 2009. *Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I.* Pediatrics 123 (1), S. 229–240.

24. Desai A. S., Dramis A., Board T. N. und Kay, Peter R. 2009. *Cemented total hip arthroplasty in a patient with alpha-mannosidosis: a case report*. Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy 19 (2), S. 151–154.
25. Desnick R. J., Sharp H. L., Grabowski G. A., Brunning R. D., Quie P. G., Sung J. H., Gorlin R. J. und Ikonne, J. U. 1976. *Mannosidosis: clinical, morphologic, immunologic, and biochemical studies*. Pediatric research 10 (12), S. 985–996.
26. Dornelles A. D., Artigalás O., da Silva A. A., Ardila D. L. V., Alegra T., Pereira T. V., Vairo F. P. E. und Schwartz, Ida Vanessa Doederlein 2017. *Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis*. PloS one 12 (8), S. e0184065.
27. Eckhoff D. G. und Garlock, J. S. 1992. *Severe destructive polyarthropathy in association with a metabolic storage disease. A case report*. The Journal of bone and joint surgery. American volume 74 (8), S. 1257–1261.
28. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Public summary of opinion on orphan designation: Recombinant human α -mannosidase for the treatment of α -mannosidosis*. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000244.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b, abgerufen am: 14.07.2017.
29. European Medicines Agency (EMA) 2017. *CHMP day 180 list of outstanding issues. Data on file*. Procedure No. EMEA/H/C/003922/0000.
30. 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.
31. European Medicines Agency (EMA) 2018b. *European Medicines Agency pre-authorization procedural advice for users of the centralised procedure: EMA/821278/2015*. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004069.pdf, abgerufen am: 27.04.2018.
32. Ferreira C. R. und Gahl, William A. 2017. *Lysosomal storage diseases*. Translational Science of Rare Diseases 2 (1-2), S. 1–71.
33. Genetics Home Reference 2017. *Alpha-Mannosidosis*. Verfügbar unter:
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/alpha-mannosidosis>, abgerufen am: 10.08.2017.
34. Gotoda Y., Wakamatsu N., Kawai H., Nishida Y. und Matsumoto, T. 1998. *Missense and nonsense mutations in the lysosomal alpha-mannosidase gene (MANB) in severe and mild forms of alpha-mannosidosis*. American journal of human genetics 63 (4), S. 1015–1024.
35. Grewal S. S., Shapiro E. G., Krivit W., Charnas L., Lockman L. A., Delaney K. A., Davies S. M., Wenger D. A., Rimell F. L., Abel S., Grovas A. C., Orchard P. J., Wagner J. E. und Peters, Charles 2004. *Effective treatment of alpha-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. The Journal of pediatrics 144 (5), S. 569–573.

36. Gurion R., Lehman T. J.A. und Moorthy, L. N. 2012. *Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment*. International journal of inflammation 2012 (n.a.), S. 271569.
37. Hale S. S., Bales J. G., Rosenzweig S., Daroca P. und Bennett, James T. 2006. *Bilateral patellar dislocation associated with alpha-mannosidase deficiency*. Journal of pediatric orthopedics. Part B 15 (3), S. 215–219.
38. Hansen G., Berg T., Riise Stensland H. M. F., Heikinheimo P., Klenow H., Evjen G., Nilssen O. und Tollersrud, Ole K. 2004. *Intracellular transport of human lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis-related mutants*. The Biochemical journal 381 (Pt 2), S. 537–546.
39. Harmatz P., Cattaneo F., Ardigò D., Geraci S., Hennermann J. B., Guffon N., Lund A., Hendriksz C. J. und Borgwardt, Line 2018. *Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis*. Molecular Genetics and Metabolism 124 (2), S. 152–160.
40. Harmatz P., Giugliani R., Schwartz, Ida Vanessa D, Guffon N., Teles E. L., Miranda, M Clara Sa, Wraith J. E., Beck M., Arash L., Scarpa M., Ketteridge D., Hopwood J. J., Plecko B., Steiner R., Whitley C. B., Kaplan P., Yu Z.-F., Swiedler S. J. und Decker, Celeste 2008. *Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase*. Molecular Genetics and Metabolism 94 (4), S. 469–475.
41. Holland A. E., Spruit M. A., Troosters T., Puhan M. A., Pepin V., Saey D., McCormack M. C., Carlin B. W., Sciruba F. C., Pitta F., Wanger J., MacIntyre N., Kaminsky D. A., Culver B. H., Revall S. M., Hernandez N. A., Andrianopoulos V., Camillo C. A., Mitchell K. E., Lee A. L., Hill C. J. und Singh, Sally J. 2014. *An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease*. The European Respiratory Journal 44 (6), S. 1428–1446.
42. Hult M., Darin N., Döbeln U. von und Mansson, J. E. 2014. *Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden*. Acta Paediatrica 103 (12), S. 1258–1263.
43. Johnston J. R. 1982. *Interpreting the Leiter IQ: performance profiles of young normal and language-disordered children*. Journal of speech and hearing research 25 (2), S. 291–296.
44. Klinge L., Straub V., Neudorf U., Schaper J., Bosbach T., Gorlinger K., Wallot M., Richards S. und Voit, T. 2005. *Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial*. Neuromuscular disorders : NMD 15 (1), S. 24–31.
45. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EU-Kommission) 2005. *Entscheidung der Kommission vom 26/I/2005 über die Ausweisung des Arzneimittels " Rekombinante humane α -Mannosidase " als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200501269197/dec_9197_de.pdf, abgerufen am: 15.05.2017.
46. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EU-Kommission) 2018. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Lamzede*. Verfügbar unter:

