

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Velmanase alfa (Lamzede®)

Chiesi GmbH

Modul 4 A

α -Mannosidose

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.06.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Erweitertes Tabellenverzeichnis	10
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	16
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	31
4.2.3 Informationsbeschaffung	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	42
4.2.5.3 Meta-Analysen	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	70
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	82
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	82
4.3.1.3.1.1 Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel – RCT	84
4.3.1.3.1.2 Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit – RCT	87
4.3.1.3.1.3 Veränderung der Lebensqualität – RCT	93
4.3.1.3.1.4 Multi-Domänen-Responderanalyse	98

4.3.1.3.1.5	Veränderung weiterer Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität – RCT	103
4.3.1.3.1.6	Sicherheit und Verträglichkeit – RCT	110
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	114
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	115
4.3.2	Weitere Unterlagen	118
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	118
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	118
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	118
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	119
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	119
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	121
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	122
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	122
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	122
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	123
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	124
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	125
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	125
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	127
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	129
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	132
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	133
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	138
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – Weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	160
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	160
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	163
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	163
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	165
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	179
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	179
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	179
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	180
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	181

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	181
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	182
4.7	Referenzliste.....	183
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		193
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		199
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		205
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		206
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		208
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		228

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-10: Operationalisierung der Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel	84
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-12: Responderanalyse der Domäne Pharmakodynamik (Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit.....	87
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-16: Responderanalyse der Domäne körperliche Leistungsfähigkeit zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-17: Ergebnisse der Responderanalyse absolute Änderung des 3MSCT ≥ 7 Stufen/Minute zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-19: Ergebnisse der Responderanalyse absolute Änderung des 6MWT ≥ 30 m zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91

Tabelle 4-21: Ergebnisse der Responderanalyse absolute Änderung FVC% ≥ 10 % zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Veränderung der Lebensqualität mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex und CHAQ VAS Schmerz.....	93
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung der Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-25: Responderanalyse zur Domäne der Lebensqualität zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-26: Ergebnisse der Responderanalyse absolute Änderung des CHAQ Beeinträchtigungsindex $\leq -0,130$ zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Responderanalyse absolute Änderung des CHAQ VAS Schmerz $\leq -0,246$ zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Multi-Domänen-Respondermodells	98
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Multi-Domänen-Respondermodells in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-32: Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-33: Operationalisierung der weiteren Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität	103
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der weiteren Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung der weiteren Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit	110
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	119

Tabelle 4-40: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	119
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	120
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	120
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	121
Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	123
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	124
Tabelle 4-47: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-48: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-49: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-50: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-51: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-56: Operationalisierung der Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel – weitere Untersuchungen.....	141
Tabelle 4-57: Deskriptive Darstellung der Responderanalyse der Domäne Pharmakodynamik (Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$) zur letzten verfügbaren Beobachtung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-59: Operationalisierung der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit – weitere Untersuchungen.....	142

Tabelle 4-60: Deskriptive Darstellung der Responderanalyse der Domäne körperliche Leistungsfähigkeit zur letzten verfügbaren Beobachtung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-61: Deskriptive Darstellung der Response zur absolute Änderung des 3MSCT ≥ 7 Stufen/Minute aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-63: Deskriptive Darstellung der Response zur absoluten Änderung des 6MWT ≥ 30 m aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-65: Deskriptive Darstellung der Response zur absoluten Änderung FVC% ≥ 10 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-67: Operationalisierung Veränderung der Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-68: Deskriptive Darstellung der Responderanalyse zur Domäne der Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-69: Deskriptive Darstellung der Response zur absoluten Änderung des CHAQ Beeinträchtigungsindex $\leq -0,130$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex zur letzten verfügbaren Beobachtung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-71: Deskriptive Darstellung der Response zur absoluten Änderung des CHAQ VAS Schmerz $\leq -0,246$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Schmerz zur letzten verfügbaren Beobachtung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Multi-Domänen-Respondermodells	150
Tabelle 4-74: Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-75: Operationalisierung der weiteren Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität – weitere Untersuchungen	152
Tabelle 4-76: Ergebnisse für weitere Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	156

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 auf Endpunktebene	166
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 auf Endpunktebene	171
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	179
Tabelle 4-82: Liste der eingeschlossenen Studien	182
Tabelle 4-83: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase	194
Tabelle 4-84: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline	194
Tabelle 4-85: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	195
Tabelle 4-86: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews.....	195
Tabelle 4-87: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase	196
Tabelle 4-88: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline	197
Tabelle 4-89: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	197
Tabelle 4-90: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews	198
Tabelle 4-91: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	199
Tabelle 4-92: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	200
Tabelle 4-93: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	200
Tabelle 4-94: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	200
Tabelle 4-95: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov.....	202
Tabelle 4-96: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	202
Tabelle 4-97: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	203
Tabelle 4-98: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund.....	203
Tabelle 4-99: Liste der ausgeschlossenen Studien – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-100: Liste der ausgeschlossenen Studien – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie rhLAMAN-05.....	208
Tabelle 4-102 (Anhang): TREND: Studiendesign und -methodik für Studie rhLAMAN-10	218
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie rhLAMAN-05.....	229

Erweitertes Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Velmanase alfa.....	17
Tabelle 4-B: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Velmanase alfa.....	18
Tabelle 4-C: Übersicht der einzelnen Domänen des Multi-Domänen-Respondermodells	20
Tabelle 4-D: Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 auf Endpunktebene	21
Tabelle 4-E: Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 auf Endpunktebene.....	26
Tabelle 4-F: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	28
Tabelle 4-G: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Velmanase alfa.....	33
Tabelle 4-H: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Velmanase alfa	34
Tabelle 4-I: Übersicht der einzelnen Domänen des Multi-Domänen-Respondermodells	55

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Abbildung 3: Multi-Domänen-Responderanalyse zu Monat 12 in rhLAMAN-05.....	174
Abbildung 4: Multi-Domänen-Responderanalyse zu Monat 12 in rhLAMAN-10.....	175
Abbildung 5: Anteil an Patienten der Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10, die in den fünf singulären Endpunkten der Domänen körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität eine Response erreichen	176
Abbildung 6: Patientenfluss der Studie rhLAMAN-05.....	217
Abbildung 7: Patientenfluss der Studie rhLAMAN-10.....	227

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3MSCT	3-Minuten-Treppensteigen-Test
6MWT	6-Minuten-Gehtest
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
ADA	Anti-Velmanase alfa-Antikörper
AM	Aufmerksamkeit und Gedächtnis (<i>attention and memory</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalysemodell
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body Mass Index
BMJV	Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz
BOT2	Bruininks-Oseretsky Test der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten (<i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>), Version 2
BSC	Best Supportive Care
CHAQ	Children Health Assessment Questionnaire
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit (<i>Cerebrospinal fluid</i>)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dBHL	Dezibel Hörverlust (<i>decibel hearing loss</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECHO	Echokardiographie
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EQ-5D-5L	European-Quality of Life Questionnaire-5 Dimension-5 Level
ERT	Enzyersatztherapie (<i>enzyme replacement therapy</i>)
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FEV1	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität

Abkürzung	Bedeutung
FVC%	Forcierte Vitalkapazität als Prozentsatz des vorhergesagten Normalwerts
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFAP	Gliafaserprotein
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
i.v.	intravenös
ICC	Intra-Klassen-Korrelation
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Ig	Immunglobulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
Leiter R	Leiter Internationale Leistungs-Skala – überarbeitet (<i>Leiter International Performance Scale Revised</i>)
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-Of-Flight
MCID	Kleinster klinisch wichtiger Unterschied (<i>Minimally Clinically Important Difference</i>)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 16.0
MPS	Mucopolysaccharidose
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
n. s.	Nicht schätzbar
NFL	Neurofilamente
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio
PEF	Peak Expirationsfluss (<i>peak expiratory flow</i>)
PICO	Patientenpopulation, Behandlung, Vergleichstherapie, Behandlungsziel (<i>patient population, intervention, comparison, outcome</i>)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>patient reported outcome</i>)

Abkürzung	Bedeutung
PT	Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>)
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfassungsordnung
VR	Visualisierung und logisches Denken (<i>visualization and reasoning</i>)
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Bei Velmanase alfa (Lamzede®) handelt es sich um Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Demzufolge gilt gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA nachzuweisen.

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Studienunterlagen ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Velmanase alfa zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose, im Hinblick auf Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu benennen.

Datenquellen

Die Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Velmanase alfa erfolgt auf Basis der zwei zulassungsbegründenden Studien. Dabei handelt es sich zum einen um die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (RCT) rhLAMAN-05 und zum anderen um die offene, einarmige Langzeitstudie rhLAMAN-10. In der Studie rhLAMAN-10 wurden u. a. die Teilnehmer der Studie rhLAMAN-05 über einen längeren Zeitraum mit Velmanase alfa behandelt und nachbeobachtet.

In einem weiteren Schritt wurden eine zusätzliche Suche in Studienregistern sowie eine bibliografische Literaturrecherche ohne Einschränkung des Studientyps vorgenommen, um die Vollständigkeit der bestmöglichen Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens sicherzustellen. Es wurde neben den Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 keine weitere Interventionsstudie mit Velmanase alfa identifiziert, die den in der Tabelle 4-A und Tabelle 4-B definierten Einschlusskriterien entspricht. Folglich stellen die beiden Zulassungsstudien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 die einzige Evidenz dar, die eine Nutzenbewertung für Velmanase alfa zulassen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens der Behandlung mit Velmanase alfa ist in Tabelle 4-A und Tabelle 4-B gegeben.

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Velmanase alfa

Einschlusskriterien		Details
E1	Patientenpopulation	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose
E2	Intervention	Velmanase alfa in zugelassener Dosierung und Therapieschema (1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich)
E3	Vergleichstherapie	Best Supportive Care
E4	Endpunkte	Es sind Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit) verfügbar
E5	Studientyp/Datenquelle	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation
E6	Studiendauer	Keine Einschränkung
E7	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		Details
A1	Patientenpopulation	Andere Manifestationen der α -Mannosidose oder schwere α -Mannosidose Patienten mit einer anderen lysosomalen Speichererkrankung
A2	Intervention	Intervention entspricht nicht der Fachinformation von Velmanase alfa
A3	Vergleichstherapie	Nicht Best Supportive Care
A4	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten verfügbar
A5	Studientyp/Datenquelle	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-vitro- oder nicht randomisierte Studien, Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle; Mehrfachpublikation ohne relevanten Zusatzinformationen
A6	Studiendauer	–
A7	Sprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch

Tabelle 4-B: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Velmanase alfa

Einschlusskriterien		Details
E1	Patientenpopulation	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose
E2	Intervention	Velmanase alfa in zugelassener Dosierung und Therapieschema (1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich)
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen
E4	Endpunkte	Es sind Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit) verfügbar
E5	Studientyp/Datenquelle	Langzeitstudien, die Teilnehmer an RCT einschließen
E6	Studiendauer	Keine Einschränkungen
E7	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		Details
A1	Patientenpopulation	Andere Manifestationen der α -Mannosidose oder schwere α -Mannosidose Patienten mit einer anderen lysosomalen Speichererkrankung
A2	Intervention	Intervention entspricht nicht der Fachinformation von Velmanase alfa.
A3	Vergleichstherapie	–
A4	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten verfügbar
A5	Studientyp/Datenquelle	Es liegen noch keine Studienergebnisse vor; genetische, tier-experimentelle, In-vitro-Studien, Fallbericht, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle; Mehrfachpublikation ohne relevanten Zusatzinformationen
A6	Studiendauer	–
A7	Sprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen zum Zusatznutzen von Velmanase alfa

Die einzige und bestverfügbare Evidenz für Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose stellen die beiden zulassungsbegründenden Studien rhLAMAN-10 (Evidenzstufe IV) und rhLAMAN-05 (Evidenzstufe Ib) dar, die letztendlich auch zur Zulassung von Velmanase alfa unter besonderen Umständen (*approval under exceptional circumstances*) geführt haben. Die direktvergleichende Studie rhLAMAN-05 der Evidenzstufe Ib wird

aufgrund der Heterogenität und Seltenheit der Erkrankung sowie des fortschreitenden Krankheitsbildes als supportiv für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. In dieser werden studienbegleitende Therapien und Interventionen zur patientenindividuellen symptomatischen Behandlung im Sinne einer BSC regelhaft eingesetzt. Die Studie rhLAMAN-10 entspricht zwar der Evidenzstufe IV gemäß G-BA-VerfO (G-BA 2018b), allerdings ist aufgrund der oben genannten Kriterien ein intraindividueller Vergleich von Baseline zu Studienende angemessen, um den Nutzen und Zusatznutzen von Velmanase alfa zu beurteilen. Sie beinhaltet alle Patienten (n = 33) früherer rhLAMAN-Studien (einschließlich rhLAMAN-05) und stellt somit die bestverfügbare Evidenz für Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose dar.