- http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140282/anx_140282_de.pdf, abgerufen am: 09.04.2018.
47. Liao Y. F., Lal A. und Moremen, K. W. 1996. *Cloning, expression, purification, and characterization of the human broad specificity lysosomal acid alpha-mannosidase*. The Journal of biological chemistry 271 (45), S. 28348–28358.
 48. Malm D. und Nilssen, Oivind 1993-2016. *Alpha-Mannosidosis [Chapter updated 2012 May 3]*., in: Pagon R. A. et al. (Hrsg.), *GeneReviews® [Internet]*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA), S. 1–16.
 49. Malm D. und Nilssen, O. 2008. *Alpha-mannosidosis*. Orphanet Journal of Rare Diseases 3 (21), S. 1–10.
 50. Malm D., Pantel J. und Linaker, O. M. 2005. *Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis*. Journal of intellectual disability research : JIDR 49 (Pt 11), S. 865–871.
 51. Malm D., Stensland R., Frostad H. M., Edvardsen O. und Nilssen, Oivind 2014. *The natural course and complications of alpha-mannosidosis--a retrospective and descriptive study*. Journal of Inherited Metabolic Disease 37 (1), S. 79–82.
 52. Meikle P. J. 1999. *Prevalence of Lysosomal Storage Disorders*. Muscle & nerve 281 (3), S. 249.
 53. Menendez-Sainz C., Gonzalez-Quevedo A., Gonzalez-Garcia S., Pena-Sanchez M. und Giugliani, R. 2012. *High proportion of mannosidosis and fucosidosis among lysosomal storage diseases in Cuba*. Genetics and molecular research : GMR 11 (3), S. 2352–2359.
 54. Michalski J. C. und Klein, A. 1999. *Glycoprotein lysosomal storage disorders: alpha- and beta-mannosidosis, fucosidosis and alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency*. Biochimica et biophysica acta 1455 (2-3), S. 69–84.
 55. Muenzer J., Gucevas-Calikoglu M., McCandless S. E., Schuetz T. J. und Kimura, Alan 2007. *A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)*. Molecular Genetics and Metabolism 90 (3), S. 329–337.
 56. Mynarek M., Tolar J., Albert M. H., Escolar M. L., Boelens J. J., Cowan M. J., Finnegan N., Glomstein A., Jacobsohn D. A., Kuhl J. S., Yabe H., Kurtzberg J., Malm D., Orchard P. J., Klein C., Lucke T. und Sykora, K-W 2012. *Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients*. Bone marrow transplantation 47 (3), S. 352–359.
 57. National Organization for Rare Diseases (NORD) 2015. *Alpha-Mannosidosis*. Verfügbar unter: <https://rarediseases.org/rare-diseases/alpha-mannosidosis/>, abgerufen am: 09.08.2017.
 58. 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.
 59. Nilssen O., Berg T., Riise Stensland H. M. F., Ramachandran U., Evjen G., Hansen G. M., Malm D., Tranebjaerg L. und Tollersrud, O. K. 1997. *alpha-Mannosidosis: functional cloning of the lysosomal alpha-mannosidase cDNA and identification of a mutation in two affected siblings*. Human molecular genetics 6 (5), S. 717–726.
 60. Orphanet 2008. *Alpha-mannosidosis*. Verfügbar unter: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=m annosidosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=m annosidosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group of)

diseases=Alpha-mannosidosis&title=Alpha-mannosidosis&search=Disease_Search_Simple, abgerufen am: 08.08.2017.

61. Orphanet Report Series 2018. *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data: Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order)*. Verfügbar unter: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf, abgerufen am: 24.04.2018.
62. Pastores G. M. und Hughes, Derrallynn A. 2015. *Non-neuronopathic lysosomal storage disorders: Disease spectrum and treatments*. Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism 29 (2), S. 173–182.
63. Pinto R., Caseiro C., Lemos M., Lopes L. und Fontes, Augusta 2004. *Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal*. -. European journal of human genetics : EJHG 12 (2), S. 87–92.
64. Poorthuis B. J., Wevers R. A. und Kleijer, W. J. 1999. *The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands*. Human genetics 105 (1–2), S. 151–156.
65. Poupetova H., Ledvinova J., Berna L., Dvorakova L., Kozich V. und Elleder, Milan 2010. *The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations*. Journal of Inherited Metabolic Disease 33 (1), S. 387–396.
66. Prasad V. K. und Kurtzberg, Joanne 2010. *Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions*. British journal of haematology 148 (3), S. 356–372.
67. Raluy-Callado M., Chen W.-H., Whiteman D. A. H., Fang J. und Wiklund, Ingela 2013. *The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life*. Orphanet Journal of Rare Diseases 8 (101), S. 1–10.
68. Riise Stensland H. M. F., Klenow H. B., van Nguyen L., Hansen G. M., Malm D. und Nilssen, O. 2012. *Identification of 83 novel alpha-mannosidosis-associated sequence variants: functional analysis of MAN2B1 missense mutations*. Human mutation 33 (3), S. 511–520.
69. Robertson J. S., Maraqa M. I. und Jennett, B. 1973. *Ventriculoperitoneal shunting for hydrocephalus*. British medical journal 2 (5861), S. 289–292.
70. Schiffmann R., Floeter M. K., Dambrosia J. M., Gupta S., Moore D. F., Sharabi Y., Khurana R. K. und Brady, Roscoe O. 2003. *Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease*. Muscle & nerve 28 (6), S. 703–710.
71. Schmid R., Lang F. und Heckmann M. 2010. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, 31. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
72. Schulenburg J.-M. Graf von der, Claes C., Greiner W. und Uber, Andrea 1998. *Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens*. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften 6 (1), S. 3–20.
73. Sindhusake D., Mitchell P., Smith W., Golding M., Newall P., Hartley D. und Rubin, G. 2001. *Validation of self-reported hearing loss. The Blue Mountains Hearing Study*. International journal of epidemiology 30 (6), S. 1371–1378.

74. Singh G., Athreya B. H., Fries J. F. und Goldsmith, Donald P. 1994. *Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis*. *Arthritis & Rheumatism* 37 (12), S. 1761–1769.
75. Spranger J., Gehler J. und Cantz, M. 1976. *The radiographic features of mannosidosis*. *Radiology* 119 (2), S. 401–407.
76. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 20.02.2018.
77. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2018. *Datenbankabfrage; Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2011, 31.12.2012, 31.12.2013, 31.12.2014, 31.12.2015, 31.12.2016)*. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=CD402EFF9A87B65557CE23EBCC8155C4.tomcat_GO_1_2?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1518605154845&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=%23Z-31.12.2016%2C31.12.2015%2C31.12.2014%2C31.12.2013%2C31.12.2012%2C31.12.2011&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 14.02.2018.
78. Tsatsanis K. D., Dartnall N., Cicchetti D., Sparrow S. S., Klin A. und Volkmar, Fred R. 2003. *Concurrent Validity and Classification Accuracy of the Leiter and Leiter-R in Low-Functioning Children with Autism*. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 33 (1), S. 23–30.
79. U.S. Food & Drug Administration (FDA) 2006. *Orphan Designations and Approvals: Recombinant human alpha-mannosidase*. Verfügbar unter: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=212005>, abgerufen am: 04.08.2017.
80. Vincon S., Green D., Blank R. und Jenetzky, Ekkehart 2016. *Ecological validity of the German Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency - 2nd Edition*. *Human Movement Science* n.a. (n.a.), S. n.a.
81. Weiss S. W. und Kelly, W. D. 1983. *Bilateral destructive synovitis associated with alpha mannosidase deficiency*. *The American journal of surgical pathology* 7 (5), S. 487–494.
82. World Health Organization 2018a. *Deafness and hearing loss - Fact Sheet*. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>, abgerufen am: 07.03.2018.
83. World Health Organization 2018b. *Grades of hearing impairment*. Verfügbar unter: http://www.who.int/deafness/hearing_impairment_grades/en/, abgerufen am: 07.03.2018.
84. Yesilipek A. M., Akcan M., Karasu G., Uygun V., Kupesiz A. und Hazar, Volkan 2012. *Successful unrelated bone marrow transplantation in two siblings with alpha-mannosidosis*. *Pediatric transplantation* 16 (7), S. 779–782.
85. Zahnert T. 2011. *Differenzialdiagnose der Schwerhörigkeit*. *Deutsches Ärzteblatt* 108 (25), S. 433–444.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Velmanase alfa (EU-Kommission 2018)	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	Kontinuierlich: einmal wöchentlich	52	1
Alternative Therapieoptionen¹				
Best Supportive Care ²	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>¹ Bei Velmanase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Deshalb ist die Betrachtung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwingend. Als alternative Therapieoptionen zur Behandlung der α-Mannosidose steht neben Velmanase alfa nur eine patientenindividuelle unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zur Verfügung.</p> <p>² Als <i>Best Supportive Care</i> (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Velmanase alfa

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Velmanase alfa entsprechen der Dosierungsempfehlung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EU-Kommission 2018). Das empfohlene Dosisregime beträgt 1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion mit kontrollierter Geschwindigkeit. Dort wird empfohlen, Velmanase alfa einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über mindestens 50 Minuten unter ärztlicher Überwachung zu verabreichen. Für die Berechnung ergibt sich daraus eine kontinuierliche Behandlung mit einem Behandlungstag pro Woche. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird nicht empfohlen. Für die Berechnung wird von dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Eine Maximaldauer für die

Behandlung wird nicht angegeben, daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 52 Behandlungen pro Jahr angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Best Supportive Care (BSC)

Velmanase alfa ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Therapie der α -Mannosidose. Da es sich bei Velmanase alfa um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden handelt, ist die Darstellung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich. Allerdings steht neben Velmanase alfa nur eine patientenindividuelle unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen der α -Mannosidose als alternative Therapieoptionen zur Verfügung. Dies bestätigte der G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs durch die Herleitung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie (G-BA 2017). Als BSC wird dabei eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA 2017). Diese stellt die einzige alternative Therapieoption neben Velmanase alfa zur Behandlung der α -Mannosidose dar.

Aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Vielfalt im Erscheinungsbild der Erkrankung und der damit verbundenen Variabilität in der unterstützenden Behandlung der Symptome ist es nicht möglich, ein spezifisches Therapieregime für die BSC anzugeben. Diese ist patientenindividuell unterschiedlich in Bezug auf die Art der verwendeten Therapiemaßnahmen als auch die Häufigkeit der Anwendung, weshalb eine Quantifizierung der Jahrestherapiekosten auf Ebene der gesamten Patientenpopulation nicht möglich ist. Dennoch stellt die patientenindividuelle BSC für die GKV einen relevanten Kostenfaktor dar und wird deshalb im Folgenden mitaufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Velmanase alfa (EU-Kommission 2018)	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	Kontinuierlich: einmal wöchentlich	52
Alternative Therapieoptionen¹			
Best Supportive Care ²	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Velmanase alfa (EU-Kommission 2018)	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.	
<p>¹ Bei Velmanase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Deshalb ist die Betrachtung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwingend. Als alternative Therapieoptionen zur Behandlung der α-Mannosidose steht neben Velmanase alfa nur eine patientenindividuelle unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zur Verfügung.</p> <p>² Als Best Supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den

Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Velmanase alfa (EU-Kommission 2018)	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	52	1 mg/kg \times 69,8 kg ¹ = 69,8 mg (entsprechend 7 Durchstechflaschen)	364 Durchstechflaschen je 10 mg (52 Wochen \times 7 Durchstechflaschen / Woche)
Alternative Therapieoptionen²				
Best Supportive Care ³	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>¹ Basierend auf einem Körpergewicht von 69,8 kg Mikrozensus 2013 (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017; DESTATIS 2018).</p> <p>² Bei Velmanase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Deshalb ist die Betrachtung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwingend. Als alternative Therapieoptionen zur Behandlung der α-Mannosidose steht neben Velmanase alfa nur eine patientenindividuelle unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zur Verfügung.</p> <p>³ Als <i>Best Supportive Care</i> (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind die Angaben zur Dosierung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Velmanase alfa (EU-Kommission 2018) und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Da Velmanase alfa individuell entsprechend dem Körpergewicht dosiert wird, wird ein Durchschnittswert für die Bevölkerung in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017) gewichtet mit dem jeweiligen Bevölkerungsanteil für das Jahr 2013 (DESTATIS 2018). Die Gewichtung über das Körpergewicht der Bevölkerung nach Alter entspricht der Spruchpraxis des G-BA. Diesem Herangehen wird gefolgt und aufgrund der Bezeichnung des Anwendungsgebietes von Velmanase alfa – ohne Einschränkung auf nur erwachsene Patienten – und der genetischen Disposition mit einer Normalverteilung auf die Gesamtbevölkerung übertragen. Somit entspricht als durchschnittliches Körpergewicht das über alle Altersgruppen, anstatt nur auf Erwachsene über 18 Jahren, gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht 69,8 kg (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017; Chiesi 2018; DESTATIS 2018). Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung oder dem Geschlecht zu berücksichtigen.

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem bisherigen Vorgehen des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen.

Zu bewertendes Arzneimittel Velmanase alfa

Velmanase alfa wird entsprechend der Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einmal wöchentlich in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht infundiert (EU-Kommission 2018). Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 69,8 kg (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017; Chiesi 2018; DESTATIS 2018) ergibt sich eine Dosis von je 69,8 mg, für die je Behandlungstag sieben Durchstechflaschen zu je 10 mg einzusetzen sind (EU-Kommission 2018). Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 3.640 mg (entsprechend 364 Durchstechflaschen):

$$(7 \text{ Durchstechflaschen} \times 10 \text{ mg}) \times 52 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 3.640 \text{ mg}$$

Alternative Therapieoptionen: *Best Supportive Care*

Die Behandlung durch BSC erfolgt kontinuierlich und ist an die patientenindividuellen Bedürfnisse angepasst. Aufgrund der patientenindividuellen Anforderungen der alternativen Behandlungsoption BSC können keine näheren Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch gemacht werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lamzede® 10 mg, 1 St. PZN 14135896	1.909,96 €(10 mg pro Durchstechflasche, 1 St.)	1.799,69 €[1,77 €; 108,50 €]
Lamzede® 10 mg, 5 St. PZN 14135904	9.509,30 €(10 mg pro Durchstechflasche, 5 St.)	8.965,03 €[1,77 €; 542,50 €]
Lamzede® 10 mg, 10 St. PZN 14135933	19.008,48 €(10 mg pro Durchstechflasche, 10 St.)	17.921,71 €[1,77 €; 1.085,00 €]
Alternative Therapieoptionen³		
Best Supportive Care ⁴	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
¹ Rabatt nach § 130 SGB V ² Rabatt nach § 130a SGB V ³ Bei Velmanase alfa (Lamzede®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Deshalb ist die Betrachtung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwingend. Als alternative Therapieoptionen zur Behandlung der α Mannosidose steht neben Velmanase alfa nur eine patientenindividuelle unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zur Verfügung ⁴ Als <i>Best Supportive Care</i> (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. mg = Milligramm		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel Velmanase alfa