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. 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.

Die Ergebnisse der beiden zulassungsbegründenden Studien ergeben in der Gesamtschau – und nicht ausschließlich durch die Einzelbetrachtung – einen klinisch relevanten Zusatznutzen für Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose mit nicht neurologischer Manifestation. Aufgrund der Zulassung unter besonderen Umständen sowie der Seltenheit der Erkrankung als auch Heterogenität der Erkrankung ist dies ein sachgerechtes Vorgehen und unabdingbar zur Herleitung des Zusatznutzens von Velmanase alfa.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Velmanase alfa (Lamzede®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Demzufolge gilt gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt (G-BA 2018b). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA nachzuweisen. Vor dem Hintergrund des seltenen, progressiven und heterogenen Krankheitsbildes und den Limitationen einer direktvergleichenden Studie hat die Langzeitstudie rhLAMAN-10 einen besonderen Stellenwert und wird für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Velmanase alfa bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer

α -Mannosidose herangezogen. Die Studie rhLAMAN-05 wird als supportiv für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.

Neben der Gesamtbetrachtung der randomisierten, kontrollierten Studie rhLAMAN-05 und der Langzeitstudie rhLAMAN-10 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Velmanase alfa, wurde auf Forderung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ein Multi-Domänen-Respondermodell etabliert, das den therapeutischen Zusatznutzen in einem so seltenen Krankheitsbild wie der α -Mannosidose, adäquat widerspiegelt. Ein Multi-Domänenansatz ist nach Einschätzung der EMA bei einer Krankheit, die sich durch hohe individuelle Heterogenität in der Ausprägung der klinischen Symptome und einer gleichzeitig sehr kleinen Patientenpopulation auszeichnet, der Auswertung der Einzelpunkte vorzuziehen. Für die Einschätzung der klinischen Relevanz der Studienergebnisse wurde eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt, um geeignete klinisch relevante Schwellenwerte (MCID) zu identifizieren. Hierzu wurden teilweise MCID aus vergleichbaren lysosomalen Speicherkrankheiten verwendet. Sobald der Schwellenwert für die Response eines Endpunktes innerhalb einer Domäne erreicht wird, gilt der Patient als Responder der entsprechenden Domäne. In Tabelle 4-C ist eine Übersicht der einzelnen Domänen des Multi-Domänen-Respondermodells und ihren Operationalisierungen dargestellt.

Tabelle 4-C: Übersicht der einzelnen Domänen des Multi-Domänen-Respondermodells

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

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

In Übereinstimmung mit der Zulassung und der Spruchpraxis des G-BA werden im Folgenden sowohl die Ergebnisse der Multi-Domänen-Responderanalyse als auch die einzelnen Endpunkte der Studie rhLAMAN-10 in Tabelle 4-D dargestellt, um eine transparente Darstellung und sachgerechte Beurteilung des Zusatznutzens zu gewährleisten. Für die Studie rhLAMAN-05 werden zur Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich die Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells und Sicherheitsergebnisse herangezogen (vgl. Tabelle 4-E). Aufgrund der heterogenen Krankheitsausprägung und der kleinen Patientenpopulation sind in der Studie rhLAMAN-05 die Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht

ausreichend homogen. Eine Darstellung der Einzelendpunkte der Studie rhLAMAN-05 unterliegt damit einer potentiellen Verzerrung, die durch das Multi-Domänen-Respondermodell nivelliert wird.

Tabelle 4-D: Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 auf Endpunktebene

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
Morbidität und Lebensqualität	
Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels	
Pharmakodynamischen Domäne: Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung	n/N (%): 30/33 (90,9 %)
Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel	Absolute Änderung zu Baseline: -4,59 (95 %-KI [-5,39; -3,79]) Relative Änderung zu Baseline: -72,31 (95 %-KI [-78,14; -64,94])
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit	
Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit: Absolute Veränderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Veränderung ≥ 30 m für 6MWT oder absolute Veränderung ≥ 10 % für FVC%	n/N (%): 24/33 (72,7 %)
Absolute Änderung des 3MSCT ≥ 7 Stufen/Minute	n/N (%): 16/33 (48,5 %)
Veränderung des 3MSCT	Absolute Änderung zu Baseline: 6,38 (95 %-KI [2,88; 9,88]) Relative Änderung zu Baseline: 11,25 (95 %-KI [4,37; 18,57])
Absolute Änderung des 6MWT ≥ 30 m	n/N (%): 16/33 (48,5 %)
Veränderung des 6MWT	Absolute Änderung zu Baseline: 22,38 (95 %-KI [1,69; 43,07]) Relative Änderung zu Baseline: 5,51 (95 %-KI [0,69; 10,55])
Absolute Änderung FVC% ≥ 10 %	n/N (%): 13/33 (39,4 %)
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC%	Absolute Änderung zu Baseline: 8,05 (95 %-KI [2,41; 13,70]) Relative Änderung zu Baseline: 8,67 (95 %-KI [1,29; 16,59])
Veränderung der Lebensqualität	
Domäne der Lebensqualität: Absolute Veränderung $\leq -0,130$ für CHAQ Beeinträchtigungsindex oder absolute Veränderung $\leq -0,246$ für CHAQ VAS Schmerz	n/N (%): 22/33 (66,7 %)
Absolute Änderung CHAQ Beeinträchtigungsindex $\leq -0,130$	n/N (%): 14/33 (42,4 %)
Veränderung des CHAQ Beeinträchtigungsindex	Absolute Änderung zu Baseline:

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
	-0,13 (95 %-KI [-0,26; -0,00]) Relative Änderung zu Baseline: -12,32 (95 %-KI [-26,21; 4,19])
Absolute Änderung CHAQ VAS Schmerz $\leq -0,246$	n/N (%): 15/33 (45,5 %)
Veränderung des CHAQ VAS Schmerz	Absolute Änderung zu Baseline: -0,17 (95 %-KI [-0,36; 0,02]) Relative Änderung zu Baseline: -42,91 (95 %-KI [-65,05; -6,74])
Multi-Domänen-Responderanalyse	
Multi-Domänen-Response: Response in mindestens zwei Einzeldomänen	n/N (%): 29/33 (87,9 %)
Weitere Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität	
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1	Absolute Änderung zu Baseline: 0,40 (95 %-KI [0,17; 0,62]) Relative Änderung zu Baseline: 16,63 (95 %-KI [5,34; 29,14])
Veränderung der BOT2 Feinmotorischen Steuerung	Absolute Änderung zu Baseline: 2,91 (95 %-KI [-0,07; 5,89]) Relative Änderung zu Baseline: 10,93 (95 %-KI [2,87; 19,61])
Veränderung der BOT2 Handkoordination	Absolute Änderung zu Baseline: 2,61 (95 %-KI [-0,34; 5,56]) Relative Änderung zu Baseline: 13,98 (95 %-KI [1,80; 27,62])
Veränderung der BOT2 Körperkoordination	Absolute Änderung zu Baseline: 0,76 (95 %-KI [-1,83; 3,34]) Relative Änderung zu Baseline: 13,57 (95 %-KI [-0,00; 28,99])
Veränderung der BOT2 Schnelligkeit & Geschicklichkeit	Absolute Änderung zu Baseline: -1,18 (95 %-KI [2,65; 0,28]) Relative Änderung zu Baseline: -12,83 (95 %-KI [-26,37; 3,21])
Veränderung des BOT2 Gesamtwert	Absolute Änderung zu Baseline: 5,09 (95 %-KI [-2,67; 12,85]) Relative Änderung zu Baseline: 8,90 (95 %-KI [1,09; 17,31])
Veränderung des äquivalenten Alters für Aufmerksamkeit und Gedächtnis	Absolute Änderung zu Baseline: 0,16 (95 %-KI [-0,38; 0,69]) Relative Änderung zu Baseline: 5,00 (95 %-KI [-5,14; 16,23])
Veränderung des äquivalenten Alters für Visualisierung und logisches Denken	Absolute Änderung zu Baseline: 0,27 (95 %-KI [0,04; 0,49])

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
	Relative Änderung zu Baseline: 4,83 (95 %-KI [1,31; 8,47])
Veränderung der Knochenleitung des besseren Ohrs	Absolute Änderung zu Baseline: −0,49 (95 %-KI [−2,83; 1,84]) Relative Änderung zu Baseline [95 %-KI]: −1,78 (95 %-KI [−6,94; 3,67])
Veränderung der Luftleitung des linken Ohrs	Absolute Änderung zu Baseline: −2,83 (95 %-KI [−5,06; −0,60]) Relative Änderung zu Baseline: −4,39 (95 %-KI [−8,07; −0,57])
Veränderung der Luftleitung des rechten Ohrs	Absolute Änderung zu Baseline: −1,41 (95 %-KI [−4,70; 1,88]) Relative Änderung zu Baseline: −1,06 (95 %-KI [−6,23; 4,39])
Veränderung des CHAQ VAS Allgemeines Wohlempfinden	Absolute Änderung zu Baseline: −0,07 (95 %-KI [−0,25; 0,12]) Relative Änderung zu Baseline: −3,40 (95 %-KI [−23,12; 21,37])
Veränderung des EQ-5D-5L Index	Absolute Änderung zu Baseline: 0,05 (95 %-KI [0,00; 0,10]) Relative Änderung zu Baseline: 8,74 (95 %-KI [0,49; 17,66])
Veränderung des EQ-5D-5L VAS	Absolute Änderung zu Baseline: 3,30 (95 %-KI [−2,96; 9,56]) Relative Änderung zu Baseline: 6,63 (95 %-KI [−3,25; 17,51])
Sicherheit und Verträglichkeit	
Tödliche UE	n/N (%): 0/0 (0 %)
Jegliche UE	n/N (%): 29/33 (87,9 %)
Schwerwiegende UE	n/N (%): 12/33 (36,4 %)
Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE	n/N (%): 0/0 (0 %)
UE nach Systemorganklassen <i>Preferred Term (≥ 2 Patienten)</i>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Lymphadenopathie</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %) n/N (%): 2/33 (6,1 %)
Herzerkrankungen	n/N (%): 1/33 (3,0 %)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	n/N (%): 1/33 (3,0 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	n/N (%): 4/33 (12,1 %)
Augenerkrankungen	n/N (%): 8/33 (24,2 %)

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
<i>Bindehaut-Hypertonie</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
<i>Augeninfektion</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
<i>Augenpruritus</i>	<i>n/N (%)</i> : 3/33 (9,1 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>n/N (%)</i> : 21/33 (63,6 %)
<i>Abdominalschmerzen</i>	<i>n/N (%)</i> : 3/33 (9,1 %)
<i>Obere Abdominalschmerzen</i>	<i>n/N (%)</i> : 4/33 (12,1 %)
<i>Diarrhö</i>	<i>n/N (%)</i> : 9/33 (27,3 %)
<i>Übelkeit</i>	<i>n/N (%)</i> : 3/33 (9,1 %)
<i>Reflux Gastritis</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
<i>Zahnschmerzen</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
<i>Erbrechen</i>	<i>n/N (%)</i> : 10/33 (30,3 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>n/N (%)</i> : 17/33 (51,5 %)
<i>Schüttelfrost</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
<i>Fatigue</i>	<i>n/N (%)</i> : 3/33 (9,1 %)
<i>Unwohlsein</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
<i>Ödem peripher</i>	<i>n/N (%)</i> : 3/33 (9,1 %)
<i>Pyrexie</i>	<i>n/N (%)</i> : 11/33 (33,3 %)
Erkrankungen des Immunsystems	<i>n/N (%)</i> : 4/33 (12,1 %)
<i>Hypersensitivität</i>	<i>n/N (%)</i> : 4/33 (12,1 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>n/N (%)</i> : 24/33 (72,7 %)
<i>Akute Mandelentzündung</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
<i>Ohrinfektion</i>	<i>n/N (%)</i> : 6/33 (18,2 %)
<i>Gastroenteritis</i>	<i>n/N (%)</i> : 6/33 (18,2 %)
<i>Influenze</i>	<i>n/N (%)</i> : 3/33 (9,1 %)
<i>Laryngitis</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
<i>Nasopharyngitis</i>	<i>n/N (%)</i> : 23/33 (69,7 %)
<i>Mittelohrentzündung</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
<i>Harnwegsinfekt</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	<i>n/N (%)</i> : 15/33 (45,5 %)
<i>Gliederfüßler</i>	<i>n/N (%)</i> : 3/33 (9,1 %)
<i>Prellung</i>	<i>n/N (%)</i> : 6/33 (18,2 %)
<i>Exkoration</i>	<i>n/N (%)</i> : 5/33 (15,2 %)
<i>Bänderverstauchung</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
<i>Post-Lumbalpunktions-Syndrom</i>	<i>n/N (%)</i> : 4/33 (12,1 %)
<i>Wunde</i>	<i>n/N (%)</i> : 7/33 (21,2 %)