Velmanase alfa (Lamzede®) wird zum 01. Juli 2018 mit einer Wirkstärke von 10 mg auf dem deutschen Markt verfügbar sein (siehe Auftragsbestätigung der IFA GmbH, IFA GmbH 2018). Zur Darstellung der Kosten von Velmanase alfa wird ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (aktuell 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (aktuell 7 % für patentgeschützte Arzneimittel)

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers 5.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt (IQWiG 2017).

Alternative Therapieoptionen: *Best Supportive Care*

Die Behandlung durch BSC erfolgt kontinuierlich und ist an die patientenindividuellen Bedürfnisse angepasst. Aufgrund der patientenindividuellen Anforderungen der alternativen Behandlungsoption BSC können keine näheren Angaben zur Kostendarstellung gemacht werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige

Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Velmanase alfa (EU-Kommission 2018)	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	Infusion (GOP 02100)	1	52
Alternative Therapieoptionen¹				
Best Supportive Care ²	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
GOP: Gebührenordnungsposition ¹ Bei Velmanase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Deshalb ist die Betrachtung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwingend. Als alternative Therapieoptionen zur Behandlung der α -Mannosidose steht neben Velmanase alfa nur eine patientenindividuelle unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zur Verfügung. ² Als <i>Best Supportive Care</i> (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel Velmanase alfa

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen werden den aktuell gültigen Fachinformationen der Arzneimittel entnommen. Es werden nur Kosten berücksichtigt, die mit

der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehen. Für das zu bewertende Arzneimittel Velmanase alfa fallen regelhaft Kosten einmal pro Gabe für Infusionen an (GOP 02100 Infusionen, KBV 2018).

Alternative Therapieoptionen: *Best Supportive Care*

Die Behandlung durch BSC erfolgt kontinuierlich und ist an die patientenindividuellen Bedürfnisse angepasst. Aufgrund der patientenindividuellen Anforderungen der alternativen Behandlungsoption BSC können keine näheren Angaben zur Kostendarstellung gemacht werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Infusion (GOP 02100)	6,07

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die zusätzlichen GKV-Leistungen werden den entsprechenden Gebührenordnungspositionen (GOP) im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), Stand 2. Quartal 2018, entnommen (KBV 2018).

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Velmanase alfa (EU-Kommission 2018)	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	Infusion (GOP 02100)	315,64	22.410,44 – 44.820,88
Alternative Therapieoptionen¹				
Best Supportive Care ²	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>¹ Bei Velmanase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Deshalb ist die Betrachtung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwingend. Als alternative Therapieoptionen zur Behandlung der α-Mannosidose steht neben Velmanase alfa nur eine patientenindividuelle unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zur Verfügung.</p> <p>² Als Best Supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Velmanase alfa (EU-Kommission 2018)	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	652.665,88 ¹	46.339.277,48 – 92.678.554,96
Alternative Therapieoptionen²			
Best Supportive Care ³	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>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.</p> <p>² Bei Velmanase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Deshalb ist die Betrachtung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zwingend. Als alternative Therapieoptionen zur Behandlung der α-Mannosidose steht neben Velmanase alfa nur eine patientenindividuelle unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zur Verfügung.</p> <p>³ Als <i>Best Supportive Care</i> (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Patientengruppen mit Kontraindikation

In der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels liegen in der Zielpopulation gegenwärtig folgende Einschränkungen der Anwendungsmöglichkeiten von Velmanase alfa

aufgrund von Kontraindikationen vor: Patienten mit schweren allergischen Reaktionen auf den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels (EU-Kommission 2018).

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Velmanase alfa kann sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich erfolgen. Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes und der hohen klinischen Variabilität ist davon auszugehen, dass die Behandlung überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt und im stationären Versorgungsbereich eher die Ausnahme darstellt. Daher ist eine Differenzierung nicht erforderlich.

Geschätzte Versorgungsanteile für Velmanase alfa

Die geschätzte Anzahl von der GKV zu versorgender Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde in Abschnitt 3.2.5 mit einer Spanne von 71 bis 142 Patienten angegeben.

Da bisher mit Ausnahme der Stammzelltransplantation, die aufgrund des hohen Risikopotentials nur im Einzelfall eingesetzt wird, keine kurative Therapieoption zur Verfügung steht, wird angenommen, dass ein großer Teil der Patienten in der Zielpopulation mit Velmanase alfa behandelt werden wird. Als Untergrenze wird die Anzahl der Patienten erwartet, die im Härtefallprogramm teilgenommen haben.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wird im Rahmen der Zulassung unter besonderen Umständen eine Registerstudie zu α -Mannosidose initiiert (EMA 2018). Die geplante Teilnehmerzahl, die mit Velmanase alfa behandelt werden soll, ist europaweit 80 Patienten. Davon werden voraussichtlich 30 Patienten aus früheren rhLAMAN-Studien stammen und nur 50 Patienten therapie-naiv sein. Es ist anzunehmen, dass die Anzahl der Patienten, die für Deutschland identifiziert und für die Behandlung mit Velmanase alfa in Frage kommen, noch geringer ausfallen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie beschrieben ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Velmanase alfa zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Es wird jedoch erwartet, dass die untere Grenze der Patientenzahl in Deutschland der Zahl der aktuell im Härtefallprogramm befindlichen Patienten entsprechen wird, in das aktuell acht Patienten eingeschlossen sind.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschema wurde der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Velmanase alfa entnommen. Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA)-Meldung und den abgeleiteten Rabatten nach § 130a SGB V. Der Jahresverbrauch wurde auf Basis der praktisch einsetzbaren Darreichungsformen ermittelt. Das durchschnittliche Körpergewicht, das für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt der Gesundheitsberichterstattung des Bundes für die deutsche Bevölkerung (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017). Da das letztverfügbare Berichtsjahr für die Körpermaße das Jahr 2013 ist, erfolgte die Gewichtung auf Basis der Bevölkerungsdaten für das Jahr 2013 (DESTATIS 2018). Die Kosten der GKV-Zusatzleistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab entnommen (KBV 2018).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Chiesi 2018. *Eigene Berechnung auf Basis von GBE 2017 und DESTATIS 2018. Data on file.*

2. European Medicines Agency (EMA) 2018. *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.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-002. Data on file.*
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg): Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht.* Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=43514200&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=43514729, abgerufen am: 10.11.2017.
5. IFA GmbH 2018. *IFA-Auftragsbestätigung. data on file.*
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf, abgerufen am: 12.07.2017.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2018. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) – Stand: 2. Quartal 2018.* Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_2._Quartal_2018.pdf, abgerufen am: 10.04.2018.
8. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EU-Kommission) 2018. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Lamzede.* Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140282/anx_140282_de.pdf, abgerufen am: 09.04.2018.
9. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2018. *Datenbankabfrage; Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2011, 31.12.2012, 31.12.2013, 31.12.2014, 31.12.2015, 31.12.2016).* Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=CD402EFF9A87B65557CE23EBCC8155C4.tomcat_GO_1_2?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1518605154845&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=%23Z-31.12.2016%2C31.12.2015%2C31.12.2014%2C31.12.2013%2C31.12.2012%2C31.12.2011&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 14.02.2018.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Angaben sind direkt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Velmanase alfa entnommen (EU-Kommission 2018):

„4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung mit der Versorgung von Patienten mit Alpha-Mannosidose oder mit der Anwendung anderer Enzymersatztherapien (EET) zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten verfügt. Lamzede sollte durch medizinisches Fachpersonal, das die EET und medizinische Notfälle bewältigen kann, verabreicht werden.

Dosierung

Das empfohlene Dosisregime beträgt 1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion mit kontrollierter Geschwindigkeit. Zur Infusionsgeschwindigkeit, siehe Abschnitt „Art der Anwendung“.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten liegen keine Daten vor und es ist kein relevanter Gebrauch beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung als intravenöse Infusion.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die rekonstituierte Lösung von Lamzede muss über ein Infusionsset verabreicht werden, das mit einer Pumpe und einem 0,22-µm-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung ausgestattet ist. Die Infusionsdauer muss individuell berechnet werden, unter Berücksichtigung einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 25 ml/Stunde zur Kontrolle der Proteinbelastung. Die Infusionsdauer sollte mindestens 50 Minuten betragen. Falls nach Einschätzung des Arztes klinisch angemessen, kann eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit verordnet werden, zum Beispiel zu Beginn der Behandlung oder bei vorangegangenen infusionsbedingten Reaktionen (IR).

Zur Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit und der Infusionsdauer auf Grundlage des Körpergewichts, siehe die Tabelle in Abschnitt 6.6.

Je nach klinischem Zustand und Einschätzung des Arztes sollte der Patient nach der Infusion mindestens eine Stunde lang auf das Auftreten von IR beobachtet werden. Weitere Hinweise siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere allergische Reaktion auf den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirkungen der Behandlung mit Velmanase alfa sind regelmäßig zu beurteilen. Falls kein klarer Nutzen festgestellt wird, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung abubrechen.

Da mit der Zeit die Schäden an den Endorganen voranschreiten, ist es zunehmend schwieriger, durch die Behandlung Schädigungen zu beheben oder Verbesserungen zu erzielen. Wie bei anderen Enzymersatztherapien auch wird die Blut-Hirn-Schranke von Velmanase alfa nicht überwunden. Der behandelnde Arzt sollte berücksichtigen, dass die Anwendung von Velmanase alfa keine Auswirkungen auf irreversible Schädigungen hat (d. h. Skelettdeformitäten, Dysostosis multiplex, neurologische Manifestationen und Beeinträchtigung der kognitiven Funktion).

Überempfindlichkeit

Bei Patienten in klinischen Studien wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Während der Anwendung von Velmanase alfa müssen geeignete Möglichkeiten zur medizinischen Unterstützung 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.

Infusionsbedingte Reaktionen

Im Rahmen der Anwendung von Velmanase alfa kann es zu IR einschließlich anaphylaktoider Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). Die in klinischen Studien mit Velmanase alfa beobachteten IR zeichneten sich durch ein rasches Einsetzen der Symptome sowie einen leichten bis mittleren Schweregrad aus.

Die Behandlung von IR muss sich nach dem Schweregrad der Reaktion richten und umfasst eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit, die Behandlung mit Arzneimitteln wie Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden sowie gegebenenfalls die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung mit einer verlängerten Infusionsdauer. In Fällen, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war, kann eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden eine spätere Reaktion möglicherweise verhindern. Während der klinischen Studien erhielten die Patienten vor der Infusion von Velmanase alfa keine routinemäßige Prämedikation.

Falls während oder unmittelbar nach der Infusion Symptome wie Angioödem (Schwellung von Zunge oder Rachen), Obstruktion der oberen Atemwege oder Hypotonie auftreten, muss eine Anaphylaxie oder anaphylaktoide Reaktion vermutet werden. In solchen Fällen sollte eine Behandlung mit einem Antihistaminikum und Kortikosteroiden als angemessen betrachtet werden. In den schwersten Fällen sind die aktuellen medizinischen Standards der Notfallbehandlung einzuhalten.

Je nach Einschätzung des behandelnden Arztes sollte der Patient nach der Infusion für mindestens eine Stunde auf IR beobachtet werden.

Immunogenität

Bei den unter Behandlung mit Velmanase alfa beobachteten behandlungsbedingten Reaktionen könnten Antikörper eine Rolle spielen. Um den Zusammenhang weiter zu beurteilen, sollten Patienten, bei denen sich schwere IR entwickeln oder bei denen die therapeutische Wirkung ausbleibt bzw. verloren geht, auf das Vorliegen von Antikörpern gegen Velmanase alfa getestet werden. Wenn sich der Zustand eines Patienten unter der EET verschlechtert, sollte ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden.

Es besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. In den klinischen Studien entwickelten sich bei 8 von 33 Patienten (24%) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Antikörper der IgG-Klasse gegen Velmanase alfa. Es wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Antikörpertitern (Anti-Velmanase-alfa-IgG-Antikörper-Spiegel) und Abschwächung der Wirksamkeit oder Auftreten einer Anaphylaxie oder anderer Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt. Die Entwicklung von Antikörpern hatte keinen Einfluss auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten aus der Anwendung von Velmanase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Da die Behandlung mit Velmanase alfa darauf abzielt, bei Patienten mit Alpha-Mannosidose die Alpha-Mannosidase zu normalisieren, sollte Lamzede während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Velmanase alfa oder deren Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Eine Resorption von Velmanase alfa durch den Säugling aus der aufgenommenen Milch wird jedoch als minimal erachtet und es werden deshalb keine nachteiligen Wirkungen erwartet. Lamzede kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Velmanase alfa auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lamzede hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Gewichtszunahme (18%), IR (9%), Diarrhoe (12%), Kopfschmerzen (9%), Arthralgie (9%), gesteigerter Appetit (6%) und Schmerzen in den Extremitäten (6%).