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
Untersuchungen	n/N (%): 11/33 (33,3 %)
<i>Gewichtszunahme</i>	<i>n/N (%): 6/33 (18,2 %)</i>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n/N (%): 4/33 (12,1 %)
<i>Appetitzunahme</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n/N (%): 18/33 (54,5 %)
<i>Gelenkschmerzen</i>	<i>n/N (%): 7/33 (21,2 %)</i>
<i>Rückenschmerzen</i>	<i>n/N (%): 5/33 (15,2 %)</i>
<i>Muskelschmerzen</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Schmerz in Extremitäten</i>	<i>n/N (%): 6/33 (18,2 %)</i>
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
<i>Hautpapillom</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
Erkrankungen des Nervensystems	n/N (%): 16/33 (48,5 %)
<i>Schwindel</i>	<i>n/N (%): 3/33 (9,1 %)</i>
<i>Kopfschmerzen</i>	<i>n/N (%): 13/33 (39,4 %)</i>
<i>Verlust des Bewusstseins</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Synkope</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
Psychiatrische Erkrankungen	n/N (%): 5/33 (15,2 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n/N (%): 4/33 (12,1 %)
<i>Pollakisurie</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n/N (%): 15/33 (45,5 %)
<i>Bronchitis</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Husten</i>	<i>n/N (%): 9/33 (27,3 %)</i>
<i>Rhinorrhoe</i>	<i>n/N (%): 3/33 (9,1 %)</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n/N (%): 14/33 (42,4 %)
<i>Akne</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Erythem</i>	<i>n/N (%): 4/33 (12,1 %)</i>
<i>Ausschlag</i>	<i>n/N (%): 5/33 (15,2 %)</i>
<i>Narbenschmerzen</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
Chirurgische und medizinische Eingriffe	n/N (%): 8/33 (24,2 %)
<i>Katheterentfernung</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Ohrrohreinführung</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Zahnextraktion</i>	<i>n/N (%): 4/33 (12,1 %)</i>
Gefäßerkrankungen	n/N (%): 3/33 (9,1 %)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt;	

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
BOT2: Bruininks-Oseretsky Test der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; EQ-5D-5L: European Quality of Life Fragebogen- 5 Dimensionen- 5 Level; FVC: Forcierte Vitalkapazität; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall	

Tabelle 4-E: Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 auf Endpunktebene

Studie rhLAMAN-05	Responder unter Velmanase alfa n/N (%):	Responder unter Placebo n/N (%)	Effektschätzer (RR [95 %-KI] wenn schätzbar, sonst RD [95 %-KI])
Morbidität und Lebensqualität			
Pharmakodynamischen Domäne: Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung	15/15 (100)	2/10 (20)	RR: 5,00 (95 %-KI [1,34; 18,62])
Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit: Absolute Veränderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Veränderung ≥ 30 m für 6MWT oder absolute Veränderung ≥ 10 % für FVC%	9/15 (60)	3/10 (30)	RR: 2,00 (95 %-KI [0,71; 5,62])
Domäne der Lebensqualität: Absolute Veränderung $\leq -0,130$ für CHAQ Beeinträchtigungsindex oder absolute Veränderung $\leq -0,246$ für CHAQ VAS Schmerz	6/15 (40)	4/10 (40)	RR: 1,00 (95 %-KI [0,38; 2,66])
Multi-Domänen-Response: Response in mindestens zwei Einzeldomänen	13/15 (86,7)	3/10 (30,0)	RR: 2,89 (95 %-KI [1,10; 7,60])
Sicherheit und Verträglichkeit			
Tödliche UE	0/15 (0,0)	0/10 (0,0)	n. s.
Gesamtrate UE	15/15 (100)	9/10 (90,0)	RR: 1,11 (95 %-KI [0,61; 2,01])
Schwerwiegende UE	5/15 (33,3)	0/10 (0,0)	RD: 33,3 (95 %-KI [9,5; 57,2])
Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE	0/0 (0)	0/0 (0)	n. s.
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; n. b.: nicht berechnet; n. s.: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FVC: Forcierte Vitalkapazität; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; VAS: visuelle Analogskala			

Morbidität und Lebensqualität

In der Langzeitstudie rhLAMAN-10 erreichen hinsichtlich der Domäne der Pharmakodynamik 90,9 % (30/33) der Patienten unter Velmanase eine klinisch relevante Verbesserung (Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung) im Vergleich zu Baseline.

Hinsichtlich der Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit erreichen 72,7 % (24/33) der Patienten unter Velmanase alfa eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline: 48,5 % (16/33) der Patienten erreichen hierbei den klinisch relevanten Schwellenwert des 3MST (Steigerung der Treppensteig-Geschwindigkeit um ≥ 7 Stufen/Minute). 48,5 % (16/33) der Patienten erreichen den klinisch relevanten Schwellenwert des 6MWT (Steigerung der innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Strecke um ≥ 30 m) und 39,4 % (13/33) der Patienten erreichen den klinisch relevanten Schwellenwert des FVC% (Steigerung des FVC% um ≥ 10 %).

Hinsichtlich der Domäne der Lebensqualität erreichen 66,7 % (22/33) der Patienten unter Velmanase alfa eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline: 42,4 % (14/33) der Patienten erreichen hierbei den klinisch relevanten Schwellenwert des CHAQ Beeinträchtigungsindex (Veränderung um $\leq -0,130$ Punkte) und 45,5 % (15/33) der Patienten erreichen den klinisch relevanten Schwellenwert des CHAQ VAS Schmerz (Veränderung um $\leq -0,246$ Punkte).

Somit ergibt sich bezüglich der Multi-Domänen-Responderanalyse in der Langzeitstudie rhLAMAN-10 ein Anteil von 87,9 % (29/33) Patienten, die in mindestens 2 der klinisch relevanten Domänen (Pharmakodynamik, körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität) eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline erreichen.

Die Ergebnisse der korrespondierenden kontinuierlichen Endpunkte, sowie die Ergebnisse der weiteren Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität stützen die Ergebnisse der Responderanalysen (vgl. Tabelle 4-D).

Die Ergebnisse der direktvergleichen Studie rhLAMAN-05 bestärken die Ergebnisse der Langzeitstudie: Insgesamt erreichen nach 52 Wochen 86,7 % (13/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 30 % (3/10) der Patienten unter Kontrollbehandlung eine klinisch relevante Verbesserung in mindestens 2 der klinisch relevanten Domänen: Pharmakodynamik, körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Das entspricht einem Relativen Risiko (RR) von 2,89 (95 %-KI [1,10; 7,60]) zugunsten von Velmanase alfa. Dabei erreichen 100 % (15/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 20 % (2/10) der Patienten unter der Kontrollbehandlung hinsichtlich der Domäne der Pharmakodynamik (Serum-Oligosaccharid-Spiegel ≤ 4 $\mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung) eine klinisch relevante Verbesserung. 60 % (9/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 30 % (3/10) der Patienten unter der Kontrollbehandlung erreichen hinsichtlich der Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit eine klinisch relevante Verbesserung. 40 % (6/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 40 % (4/10) der Patienten unter Kontrollbehandlung erreichen hinsichtlich der Domäne der Lebensqualität eine klinisch relevante Verbesserung (vgl. Tabelle 4-E).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studien rhLAMAN-10 und rh-LAMAN-05: Eine Behandlung mit Velmanase alfa führt zu relevanten Verbesserungen für die Patienten im Vergleich zu Baseline über eine Langzeitbehandlung und im Vergleich zu einer rein symptomatischen Kontrollbehandlung.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die in der Langzeitstudie rhLAMAN-10 erfassten unerwünschten Ereignisse beinhalten auch die in den vorhergehenden Studien (rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04, rhLAMAN-05, rhLAMAN-07 und rhLAMAN-09) erfassten Ereignisse. Es treten keine tödlichen Ereignisse auf. Insgesamt 87,9 % (29/33) Patienten der Studienpopulation haben im Verlauf des gesamten Behandlungszeitraumes mindestens ein UE. Insgesamt 36,4 % (12/33) Patienten erfahren im Verlauf des gesamten Behandlungszeitraumes SUE. Kein UE, einschließlich der SUE, führt zu einem Studien-/Therapieabbruch (0,0 %).

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

In beiden Zulassungsstudien wurden keine klinisch relevanten Veränderungen in Hämatologie, Liquor, Blutchemie und Urinanalyse beobachtet. Die Gesamtbeobachtungen bei den körperlichen Untersuchungen spiegelten die klinischen Symptome der α -Mannosidose wider und waren wie erwartet. Bei den Vitalzeichen, den Körpermaßen und dem EKG traten keine klinisch signifikanten Veränderungen auf. Folglich wird das Nebenwirkungsprofil als gut handhabbar eingestuft und ist sogar im Vergleich zu anderen Enzyzersatztherapien bei Stoffwechselerkrankungen gut verträglich.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Velmanase alfa (Lamzede®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Demzufolge gilt gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung als belegt (G-BA 2018b).

In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis der Verbesserung des Gesamtzustandes, und der guten Verträglichkeit ein Zusatznutzen mit nicht quantifizierbarem Ausmaß von Velmanase alfa bei der Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose.

Tabelle 4-F: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose und nicht neurologischen Manifestationen	nicht quantifizierbar

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Studienunterlagen ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Velmanase alfa zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose, im Hinblick auf Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu benennen.

Bei Velmanase alfa handelt es sich um Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Demzufolge gilt gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß §5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA nachzuweisen.

Patientenpopulation

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose mit nicht neurologischen Manifestationen untersucht.

Intervention

Intravenöse Infusion von Velmanase alfa einmal wöchentlich in der Dosierung 1 mg/kg Körpergewicht (EU-Kommission 2018a).

Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. vergleichbare Therapieoptionen

Bei Velmanase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel für die Behandlung eines seltenen Leidens. Für diese gilt, dass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen (vgl. § 35a Absatz 1 S. 10 SGB V). Für die Behandlung von Patienten mit α -Mannosidose gibt es, bis auf die nur für sehr wenige Patienten infrage kommende Stammzelltransplantation, bisher keine Therapiemöglichkeit. Die derzeitige Therapie besteht aus einer rein symptomatischen und unterstützenden Behandlung. Als zVT wurde daher vom G-BA Best Supportive Care (BSC) festgelegt, sofern der Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten überschritten werden sollte: „Als Best-Supportive-Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (G-BA 2017). In der Studie rhLAMAN-05 gab es keine Einschränkungen bezüglich der Begleittherapien und/oder Begleitmedikation, die regelhaft in beiden Behandlungsarmen eingesetzt und dokumentiert wurden. Dieses Vorgehen stellt nach Vorgaben des G-BA eine patientenindividuelle adäquate symptomatische Behandlung der Patienten im Sinne einer BSC dar (G-BA 2017). Auch in der Langzeitstudie rhLAMAN-10 erhielten die Patienten neben der Intervention Velmanase alfa eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung in Form von Begleittherapien und/oder Begleitmedikation, die allerdings rein symptomatisch wirken.

Endpunkte

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte aus den Kategorien Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens oder Verringerung von Nebenwirkungen und Verbesserung der Lebensqualität, anhand patientenrelevanter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt. In der vorliegenden Bewertung wird das Ausmaß der Kategorie Verbesserung des Gesundheitszustands anhand der patientenrelevanten Endpunkte Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel, Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels des 3-Minuten-Treppensteigen-Tests (3MST), des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) sowie mittels der Lungenfunktionsparameter Forcierte Vitalkapazität als Prozentsatz des vorhergesagten Normalwertes (FVC%) und Einsekundenvolumen (FEV1), Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels Bruininks-Oseretsky Test der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten (BOT2), Veränderung der kognitiven Fähigkeiten mittels Leiter Internationale Leistungs-Skala – überarbeitet (Leiter R)-Tests und Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie bestimmt. Das Ausmaß der Kategorie Veränderung der Lebensqualität wird anhand der patientenrelevanten Endpunkte Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung im Alltag mittels *Children Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) und Veränderung der Lebensqualität mittels *European-Quality of Life Questionnaire-5 Dimension-5 Level* (EQ-5D-5L) bestimmt. Weiterhin werden die von der EMA geforderten post-hoc

Responderanalysen zu den Endpunkten Serum-Oligosaccharid-Spiegel, 3MSCT, 6MWT, FVC%, CHAQ Beeinträchtigungsindex und CHAQ VAS Schmerz dargestellt, sowie ein korrespondierendes Multi-Domänen-Responderanalyse, das multiple Endpunkte aggregiert, herangezogen. Das Ausmaß der Kategorie Verringerung von Nebenwirkungen wird anhand der patientenrelevanten Endpunkte Tödliche unerwünschte Ereignisse (UE), Gesamtrate UE, Schwerwiegende UE (SUE), Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE und UE nach Systemorganklasse (SOC) quantifiziert.

Studientypen

Die Studie rhLAMAN-10 entspricht zwar der Evidenzstufe IV gemäß G-BA-VerfO (G-BA 2018b), allerdings ist aufgrund der Heterogenität und Seltenheit der Erkrankung sowie des fortschreitenden Krankheitsbildes ein intraindividueller Vergleich von Baseline zu Studienende angemessen, um den Nutzen und Zusatznutzen von Velmanase alfa zu beurteilen. Sie beinhaltet alle Patienten (n = 33) früherer rhLAMAN-Studien (einschließlich rhLAMAN-05) und stellt somit die bestverfügbare Evidenz für Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose dar. Die Studie rhLAMAN-05 der Evidenzstufe Ib wird als supportiv für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Studiendaten, die für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Gemäß den Vorgaben werden die für die Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Velmanase alfa im vorliegenden Dossier dargestellt.

Um die Vollständigkeit der bestmöglichen Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens sicherzustellen, wurden eine zusätzliche Suche in Studienregistern sowie eine bibliografische Literaturrecherche ohne Einschränkung des Studientyps vorgenommen. Die Ein- und

Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Velmanase alfa herangezogen werden, orientieren sich an der zuvor definierten Fragestellung und basieren auf dem PICOS-Schema *PICOS = Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design* (DCZ 2013). Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Velmanase alfa sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Die relevante Patientenpopulation entspricht der Zulassung von Velmanase alfa:

„Enzymersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose“ (EU-Kommission 2018a).

Intervention

Intravenöse Infusion von Velmanase alfa einmal wöchentlich in der Dosierung 1 mg/kg Körpergewicht (EU-Kommission 2018a).

Vergleichstherapie

Bei Velmanase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel für die Behandlung eines seltenen Leidens. Für diese gilt, dass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (vgl. § 35a Absatz 1 S. 10 SGB V). Bei der Suche nach RCT mit Velmanase alfa wird in Übereinstimmung mit dem G-BA Beratungsgespräch als Einschlusskriterium für die Vergleichstherapie (*Comparison*) *Best Supportive Care* (BSC) definiert. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA 2017). Um die bestverfügbare Evidenz von Velmanase alfa in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet abzubilden, wird zusätzlich eine Recherche nach weiteren Untersuchungen ohne Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie durchgeführt.

Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte zur Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sind in Abschnitt 4.2.5.2 benannt. Studien werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgenommen, sofern sie mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit untersuchen.

Studientyp

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens von Velmanase alfa wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus der einarmigen Langzeitstudie rhLAMAN-10 dargestellt, sowie der RCT rhLAMAN-05 als unterstützende Evidenz. Zwar sollen methodisch adäquate und angemessen durchgeführte RCT für die Bewertung des Effekts einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern, weil sie die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen und somit zur höchsten Evidenzstufe gehören (IQWiG 2017), allerdings ist aufgrund

der Heterogenität und Seltenheit der Erkrankung sowie des fortschreitenden Krankheitsbildes ein intraindividueller Vergleich von Baseline zu Studienende unabdingbar. Daher werden Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen dargestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Velmanase alfa über einen längeren Behandlungszeitraum von bis zu 4 Jahren abzubilden, die im Rahmen einer RCT sowohl ethisch als auch methodisch nicht umsetzbar wären.

Die Auswahl der Studien beschränkt sich auf solche, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind. Englisch ist die allgemein anerkannte Sprache der Wissenschaft, sodass davon auszugehen ist, dass relevante medizinische Erkenntnisse und Studien in dieser Sprache publiziert sind. Quellen in deutscher Sprache können möglicherweise relevante Informationen für den deutschen Versorgungskontext beinhalten.

Studiendauer

Bei der Recherche nach Studien für die Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens von Velmanase alfa wird keine Einschränkung der Studiendauer vorgenommen.

Die bibliografische Literaturrecherche sowie die Suche nach RCT in Studienregistern werden entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3). In Tabelle 4-G sind die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter RCT dargestellt.

Tabelle 4-G: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Velmanase alfa

Einschlusskriterien		Details
E1	Patientenpopulation	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose
E2	Intervention	Velmanase alfa in zugelassener Dosierung und Therapieschema (1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich)
E3	Vergleichstherapie	Best Supportive Care
E4	Endpunkte	Es sind Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit) verfügbar
E5	Studientyp/Datenquelle	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation
E6	Studiendauer	Keine Einschränkung
E7	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		Details
A1	Patientenpopulation	Andere Manifestationen der α -Mannosidose oder schwere α -Mannosidose Patienten mit einer anderen lysosomalen Speichererkrankung

Einschlusskriterien		Details
A2	Intervention	Intervention entspricht nicht der Fachinformation von Velmanase alfa.
A3	Vergleichstherapie	Nicht Best Supportive Care
A4	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten verfügbar.
A5	Studientyp/Datenquelle	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-vitro- oder nicht randomisierte Studien, Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle; Mehrfachpublikation ohne relevanten Zusatzinformationen
A6	Studiendauer	–
A7	Sprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch

Um die bestverfügbare Evidenz in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet vollständig abzubilden, werden die systematische bibliographische Literaturrecherche sowie die Studienregisterrecherche auf Studien ausgeweitet, die Langzeitergebnisse zu Patienten aus RCT beinhalten. Im Folgenden sind Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Velmanase alfa als Intervention dargestellt (Tabelle 4-H).

Tabelle 4-H: Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Velmanase alfa

Einschlusskriterien		Details
E1	Patientenpopulation	Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose
E2	Intervention	Velmanase alfa in zugelassener Dosierung und Therapieschema (1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich)
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen
E4	Endpunkte	Es sind Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit) verfügbar
E5	Studientyp/Datenquelle	Langzeitstudien, die Teilnehmer an RCT einschließen
E6	Studiendauer	Keine Einschränkungen
E7	Sprache	Deutsch, Englisch

Ausschlusskriterien		Details
A1	Patientenpopulation	Andere Manifestationen der α -Mannosidose oder schwere α -Mannosidose Patienten mit einer anderen lysosomalen Speichererkrankung
A2	Intervention	Intervention entspricht nicht der Fachinformation von Velmanase alfa
A3	Vergleichstherapie	–
A4	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten verfügbar
A5	Studientyp/Datenquelle	Es liegen noch keine Studienergebnisse vor; genetische, tier-experimentelle, In-vitro-Studien, Fallbericht, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle; Mehrfachpublikation ohne relevanten Zusatzinformationen
A6	Studiendauer	–
A7	Sprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation relevanter Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Velmanase alfa wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 17.04.2018 über die Suchoberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken Medline, Embase sowie den Cochrane Datenbanken (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews) nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen.

Die verwendete Suchstrategie besteht aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation und Intervention. Die Suchstrategie ist an die jeweilige Datenbank angepasst. Eine zeitliche Einschränkung erfolgt nicht. Es werden Studien in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Angaben zum Rechercheablauf sowie eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. aller Suchbegriffe finden sich in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten

vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern nach Studien von Velmanase alfa erfolgte am 02.05.2018 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und am 18.04.2018 im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>).

Es werden – je nach Möglichkeiten in der jeweiligen Datenbank – Schlagworte zur Indikation und Intervention verwendet. Weitere Einschränkungen der Suche werden nicht vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien sind an die durchsuchten Plattformen angepasst. Diese sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Studien aus dem Ergebnis der Recherchen wird von zwei Personen unabhängig voneinander vorgenommen. Die Selektion erfolgt auf Grundlage der im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.1). Ein Konsens bei voneinander abweichenden Meinungen im Selektionsprozess wird durch Diskussion herbeigeführt.

Die Ergebnisse der Studienselektion aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Suche in Studienregistern sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-E):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der RCT erfolgt entsprechend der in der Dossier-Vorlage beschriebenen Methodik anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wird für jeden patientenrelevanten Endpunkt separat bewertet. Dazu werden die folgenden Endpunkt-übergreifenden und Endpunkt-spezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-E und Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber

- Umsetzung des *Intention-to-Treat* (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene müssen die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Prüfarzt zu vermeiden, müssen beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Des Weiteren wird kritisch überprüft, ob die unter A angeführten Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, müssen alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wird im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u. a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z. B. Protokollverletzern und *Lost-to-Follow-up*-Patienten) in der Auswertung < 5 % beträgt.

Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung würde bedeuten, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgt und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergibt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; IQWiG 2017).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen

Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgt für randomisierte kontrollierte Studien entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart; Anhang 4-E). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützt sich neben der Checkliste (Schulz et al. 2010) zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items (Moher et al. 2010). Danach sollen das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b – 6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien sind die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7 – 12). Darüber hinaus werden Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder -ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden adäquat beschrieben. Zudem wird der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattgefunden haben, angegeben, um diese später möglicherweise in einen chronologischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13 – 14).

Nicht randomisierte Interventionsstudien sollen gemäß Vorgabe mindestens den Anforderungen des TREND-Statements folgen. Daher erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik der weiteren Untersuchungen gemäß den Anforderungen des TREND-Statements (Des Jarlais et al. 2004). Das TREND-Statement baut auf dem CONSORT-Statement auf. Da es für die Bewertung nicht randomisierter Studien konzipiert ist, fehlen Items, die die Randomisierung betreffen (Items 8-10 des CONSORT-Statements). Zusätzlich sind im TREND-Statement Items eingefügt, die den nicht randomisierten Charakter der Studie berücksichtigen (Item 8: Assignment Method, Item 10: Unit of analysis und Item 15: Baseline equivalence) und

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

helfen sollen, dass durch die fehlende Randomisierung auftretende Verzerrungspotenzial für den Gruppenvergleich besser beurteilen zu können.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen der Zulassungsstudien von Velmanase alfa, rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10, werden anhand folgender Charakteristika in Abschnitt 4.3.1.2 bzw. 4.3.2.3.2 beschrieben.

- Alter
- Geschlecht
- Körpergröße in Metern (m)
- Gewicht in Kilogramm (kg)
- Body-Mass-Index (BMI)
- Ethnie
- Serum-Oligosaccharid-Spiegel
- Körperliche Leistungsfähigkeit: Werte des 3-Minuten-Treppensteigen-Tests (3MSCT), des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) und mittels der Lungenfunktionsparameter Forcierte Vitalkapazität als Prozentsatz des vorhergesagten Normalwertes (FVC%) und Einsekundenvolumen (FEV1)

- Grob- und feinmotorische Fähigkeiten: Bruininks-Oseretsky Test der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten (BOT2)
- Kognitive Fähigkeiten: Werte zum äquivalenten Alter der Leiter Internationale Leistungs-Skala – überarbeitet (Leiter R)-Tests zu Aufmerksamkeit und Gedächtnis, sowie zu Visualisierung und logischem Denken
- Hörleistung: Werte der Knochenleitung des besseren Ohrs, der Luftleitung des linken Ohrs und der Luftleitung des rechten Ohrs
- Alltägliche Beeinträchtigung: Werte des *Childhood Assessment Questionnaire* (CHAQ) Beeinträchtigungsindex und der Visuellen Analogskalen (VAS) Schmerz und Allgemeines Wohlbefinden
- Lebensqualität: Werte des *European Quality of Life Questionnaire- 5 Dimension- 5 Level* (EQ-5D-5L)-Fragebogen Index und des EQ-5D-5L VAS

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) werden zur Bewertung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens von Velmanase alfa gegenüber der zVT gemäß §3 Abs. 2 und 1 des 5. Kap. VerfO (Verfahrensordnung) des G-BA Ergebnisse bezüglich nachfolgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen (BMJV 2017). „Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (IQWiG 2017).