Diese Nebenwirkungen waren allesamt als nicht schwerwiegend einzustufen. Die IR schließen Überempfindlichkeitsreaktionen bei drei Patienten und eine anaphylaktoide Reaktion bei einem Patienten ein. Diese Reaktionen waren nicht schwerwiegend und von leichter bis mittelschwerer Ausprägung.

Insgesamt wurden zwei schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet (Verlust des Bewusstseins bei einem Patienten und akutes Nierenversagen bei einem Patienten). In beiden Fällen kam es zu einer vollständigen Genesung der Patienten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die bei 33 Patienten unter Behandlung mit Velmanase alfa in klinischen Studien aufgetreten sind. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und bevorzugten Bezeichnungen, entsprechend der Häufigkeit gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Konvention, aufgeführt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: In klinischen Studien an Patienten mit Alpha-Mannosidose unter Behandlung mit Velmanase alfa berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (1)	Häufig
	Anaphylaktoide Reaktion (1)	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gesteigerter Appetit	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Psychotisches Verhalten	Häufig
	Einschlafstörung	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Verwirrheitszustand	Häufig
	Verlust des Bewusstseins (2)	Häufig
	Synkope	Häufig
	Tremor	Häufig
	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
Augenerkrankungen	Augenreizung	Häufig
	Augenlidödem	Häufig
	Okuläre Hyperämie	Häufig
Herzerkrankungen	Bradykardie	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig
	Abdominalschmerzen	Häufig
	Schmerzen im oberen Abdomen	Häufig
	Übelkeit (1)	Häufig
	Erbrechen (1)	Häufig
	Refluxgastritis	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria (1)	Häufig
	Hyperhidrosis (1)	Häufig
	Arthralgie	Häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
	Gelenksteife	Häufig
	Myalgie	Häufig
	Schmerz in den Extremitäten	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akutes Nierenversagen (2)	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie (1)	Sehr häufig
	Schmerzen an der Katheterstelle	Häufig
	Schüttelfrost (1)	Häufig
	Hitzegefühl (1)	Häufig
	Ermüdung	Häufig
	Krankheitsgefühl (1)	Häufig
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Sehr häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kopfschmerzen nach einem Eingriff	Häufig

(1) Bevorzugte Bezeichnungen, die, wie im Abschnitt unten beschrieben, als IR betrachtet werden

(2) Ausgewählte Nebenwirkung wie im Abschnitt unten beschrieben

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei 9% der Patienten (3 von 33 Patienten) in klinischen Studien wurde über IR (einschließlich Überempfindlichkeit, Übelkeit, Erbrechen, Pyrexie, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Krankheitsgefühl, Urtikaria, anaphylaktoide Reaktion und Hyperhidrosis) berichtet. Alle wiesen einen leichten oder mittleren Schweregrad auf, und keine der Reaktionen wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. Alle Patienten, bei denen IR auftraten, erholten sich vollständig.

Akutes Nierenversagen

In den klinischen Studien trat bei einem Patienten akutes Nierenversagen auf, von dem ein möglicher Zusammenhang mit der Studienbehandlung angenommen wurde. Das akute Nierenversagen war von mittlerem Schweregrad, führte zum vorübergehenden Absetzen der Studienbehandlung und war innerhalb von 3 Monaten vollständig abgeklungen. Die gleichzeitige langfristige Behandlung mit hoch dosiertem Ibuprofen wurde als potentiell ursächlicher beitragender Faktor für das Auftreten des Ereignisses angesehen.

Verlust des Bewusstseins

Bei einem Patienten kam es zu einem Bewusstseinsverlust, der wenige Sekunden anhielt, und von dem ein Zusammenhang mit der Studienbehandlung angenommen wurde. Der Patient erhielt stationär Kochsalz-Infusion und wurde nach 6-stündiger Beobachtung entlassen.

Bei diesem Patienten kam es später zu epileptischen Krampfanfällen, die als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend betrachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Velmanase alfa in klinischen Studien, an denen Kinder und Jugendliche teilgenommen haben, war mit dem der erwachsenen Patienten vergleichbar. 58 % aller Alpha-Mannosidose-Patienten (19 von 33), die im Rahmen klinischer Studien Velmanase alfa erhalten haben, waren zu Beginn der Studie zwischen 6 und 17 Jahre alt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Velmanase alfa vor. Die höchste Dosis von Velmanase alfa, die in klinischen Studien verabreicht wurde, war eine Einzeldosis von 100 Einheiten/kg (entspricht etwa 3,2 mg/kg). Während der Infusion dieser höheren Dosis wurde bei einem Patienten Fieber von leichter Intensität und kurzer Dauer (5 Stunden) beobachtet. Es wurde keine Behandlung eingeleitet.

Hinweise zur Behandlung von Nebenwirkungen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat

Mannitol

Glycin

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Rekonstituierte Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Diese sollen in der Regel 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2°C – 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Brombutylgummi-Stopfen, einer Aluminium-Bördelkappe und einem abnehmbaren Schnappdeckel aus Polypropylen. Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Velmanase alfa.

Packungsgrößen: 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lamzede erfordert eine Rekonstitution und darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Hinweise zur Rekonstitution und Anwendung

Lamzede muss von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verabreicht werden. Die Vorbereitung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Während der Vorbereitung dürfen keine Filternadeln verwendet werden.

a) Die Anzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen wird auf Grundlage des individuellen Gewichts des Patienten berechnet. Die empfohlene Dosis von 1 mg/kg wird wie folgt berechnet:

- Gewicht des Patienten (kg) × Dosis (mg/kg) = Patientendosis (in mg)
- Patientendosis (in mg) geteilt durch 10 mg/Durchstechflasche (Inhalt einer Durchstechflasche) = Anzahl von Durchstechflaschen für die Rekonstitution. Falls die berechnete Anzahl von Durchstechflaschen einen Bruch enthält, ist sie auf die nächste ganze Zahl aufzurunden.
- Ungefähr 30 Minuten vor der Rekonstitution sollte die erforderliche Anzahl von Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank genommen werden. Die Durchstechflaschen sollten vor der Rekonstitution Raumtemperatur (zwischen 15°C und 25°C) annehmen.

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird durch langsame Injektion von 5 ml Wasser für Injektionszwecke entlang der inneren Wand der Durchstechflasche rekonstituiert. Ein ml der rekonstituierten Lösung enthält 2 mg Velmanase alfa. Es darf nur das Volumen verabreicht werden, das der empfohlenen Dosis entspricht.