α -Mannosidose ist eine sehr seltene autosomal erbliche, lysosomale Speicherkrankheit, die sich in Patienten unter anderem durch Einschränkungen in den motorischen Funktionen, mentale Retardierung, Immundefizite und Einschränkungen im Hörvermögen manifestiert. Die Symptome treten bereits im Kindesalter auf und verschlechtern sich progressiv bis ins Erwachsenenalter. Die meisten Patienten befinden sich in einer sozialen Abhängigkeit und sind aufgrund ihrer Symptomatik auf die Hilfe anderer angewiesen (Malm und Nilssen 2008; Beck et al. 2013; Vincon et al. 2016). Endpunkte, die zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands führen, sind der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Bei den „patientenrelevanten Nutzendimensionen können auch patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*, PRO) zum Einsatz kommen“ (IQWiG 2017). Eine Linderung der spürbaren Symptome und das subjektive Krankheitsempfinden und die damit einhergehende Lebensqualität kann am besten über die Wahrnehmung der Patienten selbst gemessen werden. Dementsprechend können PRO als unmittelbar patientenrelevant betrachtet werden.

In den eingeschlossenen Studien des vorliegenden Dossiers werden Endpunkte der Zielgrößen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Im Folgenden werden die im vorliegenden Dossier betrachteten Endpunkte genannt. Dabei

wurden die Endpunkte zwischen den Studien analog erhoben. Die Patientenrelevanz und Validierung dieser Endpunkte wird im Anschluss bewertet.

- **Mortalität⁴**
- **Morbidität und Lebensqualität**
 - Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel
 - Domäne der Pharmakodynamik
 - Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit
 - Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit
 - 3MSCT
 - 6MWT
 - FVC%
 - FEV1
 - Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung im Alltag mittels CHAQ
 - Domäne der Lebensqualität
 - CHAQ Beeinträchtigungsindex
 - CHAQ VAS Schmerz
 - CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden
 - Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L
 - EQ-5D-5L Index
 - EQ-5D-5L VAS
 - Multi-Domänen-Respondermodell
 - Mindestens eine Response in einer der relevanten Einzeldomänen Pharmakodynamik, körperliche Leistungsfähigkeit, Lebensqualität

⁴ Mortalität wird im Rahmen der Sicherheit als Anzahl der Todesfälle während der Studie erhoben und im Abschnitt zur Sicherheit und Verträglichkeit als tödliche unerwünschte Ereignisse dargestellt.

- Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2
 - Feinmotorische Steuerung
 - Handkoordination
 - Körperkoordination
 - Schnelligkeit & Geschicklichkeit
 - Gesamtwert
- Veränderung der kognitiven Fähigkeiten mittels Leiter R
 - Aufmerksamkeit und Gedächtnis
 - Visualisierung und logisches Denken
- Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie
 - Knochenleitung des besseren Ohrs
 - Luftleitung des linken Ohrs
 - Luftleitung des rechten Ohrs
- **Sicherheit und Verträglichkeit**
 - Tödliche Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate unerwünschte Ereignis (UE)
 - Schwerwiegendes UE (SUE)
 - Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE
 - UE nach Systemorganklasse (SOC) und *preferred terms* (PT)

Morbidität und Lebensqualität

Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel

Patientenrelevanz

Aufgrund der reduzierten Enzymaktivität der α -Mannosidase ist der Serum-Oligosaccharid-Spiegel bei α -Mannosidose-Patienten erhöht (Beck et al. 2013). In der Phase III Studie rhLAMAN-05 dient der Serumspiegel der Oligosaccharide als primärer Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit von Velmanase alfa bei der Behandlung der α -Mannosidose (Chiesi 2016b). Im Assessment Report der EMA wird der Endpunkt als klinisch relevant akzeptiert

(EMA 2018). Unvorhersehbare Zeiträume für die Progression verursachen Schwierigkeiten bei der Durchführung von Studien innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens, was einen zwingenden Bedarf für die Verwendung alternativer Biomarker-Endpunkte schafft. Wenn die klinischen Manifestationen der Krankheit irreversibel sind und das Ziel der Therapie die Stabilisierung ist, ist es weit schwieriger, eine ausreichende Power zu erreichen, um den Unterschied zwischen Placebo und behandelten Patienten zu erkennen. In dieser Situation liefern Biomarker, die direkt in der Linie des pathophysiologischen Prozesses liegen, eine wertvolle Bewertung des Behandlungseffekts, die einen klinischen Nutzen vorhersagen können (Kakkis et al. 2015; Chiesi 2017).

Validierung

Der Serum-Oligosaccharid-Spiegel ist indikativ für die intrazelluläre lysosomale Aktivität von Velmanase alfa. Da die intrazelluläre lysosomale Aktivität bei α -Mannosidose reduziert ist, dient der Serum-Oligosaccharid-Spiegel als ein Maß für die Wirksamkeit der Behandlung auf pharmakodynamischer Ebene (EMA 2018) und ist bei Studien, die Krankheiten mit unvorhersagbarer Progression untersuchen, ebenfalls als Maß für die Wirksamkeit auf klinischer Ebene anzusehen.

Operationalisierung

Die Messung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels erfolgt qualitativ mittels der *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-Of-Flight* (MALDI-TOF) und quantitativ mittels *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Die Assays wurden standardisiert am Danish Technology Institute durchgeführt (Chiesi 2016b). Eine Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels bedeutet eine Verbesserung für den Patienten.

Da α -Mannosidose sich durch eine große Variabilität in der Krankheitsschwere, in der Ausprägung der klinischen Symptomatik und durch einen patientenindividuellen Verlauf der Progression auszeichnet, ist bei kleinen Studienpopulation die Aussagekraft kontinuierlicher Effektivvariablen begrenzt. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von α -Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind keine verlässlichen Angaben zur minimalen klinisch relevanten Änderung (*minimal clinically important difference*, MCID) des Serum-Oligosaccharid-Spiegels in α -Mannosidose-Patienten verfügbar. Es wurden deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens – basierend auf einer Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der α -Mannosidose ähnelten, berücksichtigte, und unter Beratung von Experten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte patientenrelevanter Endpunkte in α -Mannosidose definiert. Der Schwellenwert für den Serum-Oligosaccharid-Spiegel wurde auf 4 $\mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung festgelegt, da alle Patienten der Studie rhLAMAN-05 vor der Behandlung einen Spiegel von $> 4 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen.

Zusammenfassung

Der Endpunkt Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels ist patientenrelevant, da er unmittelbar mit dem Krankheitsbild α -Mannosidose verknüpft ist und im Behandlungsalltag ein etabliertes Instrument zu Messung der interzellulären lysosomalen Aktivität ist. Die

Erhebung des Endpunktes in der Studie erfolgte mittels eines validen und robusten Messinstrumentes. Ein unter Behandlung gesenkter Serum-Oligosaccharid-Spiegel kann sich auf die Symptome der Krankheit positiv auswirken. Das Erreichen eines Serum-Oligosaccharid-Spiegels von $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ wird als Response gewertet.

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT und 6MWT

Patientenrelevanz

Offensichtliche Symptome der α -Mannosidose sind Fehlbildungen und Fehlstellungen des Bewegungsapparates (u. a. Skoliose und Genu valgum), metabolische Myopathien und Arthropathien (Borgwardt et al. 2014; Malm et al. 2014). Im Detail manifestieren sich diese Symptome als fortschreitende Beeinträchtigung der motorischen Kapazitäten der Patienten, Ataxie sowie Gelenkbeschwerden und somit einer starken Einschränkung der Mobilität (Malm und Nilssen 2008; Beck et al. 2013; Malm et al. 2014). Die Symptome treten bereits im Kindesalter auf und verschlechtern sich progressiv bis ins Erwachsenenalter. Viele Patienten sind im Laufe der Krankheitsprogression auf einen Rollstuhl angewiesen (Borgwardt et al. 2014). Der 6MWT und der 3MSCT sind submaximale Ausdauer Tests, die klinisch eingesetzt werden, um den funktionellen Status multipler Systeme simultan klinisch zu erfassen. Sie sind daher als bedeutende Indikatoren funktionaler Einschränkungen und Krankheitsprogression bei Krankheiten mit fortschreitender Behinderung angesehen und werden als klinisch relevant eingestuft (McDonald et al. 2010). Im Bewertungsbericht der EMA wurden beide Endpunkte als klinisch relevant akzeptiert (EMA 2018).

Der 6MWT spiegelt die bei Alltagsaktivitäten übliche Belastungen wider, da diese meist bei submaximaler Anstrengung durchgeführt werden (Noonan und Dean 2000; American Thoracic Society 2002). Eine Verbesserung im 6MWT stellt somit eine Verbesserung bei der Ausübung von Alltagsaktivitäten, wie zum Beispiel kurze Spaziergänge, dar und ist damit ein patientenrelevanter Endpunkt. Bei α -Mannosidose-Patienten ≤ 18 Jahren liegt die 6-Minuten-Gehstrecke zwischen 50–60 %, bei Patienten über 18 Jahren < 50 % der funktionalen Kapazität im Vergleich zu einer gesunden Vergleichspopulation (Beck et al. 2013). In den Nutzenbewertungsverfahren von Elosulfase alfa und Asfotase alfa bestätigte der G-BA den 6MWT als geeignetes Messinstrument für einen patientenrelevanten Endpunkt: „Der 6MWT ist ein Maß für die körperliche Belastbarkeit. Eine klinisch relevante Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke ist patientenrelevant.“ (G-BA 2018a). Sowohl Elosulfase alfa als auch Asfotase alfa sind Enzymersatztherapien zur Behandlung von Stoffwechselkrankheiten (Mukopolysaccharidose Typ IVA und Hypophosphatasie), die sich ebenfalls durch eingeschränkte Mobilität auszeichnen (G-BA 2016b, 2018a).

Treppensteigen-Tests sind mit Stärke und Kraft in den unteren Gliedmaßen assoziiert und können somit die bewegungseinschränkenden Symptome der α -Mannosidose in ihren Auswirkungen entsprechend abbilden (Roig et al. 2010). Die Anzahl der im Rahmen des 3MSCT durchschnittlich erklommenen Stufen liegt bei unbehandelten α -Mannosidose-Patienten ≤ 18 Jahre bei 141 Stufen, bei Patienten > 18 Jahre bei 100 Stufen (Beck et al. 2013). Die Fähigkeit zum Treppensteigen wird mit Unabhängigkeit und Teilnahme am gesellschaftlichen Leben in Verbindung gebracht (Nightingale et al. 2014). Wie der 6MWT wurde auch der

3MSCT in der Nutzenbewertung von Elosulfase alfa durch den G-BA als geeignetes Messinstrument für einen patientenrelevanten Endpunkt bestätigt (G-BA 2018a). Eine Veränderung körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT ist demnach ein patientenrelevanter Endpunkt.

Validierung

Die Validität und Reliabilität des 6MWT als Instrument zur Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit über Ausdauer wurde für verschiedene Patientenpopulationen gezeigt. So in gesunden älteren Populationen in den USA ohne Intervention (Retest-Reliabilität: Intra-Klassen-Korrelation (ICC) = 0,95; Übereinstimmungsvalidität mit selbst-berichteter physischer Funktionalität und genereller Gesundheitswahrnehmung (*Short Form-36 Health Survey*): $r = 0,55$ und $0,39$) (Harada et al. 1999). Auch in Patientenpopulationen mit progressiven motorischen Einschränkungen konnte die Reliabilität des 6MWT nachgewiesen werden. So in Gruppen mit Ataxie und Muskelatrophie, wie Parkinson (*Reliabilitäts-Studie ohne Intervention*): Retest-Reliabilität: $ICC \geq 0,85$ bzw. $\geq 0,90$ (Schenkman et al. 1997; Steffen und Seney 2008); Alzheimer (*Reliabilitäts-Studie ohne Intervention*): Retest-Reliabilität: $ICC = 0,89–0,99$ (Tappen et al. 1997); und/oder Gelenkbeschwerden durch Osteoarthritis (Reliabilität prä-Operation; Konstruktvalidität prä- vs. post-Operation): Retest-Reliabilität: $ICC = 0,94$ (Kennedy et al. 2005)). In einem Review zum klinischen Nutzen des 6MWT in Patienten mit Mukopolysaccharidose (MPS) wird dessen klinische Validität für eine Bandbreite an Krankheiten und zur Evaluierung von therapeutischen Modalitäten unterstrichen (McDonald et al. 2010). MPS ist wie α -Mannosidose den lysosomalen Speicherkrankheiten zuzuordnen und ist durch eine Akkumulation an bestimmten Stoffwechselprodukten (Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat) gekennzeichnet. Diese Akkumulation verursacht analog zu den Auswirkungen der Anreicherung von Stoffwechselprodukten in α -Mannosidose ein breites Spektrum an chronischen Symptomen, wie eine verringerte körperliche Funktionalität und Mobilität, eingeschränkte Ausdauer und verminderte Lebensqualität (Biomarin Deutschland GmbH 2014). Die Einschätzung zur Validität des 6MWT in MPS Patienten kann demnach auf α -Mannosidose übertragen werden.