Beispiel:

- Gewicht des Patienten (44 kg) \times Dosis (1 mg/kg) = Patientendosis (44 mg)
 - 44 mg geteilt durch 10 mg/Durchstechflasche = 4,4 Durchstechflaschen; dementsprechend sollten 5 Durchstechflaschen rekonstituiert werden.
 - Vom gesamten rekonstituierten Volumen werden nur 22 ml (entsprechend 44 mg) verabreicht.
- b) Das Pulver wird in der Durchstechflasche durch langsame tröpfchenweise Zugabe von Wasser für Injektionszwecke entlang der inneren Wand der Durchstechflasche, nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver, rekonstituiert. Ein kraftvolles Ausstoßen des Wassers für Injektionszwecke aus der Spritze direkt auf das Pulver ist zu vermeiden, um eine Schaumbildung zu begrenzen. Die Durchstechflaschen mit dem rekonstituierten Pulver etwa 5-10 Minuten lang auf einem Tisch stehen lassen. Anschließend jede Durchstechflasche 15-20 Sekunden lang sanft kippen und rollen, um den Auflösungsprozess zu fördern. Die Durchstechflaschen nicht umdrehen, schwenken oder schütteln.
- c) Nach der Rekonstitution ist die Lösung sofort visuell auf Partikel und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar erscheinen und **darf nicht verwendet werden, wenn sie opake Partikel enthält oder Verfärbungen aufweist**. Aufgrund der Art des Arzneimittels kann die rekonstituierte Lösung gelegentlich proteinöse Partikel in Form dünner weißer Fäden oder durchscheinender Fasern enthalten, die während der Infusion durch den Inline-Filter entfernt werden (siehe Punkt e).
- d) Die rekonstituierte Lösung ist langsam und vorsichtig aus den Durchstechflaschen aufzuziehen, um eine Schaumbildung in der Spritze zu vermeiden. Falls das Lösungsvolumen das Fassungsvermögen einer Spritze übersteigt, sollte die nötige Anzahl von Spritzen vorbereitet werden, damit während der Infusion die Spritze schnell gewechselt werden kann.
- e) Die rekonstituierte Lösung sollte über ein Infusionsset verabreicht werden, das mit einer Pumpe und einem 0,22- μ m-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung ausgestattet ist.

Das Gesamt-Infusionsvolumen ist anhand des Körpergewichts des Patienten zu ermitteln und sollte über einen Mindestzeitraum von 50 Minuten infundiert werden. Bei Patienten mit einem Gewicht von unter 18 kg, die weniger als 9 ml rekonstituierte Lösung erhalten, sollte die Infusionsgeschwindigkeit so berechnet werden, dass die Infusionsdauer \geq 50 Minuten beträgt. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit liegt bei 25 ml/Stunde (siehe Abschnitt 4.2). Die Infusionsdauer kann anhand der folgenden Tabelle berechnet werden:

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Gewicht des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (min)
5	2,5	3	50
6	3	3,6	50
7	3,5	4,2	50
8	4	4,8	50
9	4,5	5,4	50
10	5	6	50
11	5,5	6,6	50
12	6	7,2	50
13	6,5	7,8	50
14	7	8,4	50
15	7,5	9	50
16	8	9,6	50
17	8,5	10,2	50
18	9	10,8	50
19	9,5	11,4	50
20	10	12	50
21	10,5	12,6	50
22	11	13,2	50
23	11,5	13,8	50
24	12	14,4	50
25	12,5	15	50
26	13	15,6	50
27	13,5	16,2	50
28	14	16,8	50
29	14,5	17,4	50
30	15	18	50
31	15,5	18,6	50
32	16	19,2	50
33	16,5	19,8	50
34	17	20,4	50
35	17,5	21	50
36	18	21,6	50
37	18,5	22,2	50
38	19	22,8	50

Gewicht des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (min)
53	26,5	25	64
54	27	25	65
55	27,5	25	67
56	28	25	67
57	28,5	25	68
58	29	25	70
59	29,5	25	71
60	30	25	72
61	30,5	25	73
62	31	25	74
63	31,5	25	76
64	32	25	77
65	32,5	25	78
66	33	25	79
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84
71	35,5	25	85
72	36	25	86
73	36,5	25	88
74	37	25	89
75	37,5	25	90
76	38	25	91
77	38,5	25	92
78	39	25	94
79	39,5	25	95
80	40	25	96
81	40,5	25	97
82	41	25	98
83	41,5	25	100
84	42	25	101
85	42,5	25	102
86	43	25	103

Gewicht des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (min)
39	19,5	23,4	50
40	20	24	50
41	20,5	24,6	50
42	21	25	50
43	21,5	25	52
44	22	25	53
45	22,5	25	54
46	23	25	55
47	23,5	25	56
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Gewicht des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (min)
87	43,5	25	104
88	44	25	106
89	44,5	25	107
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

- f) Wenn die letzte Spritze leer ist, wird die Dosierspritze durch eine mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gefüllte 20-ml-Spritze ersetzt. Ein Volumen von 10 ml Natriumchloridlösung wird über das Infusionssystem gespritzt, um die in der Infusionsleitung verbliebene Restmenge von Lamzede dem Patienten zu infundieren.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. “ (EU-Kommission 2018)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Velmanase alfa unterliegt der Verschreibungspflicht. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels stellt die Bedingungen für das Inverkehrbringen des Arzneimittels detailliert dar. Insofern sind die folgenden Angaben direkt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen (EU-Kommission 2018):

„B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Reference Dates [EURD]-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.“ (EU-Kommission 2018)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Anhang IV, Schlussfolgerung der europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „Außergewöhnlichen Umständen“, sind folgende Anforderungen genannt (EU-Kommission 2018):

„Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.“ (EU-Kommission 2018)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist im EPAR (EMA 2018) beschrieben.

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken (siehe Tabelle 3-F) bei der Anwendung von Velmanase alfa sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor, sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Annex IA und in der Packungsbeilage Lamzede (Annex IIIB der Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittels) (EU-Kommission 2018).

Die Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung, sowie laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Maßnahmen im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans sind in Tabelle 3-G und Tabelle 3-H dargestellt.

Tabelle 3-F: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Reaktionen an der Injektionsstelle Immunogenität Überempfindlichkeit
Wichtige potentielle Risiken	Akutes Nierenversagen Bewusstseinsverlust Behandlungsfehler
Fehlende Information	Sicherheit bei Patienten im Alter unter 6 Jahren Langzeitsicherheit Sicherheit bei Nicht-Kaukasischen Patienten Sicherheit bei schwangeren oder stillenden Frauen Sicherheit bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz Sicherheit bei Patienten, die nicht in der Lage sind, Ausdauerprüfungen durchzuführen Gabe als Heim-Infusion

Tabelle 3-G: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zu Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Reaktionen an der Injektionsstelle	Informationen zur Posologie und Anwendung in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Spezielle Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektionsstelle in Abschnitt 4.4 in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Anweisungen für die Gabe der Infusionen in Abschnitt 6.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 2 der Packungsbeilage Anwendung in Abschnitt 3 der Packungsbeilage Aufgeführt als mögliche Nebenwirkung in Abschnitt 4 der Packungsbeilage	Keine
Immunogenität	Spezielle Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Immunogenität in Abschnitt 4.4 in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 2 der Packungsbeilage	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zu Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Überempfindlichkeit	Spezielle Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Überempfindlichkeit in Abschnitt 4.4 in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 2 der Packungsbeilage Aufgeführt als mögliche Nebenwirkung in Abschnitt 4 der Packungsbeilage	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Akutes Nierenversagen	Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Aufgeführt als mögliche Nebenwirkung in Abschnitt 4 der Packungsbeilage	Keine
Bewusstseinsverlust	Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Aufgeführt als mögliche Nebenwirkung in Abschnitt 4 der Packungsbeilage	Keine
Behandlungsfehler	Posologie und Dosierungsanweisungen in Abschnitt 4.2 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pharmazeutische Angaben und Angaben zu Unverträglichkeiten, Aufbewahrung, Entsorgung und Rekonstitution sowie der Verabreichung in Abschnitt 6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Anwendungshinweise in Abschnitt 3 der Packungsbeilage Aufbewehrungsanweisungen in Abschnitt 5 der Packungsbeilage	Keine
Fehlende Information		
Sicherheit bei Patienten im Alter unter 6 Jahren	Aussagen zum Fehlen von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für Patienten unter 6 Jahren in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels	Keine
Langzeitsicherheit	Keine spezifischen Maßnahmen notwendig	Keine
Sicherheit bei Nicht-Kaukasischen Patienten	Keine spezifischen Maßnahmen notwendig	Keine
Sicherheit bei schwangeren oder stillenden Frauen	Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich Schwangerschaft, Stillen und dem Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit in Abschnitt 4.6 der Merkmale des Arzneimittels Präklinische Daten zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität in Abschnitt 5.3 der Merkmale des Arzneimittels	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zu Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	In Abschnitt 2 der Packungsbeilage werden unter dem Abschnitt Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen Schwangerschaft und Stillen aufgeführt	
Sicherheit bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz	Aussage zu keiner Dosierungsempfehlung bei Anwendung mit Leber- oder Niereninsuffizienz in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Beschreibung der pharmakokinetischen Eigenschaften in Abschnitt 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels	Keine
Sicherheit bei Patienten, die nicht in der Lage sind, Ausdauerprüfungen durchzuführen	Keine spezifischen Maßnahmen notwendig	Keine
Gabe als Heim-Infusion	Keine spezifischen Maßnahmen notwendig	Keine

Tabelle 3-H: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Maßnahmen im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans

Studie/Art der Maßnahme, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Betroffenes Sicherheitsanliegen	Geplanter Zeitrahmen	Einreichungsdatum für Berichte
rhLAMAN-7 (3) Laufende unverblindete Studie	Langzeitsicherheit und -wirksamkeit einschließlich Lebensqualität bei Patienten, die vorher an den Studien rhLAMAN-02 oder rhLAMAN-05 teilgenommen haben <u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse, Vitalparameter, Lungenembolie, Anti-LAMAN/inhibierende Antikörper <u>Wirksamkeit:</u> 3MSCT, 6MWT, FVC, Leiter R, Reintonaudiometrie, Lebensqualität	Langzeitsicherheit und -wirksamkeit	Begonnen	Finaler Studienbericht November 2020
rhLAMAN-9 (3) Laufende unverblindete Studie	Langzeitsicherheit und -wirksamkeit einschließlich Lebensqualität bei Patienten, die vorher an den Studien rhLAMAN-02 oder rhLAMAN-05 teilgenommen haben <u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse, Vitalparameter,	Langzeitsicherheit und -wirksamkeit	Begonnen	Finaler Studienbericht August 2020

Studie/Art der Maßnahme, Titel und Kategorie (1-3)	Zielsetzung	Betroffenes Sicherheitsanliegen	Geplanter Zeitrahmen	Einreichungsdatum für Berichte
	Anti-LAMAN/inhibierende Antikörper <u>Wirksamkeit:</u> 3MSCT, 6MWT, FVC, Leiter R, Reintonaudiometrie, Lebensqualität			
rhLAMAN-8 (2) Geplante unverblindete Studie über 24 Monate	Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten im Alter von Geburt bis zu < 6 Jahren	Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter ≤ 6 Jahren	Begonnen	Finaler Studienbericht November 2020
α-Mannosidose Register (2) Langzeitwirksamkeit und -sicherheit einer Lamzede-Behandlung bei europäischen Patienten mit α-Mannosidose	Zur weiteren Charakterisierung des Langzeitsicherheitsprofils von Lamzede in der Behandlung von Alpha-Mannosidose-Patienten unter den Bedingungen der Routinebehandlung Zur weiteren Bewertung der Langzeitwirksamkeit von Lamzede in der Behandlung von Alpha-Mannosidose-Patienten unter den Bedingungen der Routinebehandlung	Sammeln von (Langzeit-) Sicherheitsdaten insbesondere in Bezug auf wichtige identifizierte Risiken (Reaktionen an der Injektionsstelle, Immunogenität, Überempfindlichkeit), potentielle Risiken (Bewusstseinsverlust, akutes Nierenversagen, Behandlungsfehler und fehlende Informationen bei Subgruppen)	Geplant	Noch festzulegen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Neben den bisher genannten Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Velmanase alfa sind in Anhang II. E folgende Anforderungen genannt (EU-Kommission 2018):

„E. Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Im Hinblick auf die Erstellung der Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Lamzede und die Beschreibung der gesamten α -Mannosidose-Population einschließlich Variabilität der klinischen Manifestation, Progression und natürlichem Verlauf wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, die Ergebnisse einer Studie auf der Grundlage einer angemessenen Datenquelle eines Registers für Patienten mit α -Mannosidose einzureichen	Jährliche Berichte im Rahmen der jährlichen Neubewertung
Pädiatrische Studie rhLAMAN-08: Eine 24-monatige multizentrische offene Studie der Phase II zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der wiederholten Behandlung mit Velmanase alfa (rekombinante humane α -Mannosidase) bei pädiatrischen Patienten im Alter von < 6 Jahren mit α -Mannosidose	Abschlussbericht der Studie: November 2020

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.5 stammen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EU-Kommission 2018) und dem EPAR (EMA 2018).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2018. *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.

2. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EU-Kommission) 2018.
Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Lamzede. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140282/anx_140282_de.pdf, abgerufen am: 09.04.2018.