Der 3MSCT wird als etabliertes Instrument eingeschätzt, um die Ausdauer unter Enzyersatztherapien (ERT) zu erfassen (Borgwardt et al. 2013). Die Validität von zeitlich festgelegten Treppensteigen-Tests wurde unter anderem in Patientengruppen mit Einschränkungen des Bewegungsapparates für moderat valide befunden (Nightingale et al. 2014). Verschiedene Treppensteigen-Tests zeigten sich in Patientengruppen mit motorischen Einschränkungen, die der Symptomatik von α -Mannosidose-Patienten ähnlich sind (Zerebralparese, Osteoarthritis, Knie-Arthroplastik), als valide und zuverlässig sensibel für Veränderung (Zaino et al. 2004; Almeida et al. 2010; Bennell et al. 2011).

Aufgrund der Seltenheit der α -Mannosidose liegen keine formalen Validitäten des 6MWT oder des 3MSCT in einer α -Mannosidose-Population vor. Die Validität der Tests in Populationen mit der α -Mannosidose ähnlichen motorischen Einschränkungen und Gelenkbeschwerden, sowie in Populationen mit lysosomalen Speicherkrankheiten, rechtfertigt die Nutzung der Tests in einer α -Mannosidose-Population. Da die beschriebenen Patientenpopulationen in ihren

Symptomen mit α -Mannosidose vergleichbar sind, lässt die konsistente Validität und Reliabilität über sowohl gesunde als auch motorisch eingeschränkte Populationen den Schluss zu, dass der 6MWT und Treppensteigen-Tests wie der 3MSCT für eine α -Mannosidose-Population robuste Messinstrumente sind.

Operationalisierung

Der 6MWT wird von einem dafür ausgebildeten Physiotherapeuten in Übereinstimmung mit dem etablierten Standard der *American Thoracic Society* (American Thoracic Society 2002) durchgeführt. Der Test misst die Strecke, die ein Patient innerhalb von sechs Minuten auf einem harten, flachen Untergrund (hier: ein 50 m langer Krankenhausflur, vor- und zurückgehend) zurücklegt. Die Patienten sollen während des Tests bequeme Kleidung und Schuhe tragen, währenddessen ist das Benutzen von Gehhilfen gestattet. Ein Aufwärmen vor dem Test ist nicht vorgesehen und Patienten sollen innerhalb von zwei Stunden nicht intensiv Sport ausüben. Vor dem Beginn des Tests soll der Patient mindestens 10 Minuten in der Nähe der Startposition in Ruhe auf einem Stuhl sitzen. Der Durchführer des Tests misst das Ergebnis mithilfe einer Stoppuhr, die auf 6 Minuten gesetzt ist, und einem mechanischen Rundenzähler. Standardisierte Instruktionen und Ermutigungen sind im Statement der ATS beschrieben (American Thoracic Society 2002). Der Test wird zu jedem Erhebungszeitpunkt zweimal durchgeführt und das jeweils bessere der beiden Ergebnisse herangezogen (Chiesi 2016b). Dabei wird der Wiederholungstest zur gleichen Tageszeit durchgeführt, um Intra-Tages-Variabilität zu minimieren.

Der 3MSCT misst die Anzahl der Treppenstufen, die ein Patient innerhalb von drei Minuten ersteigen kann. Die erklommenen Treppenstufen werden durch die Zeit in Minuten geteilt. Wenn ein Patient das Ende der Treppe vor 3 Minuten erreicht, wird die Anzahl der Treppenstufen durch die tatsächlich benötigte Zeit dividiert. Wenn ein Patient den Test aufgrund von Erschöpfung oder ähnlichen Gründen vorzeitig abbricht, wird die Anzahl der bis dahin erklommenen Stufen durch drei Minuten geteilt. Der Test wird pro Patient ebenfalls jeweils zweimal durchgeführt und das jeweils bessere der beiden Ergebnisse herangezogen. Der 3MSCT wurde in Übereinstimmung mit den Vorgaben durchgeführt (Chiesi 2016b). Eine Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke und der Stufen/Minute für den 3MSCT gelten als spürbare Verbesserung für den Patienten.

Da α -Mannosidose sich durch eine große Variabilität in der Krankheitsschwere und einem patientenindividuellen Verlauf der Progression auszeichnet, ist bei kleinen Studienpopulationen die Aussagekraft kontinuierlicher Effektivvariablen begrenzt. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von α -Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind derzeit keine validierten Angaben zu den MCID des 3MSCT und 6MWT in α -Mannosidose-Patienten verfügbar. Es wurden deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens – basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der α -Mannosidose ähnelten, berücksichtigt, und unter Beratung von Experten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte patientenrelevanter Endpunkte in α -Mannosidose definiert. Für den 3MSCT wurde ein MCID von einer absoluten Steigerung um 7 Stufen/Minute definiert, basierend auf klinischer Plausibilität und in Referenz

zu weiteren lysosomalen Speicherkrankheiten (CADTH 2015; Chiesi 2017). Für den 6MWT wurde ein MCID mit einer absoluten Steigerung um mindestens 30 Meter definiert (Chiesi 2017). Dies basiert auf einer MCID für den 6MWT in der Pompe-Krankheit (Lachmann und Schoser 2013), die aufgrund ihres ähnlichen Krankheitsverlaufes bezüglich progressiver motorischer Einschränkung und respiratorischer Insuffizienz als Proxy für α -Mannosidose gelten kann. Eine Steigerung um 30 m reflektiert die Relevanz dieser Strecke in Alltagssituationen, wie beispielsweise den Weg zur Bushaltestelle (McDonald et al. 2013). Beide Schwellenwerte wurden im Bewertungsbericht der EMA akzeptiert und als klinisch relevant eingestuft (EMA 2018)(EMA 2018).

Die Endpunkte 3MSCT, 6MWT und FVC% wurden auf Veranlassung der EMA außerdem zur Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit aggregiert. 3MSCT und 6MWT gelten dabei als Schlüssel-Endpunkte der Bewegungsfähigkeit, während FVC% als kennzeichnend für muskuläre Anstrengung berücksichtigt wurde. Sobald das Response-kriterium eines Parameters (absolute Veränderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Veränderung ≥ 30 m für 6MWT, absolute Veränderung ≥ 10 % für FVC%) erreicht wird, gilt der Patient als Responder der Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit (EMA 2018).

Zusammenfassung

Die Endpunkte Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT und 3MSCT sind patientenrelevante Endpunkte, da Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit bei einer mit fortschreitender Behinderung assoziierten Erkrankung für die Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist. Eine unter Behandlung mit Velmanase alfa weniger progrediente Verschlechterung der Mobilität ist als vermiedene Verschlechterung der Morbidität anzusehen. Darüber hinaus können auch Verbesserung während der Therapie im Vergleich zu Therapiebeginn (Baseline) durch den behandelnden Arzt erfasst werden. Beide Tests sind in Patientenpopulation mit vergleichbaren Bewegungseinschränkungen oder vergleichbaren Stoffwechselkrankheiten validiert. Eine Steigerung der Anzahl an zurückgelegten Stufen gilt als Verbesserung für den Patienten. Das Erreichen einer absoluten Veränderung des 6MWT um ≥ 30 m und das Erreichen einer absoluten Veränderung des 3MSCT um ≥ 7 Stufen/ Minute wird als Response gewertet.

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels der Lungenfunktionsparameter Forcierter Vitalkapazität (FVC) und Einsekundenkapazität (FEV1)

Patientenrelevanz und Validierung

Die Lungenfunktion und damit auch die körperliche Leistungsfähigkeit von α -Mannosidose Patienten zeigt sich im Vergleich zur gesunden Population eingeschränkt. In einer Studie zum natürlichen Verlauf der α -Mannosidose wiesen Patienten < 18 Jahren durchschnittlich 71 % der Forcierten Vitalkapazität (FVC als Prozentsatz der vorhergesagten Normalwertes) einer gesunden Vergleichspopulation auf und etwa 80 % der expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1 als Prozentsatz der vorhergesagten Normalwertes) (Beck et al. 2013). Der Endpunkt FEV1 wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung für Elosulfase alfa in einer vergleichbaren Indikation berücksichtigt (G-BA 2018a). Im Bewertungsbericht der EMA wurden die

Endpunkte FVC und FEV1 als klinisch relevant akzeptiert (EMA 2018). Aufgrund der Seltenheit der α -Mannosidose ist eine Validierung von FVC und FEV1 in dieser Population nicht verfügbar.

Operationalisierung

Die FVC erfasst das Lungenvolumen zwischen maximaler Ein- und Ausatmung und wird als Prozentsatz des vorhergesagten Normalwertes angegeben. Als Referenzpopulation für FVC-Werte dient dabei eine für alle Altersgruppen abdeckende Population (Stanojevic et al. 2008). FEV1 in Liter erfasst das Volumen, das bei forcierter Ausatmung innerhalb einer Sekunde ausgeatmet wird. Alle Endpunkte der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels Lungenfunktionsparameter werden nach den Standards der *American Thoracic Society* (ATS) und der *European Respiratory Society* je dreimal erhoben und jeweils das Beste der drei Resultate für weitere Analysen verwendet (Beydon et al. 2006; Chiesi 2016b). Steigerungen der FVC%- und FEV1-Werte gelten als Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit für den Patienten.

Da α -Mannosidose sich durch eine große Variabilität in der Krankheitsschwere, in der Ausprägung der klinischen Symptomatik und durch einen patientenindividuellen Verlauf der Progression auszeichnet, ist bei kleinen Studienpopulationen die Aussagekraft kontinuierlicher Effektivvariablen begrenzt. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von α -Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind keine verlässlichen Angaben zu den MCID des FVC% und FEV1 in α -Mannosidose-Patienten verfügbar. Es wurden deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens – basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der α -Mannosidose ähnelten, berücksichtigt, und unter Beratung von Experten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte patientenrelevanter Endpunkte in α -Mannosidose definiert. Für FVC% wurde ein MCID von einer Steigerung um mindestens 10 % festgelegt (Chiesi 2017). Dies basiert auf Erkenntnissen, dass in Patienten mit systemischer Sklerose mindestens eine Änderung des FVC um 10 % nötig ist, um die Änderung der Lungenkapazität einer Änderung der Gesundheitszustands zuzuschreiben (Wells et al. 2008; EMA 2018). Der Schwellenwert wurde im Bewertungsbericht der EMA akzeptiert (EMA 2018). Für FEV1 wurde kein MCID und damit kein Responsekriterium abgeleitet, daher ist der Endpunkt nicht Teil des Multi-Domänen-Respondermodells.

Die Endpunkte 3MSCT, 6MWT und FVC% wurden auf Veranlassung der EMA außerdem zur Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit aggregiert. 3MSCT und 6MWT gelten dabei als Schlüssel-Endpunkte der Bewegungsfähigkeit, während FVC% als kennzeichnend für muskuläre Anstrengung berücksichtigt wurde. Sobald das Responsekriterium eines Parameters (absolute Änderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Änderung ≥ 30 m für 6MWT, absolute Veränderung ≥ 10 % für FVC%) erreicht wird, gilt der Patient als Responder der Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit (EMA 2018).

Zusammenfassung

Der Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels der Lungenfunktionsparameter FEV1 und FVC% wird als patientenrelevant eingestuft, da sich eine unter

Behandlung mit Velmanase alfa weniger progrediente Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit direkt auf die Morbidität der Patienten auswirkt und als vermiedene Verschlechterung der Morbidität anzusehen ist. Eine Steigerung der Werte von FEV1 und FVC% gilt als Verbesserung für die Patienten. Das Erreichen einer absoluten Veränderung des FVC% um $\geq 10\%$ wird als Response gewertet.

Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ und der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L

Patientenrelevanz

Eine Erkrankung an α -Mannosidose wird von einer progressiven Degeneration begleitet, die sich in ihrer Symptomatik direkt auf die Lebensqualität auswirkt. Mit α -Mannosidose assoziierte Schmerzen und körperliche Behinderungen können Auswirkungen auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens haben und führen somit zu einer Einschränkung der Lebensqualität. 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 (vgl. Modul 3.2, Abschnitt 3.2.1). Zur Operationalisierung der Lebensqualität wurden zwei *Patient Reported Outcomes* (PRO) eingesetzt; der *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) und der generische *European-Quality of Life Questionnaire-5 Dimension-5 Level* (EQ-5D-5L). Der CHAQ ist ein standardisiertes Maß für alltägliche Beeinträchtigung. Der Beeinträchtigungsindex misst dabei Einschränkungen, während die visuellen Analogskalen (VAS) Schmerz und allgemeines Wohlbefinden messen. Er ist ein häufig verwendetes Maß in Populationen mit Funktionsstörungen des Bewegungsapparates (Brunner et al. 2003) und findet deshalb auch Verwendung in Studien mit α -Mannosidose-Patienten. Der CHAQ wurde in der Nutzenbewertung des G-BA von Asfotase alfa als grundsätzlich patientenrelevant anerkannt (G-BA 2016a). Auch die Hypophosphatasie ist mit starken Mobilitätseinschränkungen verbunden. Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches Maß für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Schulenburg et al. 1998). Studien zu anderen lysosomalen Speicherkrankheiten verwenden ebenfalls den EQ-5D-5L zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hendriksz et al. 2014; Löhle et al. 2015). Im Bewertungsbericht der EMA wurde der Endpunkt als geeignetes Instrument zur Messung der Lebensqualität akzeptiert (EMA 2018).

Validierung

Aufgrund der Seltenheit der α -Mannosidose liegen keine formalen Validierungen des CHAQ oder des EQ-5D-5L in einer α -Mannosidose-Population vor. Die Validierung der Tests in Populationen mit ähnlichen motorischen Einschränkungen und Gelenkbeschwerden, sowie in Populationen mit lysosomalen Speicherkrankheiten und den gezeigten Effekten in α -Mannosidose-Patienten selbst, rechtfertigt jedoch die Nutzung der Tests in der hier zu betrachtenden Patientenpopulation. Der CHAQ zeigte in einer pädiatrischen Population (im Alter von 1–19 Jahren) mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) exzellente interne Reliabilität (Cronbach's $\alpha = 0,94$), Retest-Reliabilität (*Spearman's correlation coefficient* = 0,8, $p < 0,002$), sowie Konstruktvalidität mit Steinbrockers funktionellen Klassen (*Kendall's tau* = 0,77, $p < 0,0001$) (Singh et al. 1994). Die Sensitivität für Veränderungen wurde in mehreren Studien als gut

beschrieben (Klepper 2003). Die Validität und Reliabilität des EQ-5D-5L wurde in diversen Populationen bestätigt, unter anderem in einer Patientenpopulation mit Parkinson (Alvarado-Bolanos et al. 2015) und mit Osteoarthritis (Retest-Reliabilität: ICC = 0,87, konvergente Validität Mobilität-Dimension des EQ-5D-5L mit *Physical Component Summary-12*: *Spearman's correlation coefficient* = 0,65) (Conner-Spady et al. 2015). Die Übertragbarkeit des Tests auf α -Mannosidose-Patienten ist insofern angemessen, als sich JIA, Parkinson und Osteoarthritis ebenso wie α -Mannosidose durch progressive Einschränkungen in der Mobilität auszeichnen (Beck et al. 2013).

Operationalisierung

Der CHAQ ist eine Adaption des *Stanford Health Assessment Questionnaire* und wurde zur Messung funktionaler Fähigkeiten und Lebensqualität bei Kindern mit JIA entwickelt. Er besteht aus den drei Teilen Behinderung (Beeinträchtigungsindex), VAS Schmerz und VAS Allgemeines Wohlbefinden. Der Beeinträchtigungsindex berechnet sich als Mittelwert aus acht Domänen. Die acht Domänen sind Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Aktionsradius, Greifen und weitere Aktivitäten. Der Score für jede Frage (2–5 Items pro Domäne, Item-Scores über die Domäne gemittelt) wurde jeweils anhand folgender Skala erhoben: ohne Schwierigkeiten (0), mit einigen Schwierigkeiten (1), mit großen Schwierigkeiten (2), nicht machbar (3). Falls bei einer der Aktivitäten Hilfestellung benötigt wurde, war der höchstmögliche erreichbare Wert 2. Schmerz und Allgemeines Wohlbefinden wurde jeweils mit einer VAS gemessen. Die sich ergebenden Distanzen auf der Skala wurden jeweils auf einen Wertebereich zwischen 0 und 3 skaliert (Klepper 2003). Der CHAQ wurde von den berechtigten Vormündern der Patienten stellvertretend durchgeführt, was eine validierte Praxis ist (Singh et al. 1994; Chiesi 2016b). Eine Reduktion der CHAQ-Werte wird als Verbesserung für den Patienten gewertet.

Der EQ-5D-5L misst die fünf Domänen Beweglichkeit, Selbst-Fürsorge, übliche Aktivitäten, Schmerz/Beschwerden, Anspannung/Depression. Jede Dimension wurde auf einer 5-Punkte-Skala bewertet, die von „keinen Problemen“ (1) bis zu „extremen Problemen“ (5) reichte. Die Werte der einzelnen Domänen wurden im Index-Wert zusammengefasst, der von 0–1 reicht. Ein höherer Index-Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand. Der EQ-5D-5L schloss die VAS auf einer Skala von 0–100 mit ein, wobei 0 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht und 100 dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Der EQ-5D-5L wurde stellvertretend vom jeweiligen berechtigten Vormund des Patienten durchgeführt, was validierte Praxis ist (Singh et al. 1994; Chiesi 2016b). Eine Steigerung der EQ-5D-5L-Werte wird als Verbesserung für den Patienten gewertet.

Da α -Mannosidose sich durch eine große Variabilität in der Krankheitsschwere und patienten-individuellem Verlauf der Progression auszeichnet, ist bei kleinen Studienpopulationen die Aussagekraft kontinuierlicher Effektivvariablen begrenzt. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von α -Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind keine verlässlichen Angaben zum MCID des CHAQ in α -Mannosidose-Patienten verfügbar. Es wurden deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens – basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der

α -Mannosidose ähnelten, berücksichtigt, und unter Beratung von Experten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte patientenrelevanter Endpunkte in α -Mannosidose definiert. Der Schwellenwert für den CHAQ Beeinträchtigungsindex wurde auf eine absolute Veränderung von $\leq -0,13$ festgelegt und der Schwellenwert für VAS Schmerz auf eine absolute Veränderung von $\leq -0,246$ (Chiesi 2017). Sie basieren auf Erkenntnissen in Patienten mit juveniler Arthritis, die wie α -Mannosidose-Patienten ebenfalls unter Schmerz motorischen Einschränkungen und Gelenkbeschwerden leiden, und wurden beim CHAQ VAS Schmerz an den verwendeten Wertebereich 0–3 angepasst (absolute Veränderung von $\leq -0,246 \triangleq \leq -8,2\%$ bei einer VAS, die von 0–100 reicht) (Dempster et al. 2001; Dhanani et al. 2002). Beide Schwellenwerte wurden im Bewertungsbericht der EMA akzeptiert (EMA 2018).

Die Endpunkte CHAQ Beeinträchtigungsindex und CHAQ VAS Schmerz wurden auf Veranlassung der EMA außerdem zur „Domäne der Lebensqualität“ aggregiert. Sobald das Responsekriterium eines Parameters (absolute Veränderung $\leq -0,13$ für CHAQ Beeinträchtigungsindex, absolute Veränderung $\leq -0,246$ für CHAQ VAS Schmerz) erreicht wird, gilt der Patient als Responder für die Domäne der Lebensqualität (Chiesi 2017). Obwohl der EQ-5D-5L als valider Endpunkt für die Erfassung der Lebensqualität gesehen wird, war er nicht Teil des Multi-Domänen-Respondermodells, da der Endpunkt nicht für alle Patienten des klinischen Programms, sondern erst ab Studie rhLAMAN-05, erhoben wurde.

Zusammenfassung

Die Endpunkte Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex, CHAQ VAS Schmerz, CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden und Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EQ-5D-5L, werden als patientenrelevant eingestuft, da alltägliche Beeinträchtigung und Lebensqualität unmittelbar patientenrelevant sind. Beide Tests sind in Krankheitsbildern wie JIA, Parkinson und Osteoarthritis), die bezüglich motorischer Einschränkungen mit α -Mannosidose vergleichbar sind, validiert. Eine Reduktion der CHAQ-Werte gilt als Verbesserung für den Patienten. Das Erreichen einer absoluten Veränderung des CHAQ Beeinträchtigungsindex um $\leq -0,13$ und des CHAQ VAS Schmerz um $\leq -0,246$ wird als Response gewertet. Eine Steigerung des EQ-5D-5L wird als Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten gewertet.

Multi-Domänen-Respondermodell

Patientenrelevanz und Validierung

Nach Aufforderung durch die EMA wurde ein Multi-Domänen-Respondermodell erstellt, um die klinische Relevanz der beobachteten Studieneffekte beurteilen zu können. Diese Responderanalyse wurde in eine Multi-Domänen-Responderanalyse eingebettet, wie sie bei seltenen Erkrankungen mit sehr geringen Patientenzahlen in letzter Zeit immer mehr akzeptiert wird (Chiesi 2017). Hierzu werden mehrere klinische Endpunkte sinnvoll zu einer Domäne gruppiert, um eine Aussage über den Behandlungseffekt tätigen zu können. Ein Multi-Domänenansatz ist nach Einschätzung der EMA bei einer Krankheit, die sich durch hohe individuelle Heterogenität in der Ausprägung der klinischen Symptomatik und sehr geringe Patientenzahlen auszeichnet, der Auswertung der Einzelendpunkte vorzuziehen (EMA 2018).

Die drei Domänen sind zum einen die pharmakodynamische Domäne, die über eine Response in der Absenkung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels abgedeckt wird, zum anderen die Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit, die über eine Response in mindestens einem der Endpunkte 6MWT, 3MSCT und/oder FVC% abgedeckt wird und als letztes die Domäne der Lebensqualität, die über eine Response in mindestens einem der Endpunkte CHAQ Beeinträchtigungsindex und CHAQ VAS Schmerz erfasst wird.

Operationalisierung

Das Multi-Domänen-Respondermodell aggregiert Responder in den relevanten Einzeldomänen pharmakodynamische Domäne, Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit und Domäne der Lebensqualität. In diesem Modell wird eine Response erreicht, wenn ein Patient in ≥ 2 Einzeldomänen eine Response zeigt.

Die Kriterien für die Einzeldomänen sind in folgender Tabelle 4-I dargestellt:

Tabelle 4-I: Übersicht der einzelnen Domänen des Multi-Domänen-Respondermodells

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

Die Validierung der Responsekriterien der Einzelendpunkte und -domänen ist unter den jeweiligen Endpunkten aufgeführt. Eine Response in den Einzeldomänen wird erreicht, wenn in mindestens einem der zur Einzeldomäne zugehörigen Parameter eine Response erreicht wird.

Zusammenfassung

Das Multi-Domänen-Respondermodell kann den therapeutischen Zusatznutzen in einem so seltenen Krankheitsbild, wie der α -Mannosidose, adäquat widerspiegeln, da mehrere klinische Endpunkte sinnvoll zu einer Domäne gruppiert wurden, um eine Aussage über den Behandlungseffekt tätigen zu können. Eine Response wird erreicht, wenn in ≥ 2 relevanten Einzeldomänen eine Response gezeigt wird: Pharmakodynamische Domäne, Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit, Domäne der Lebensqualität.

Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2

Patientenrelevanz

Deutlich erkennbare Symptome der α -Mannosidose sind Fehlbildungen des Bewegungsapparates (u. a. Skoliose und Genu valgum) und Gelenkfehlbildungen. Im Detail manifestieren sich diese Fehlbildungen als Beeinträchtigung der motorischen Kapazitäten der Patienten, Ataxie sowie Gelenkbeschwerden (Malm und Nilssen 2008; Beck et al. 2013; Malm et al. 2014). Der Bruininks-Oseretsky Test der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten (BOT2) ist ein standardisiertes Maß für motorische Fähigkeiten von Kindern und jungen Erwachsenen (4–21 Jahre). Der BOT2 wurde als Instrument gewählt, da der Test die spezifischen körperlichen Beeinträchtigungen von α -Mannosidose Patienten in seinen Messungen berücksichtigt. Die Subskalen feinmotorische Genauigkeit und feinmotorische Verarbeitung, sowie Handgeschicklichkeit und Koordination der oberen Extremitäten bilden gesamtheitlich visuelle Motorordination ab, die sich in α -Mannosidose durch Strabismus, und Ataxie auszeichnet. Items zur Messung der bilateralen Koordination wie der “Finger zu Nase”-Test und synchrones Finger- und Fuß-Tippen prüfen auf Ataxie. Eine Messung der Koordination zwischen den Gliedmaßen ist in α -Mannosidose aufgrund der Akkumulation von Oligosacchariden im Corpus Callosum relevant. Dieser nimmt als inter-hemisphärische Verbindung für sensorische Signale eine wichtige Rolle bei der Koordination beider Körperseiten ein. Die Domäne visuelle Motorverarbeitung, die ebenfalls durch den BOT2 untersucht wird, hat Auswirkungen auf Aktivitäten des täglichen und beruflichen Lebens und akademische Leistungsfähigkeit, wie Lesen, Schreiben und Buchstabieren. Die Domäne „Schnelligkeit & Geschicklichkeit“ ist ebenfalls wichtig für die Ausführung von beruflichen oder Freizeitaktivitäten (Chiesi 2016a). Im Bewertungsbericht der EMA wurde der Endpunkt BOT2 als patientenrelevant akzeptiert (EMA 2018).

Der BOT2 wird weitläufig bei Kindern mit intellektuellen Einschränkungen oder Entwicklungs-Koordinationsstörungen eingesetzt (Chiesi 2016a). Dies unterstreicht den Einsatz des Tests bei α -Mannosidose Patienten, bei denen zusätzlich zu motorischen Einschränkungen auch Einschränkungen kognitiver Fähigkeiten Symptome sein können (Beck et al. 2013). Obgleich in den relevanten Studien zum Zusatznutzen auch erwachsene Patienten bis zu einem Alter von 35 Jahren eingeschlossen wurden, wurde aufgrund der mentalen Retardierung der Patienten als Folge der α -Mannosidose von einem jeweils äquivalenten Alter unter 21 Jahren ausgegangen (Chiesi 2016b). Der G-BA schätzt Verbesserungen bezüglich motorischer Fähigkeiten (gemessen mittels BOT2) in der Nutzenbewertung der Enzyersatztherapie Asfotase alfa zur Behandlung von Hypophosphatasie mit Mobilitäts-einschränkungen als patientenrelevant ein (G-BA 2016b).

Validierung

Die externe Validität, exzellente innere Konsistenz ($\alpha = 0,92$) und exzellente Retest-Reliabilität (ICC = 0,99) der deutschen Version des BOT2 wurden je in einer deutschen Population aus gesunden Kindern im Alter von 4–12 Jahren gezeigt (Wuang und Su 2009; Vincon et al. 2016). Aufgrund der Seltenheit der α -Mannosidose liegt keine formale Validierung des BOT2 in einer α -Mannosidose Population vor. Der G-BA bestätigt im Rahmen der Nutzenbewertung zu

Asfotase alfa (G-BA 2016a): „Die Reliabilität des BOT2 wurde an 47 Kindern untersucht und eine sehr hohe Übereinstimmung zwischen geschulten Testleitern für alle Untertests gezeigt ($r = 0,84\text{--}0,99$). Ergebnisse bezüglich Test-Retest-Reliabilität deuten darauf hin, dass für die Subskalen feinmotorische Steuerung, Handkoordination und Körperkoordination und ihre Subtests leichte Trainingseffekte auftreten ($r < 0,8$ bei 16 von 18 Korrelationen), während eine ausreichende Test-Retest-Reliabilität für die Subskala Kraft und Gewandtheit und ihre Subtests gezeigt wurde ($r > 0,8$). Untersuchungen wiesen eine hohe interne Konsistenz für den Gesamtscore nach ($r = 0,93$). Die interne Konsistenz der Einzelskalen variiert zwischen 0,60 bis 0,92. Eine gut konvergente Validität wurde durch den Vergleich mit ähnlichen bzw. Vorläufer-Instrumenten beschrieben (*Peabody Developmental Motor Scales*, zweite Edition [PDMS-2]: $r = 0,73$; *Test of Visual – Motor Skills – Revised* [TVMS-R]: $r = 0,74$; BOT: $r = 0,80$). Die Normwerte für 12 Altersklassen basieren auf einer Stichprobe von 1.520 Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 21 Jahren aus den USA.“

Operationalisierung

Der BOT2 setzt sich aus vier Subskalen mit jeweils 2 Untertests zusammen, die jeweils unabhängig voneinander durchgeführt werden können. Der Test wird als Punktwert je Subskala, sowie als Gesamtwert abgebildet:

1. Feinmotorische Steuerung (feinmotorische Genauigkeit und feinmotorische Verarbeitung), Wertebereich 0–81 Punkte
2. Handkoordination (Handgeschicklichkeit und Koordination der oberen Extremitäten (Ballfertigkeiten)), Wertebereich 0–84 Punkte
3. Körperkoordination (beidseitige Koordination und Gleichgewicht), Wertebereich 0–61 Punkte
4. Alternativ zur Subskala Kraft und Geschicklichkeit wurde in den für die Nutzenbewertung relevanten Studien aufgrund der motorischen Beeinträchtigungen der Studienpopulation die Subskala Schnelligkeit & Geschicklichkeit erhoben, Wertebereich 0–52 Punkte
5. Gesamtwert, Wertebereich 0–278 Punkte

Der BOT2 wurde von einem trainierten Physiotherapeuten und einem Beschäftigungstherapeuten durchgeführt (Chiesi 2016b). Steigerungen der BOT2-Werte gelten als Verbesserung für den Patienten. Eine Responderanalyse zum BOT2 wurde nicht durchgeführt, da aufgrund fehlender Sensitivität des BOT2-Tests kein MCID bestimmt werden konnte (Chiesi 2017).

Zusammenfassung

Der Endpunkt Veränderung der grob –und feinmotorische Fähigkeiten mittels BOT2 ist patientenrelevant, da diese bei der Verrichtung von alltäglichen Aufgaben für die Patienten von unmittelbarer Bedeutung sind. Eine unter Behandlung mit Velmanase alfa weniger progrediente Verschlechterung der grob –und feinmotorische Fähigkeiten wirkt sich direkt auf die Morbidität der Patienten aus und ist als vermiedene Verschlechterung der Morbidität anzusehen. Darüber hinaus können auch Verbesserung während der Therapie im Vergleich zu Therapiebeginn

(Baseline) durch den behandelnden Arzt erfasst werden. BOT2 ist in mit α -Mannosidose vergleichbaren Populationen validiert. Er setzt sich in den vorliegenden Studien aus den Domänen feinmotorische Steuerung, Handkoordination, Körperkoordination und Schnelligkeit & Geschicklichkeit zusammen. Steigerungen der BOT2-Werte gelten als Verbesserung für den Patienten. Im Bewertungsbericht der EMA wurde der Endpunkt BOT2 als patientenrelevant akzeptiert (EMA 2018).

Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R

Patientenrelevanz und Validierung

Ein weiteres Symptom der α -Mannosidose ist eine intellektuelle Einschränkung bzw. mentale Retardierung der Patienten bei fortschreitendem Krankheitsverlauf (Malm und Nilssen 2008; Beck et al. 2013; Malm et al. 2014). Malm et al. (2014) berichten in einer Studienpopulation aus 125 α -Mannosidose-Patienten von einem Anteil von 93 % mit kognitiver Einschränkung. Die Leiter Internationale Leistungs-Skala – überarbeitet (Leiter R) ist ein standardisiertes Maß für kognitive Funktion bei Kindern und jungen Erwachsenen (2–21 Jahre) (Tsatsanis et al. 2003). Der Leiter R wird weitläufig bei Kindern mit intellektuellen Einschränkungen eingesetzt (Arvio et al. 1993). Durch seinen non-verbalen Aufbau ist der Test entsprechend angemessen für Kinder und junge Erwachsene geeignet, die kognitiv oder im Hörvermögen eingeschränkt sind; dies unterstreicht den Einsatz des Tests bei α -Mannosidose Patienten, bei denen sowohl mentale Retardierung als auch eingeschränktes Hörvermögen verbreitete Symptome sind (Beck et al. 2013). Dabei ist das Ergebnis des Leiter R unabhängig von Bewegungsfähigkeit und Bearbeitungsgeschwindigkeit. Obwohl in den vorliegenden Studien zum Zusatznutzen auch erwachsene Patienten bis zu einem Alter von 35 Jahren bei Baseline eingeschlossen wurden, wurde aufgrund der mentalen Retardierung der Patienten als Folge der α -Mannosidose von einem jeweils entsprechend äquivalenten Alter unter 21 Jahren ausgegangen (Chiesi 2016b). In einer Population von zehn α -Mannosidose-Patienten im Alter von 7 bis 17 Jahren, mit einem Altersdurchschnitt von 12,6 Jahren wurde gezeigt, dass das äquivalente Alter im Leiter R im Durchschnitt bei 5,63 Jahren und damit deutlich unter dem Altersdurchschnitt der Patientengruppe lag (Borgwardt et al. 2013).

Aufgrund der Seltenheit der α -Mannosidose liegt keine formale Validierung des Leiter R in einer α -Mannosidose-Population vor. Die diagnostische Validität des Leiter R wurde jedoch in einer Population mit autistischen Kindern (4–16 Jahre) gezeigt (Tsatsanis et al. 2003).

Operationalisierung

Der Leiter R evaluiert die vier Domänen Visualisierung und logisches Denken, sowie Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Anhand von „Wachstums“-Scores werden kleine, aber wichtige, Verbesserung bei Kindern mit signifikanten kognitiven Einschränkung dargestellt (Chiesi 2016b). Das Ergebnis des Leiter R kann als sogenanntes äquivalentes Alter bezüglich Visualisierung und Schlussfolgerung und äquivalentes Alter bezüglich Aufmerksamkeit und Gedächtnis angezeigt werden, dass die gemessenen kognitiven Eigenschaften in Relation zu standardmäßigen kognitiven Eigenschaften in einem Altersjahr setzt. Steigerungen der Leiter

R-Werte gelten als Verbesserung für den Patienten. Für diesen Endpunkt wurde keine Responderanalyse durchgeführt.

Zusammenfassung

Der Endpunkt Veränderungen der kognitiven Eigenschaften, operationalisiert durch den Leiter R, wird als patientenrelevant eingestuft, da sich eine unter Behandlung mit Velmanase alfa weniger progrediente Verschlechterung der Intelligenz direkt auf die Morbidität der Patienten auswirkt und ist als vermiedene Verschlechterung der Morbidität anzusehen. Leiter R wird als äquivalentes Alter bezüglich Visualisierung und Schlussfolgerung und äquivalentes Alter bezüglich Aufmerksamkeit und Gedächtnis ausgewertet. Eine Steigerung des äquivalenten Alters gilt als eine Verbesserung für den Patienten.

Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie

Patientenrelevanz und Validierung

Eine Einschränkung der Hörleistung wurde bei den meisten berichteten Patienten mit α -Mannosidose festgestellt, die in ihrer Ausprägung von mild bis schwer variieren kann (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 die Hörschädigung sogar eine imperative 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 Hörnervenfasern und Ganglienzellen sein (Borgwardt et al. 2014). Die Reintonaudiometrie wird als Goldstandard bei der Messung von Hörvermögen und -verlust eingesetzt (Sindhusake et al. 2001) und stellt insofern ein valides Messinstrument dar. Der G-BA bewertet im Rahmen des Beratungsgespräches die Reintonaudiometrie zur Bestimmung des Hörvermögens bei α -Mannosidose Patienten als relevant und geeignet (G-BA 2017). Im Bewertungsbericht der EMA wurde der Endpunkt als klinisch relevant akzeptiert (EMA 2018).

Operationalisierung

Die Reintonaudiometrie wurde bei allen Studienteilnehmern zur Messung des Hörvermögens durchgeführt. Die Messung wurde ohne Hörgeräte und mithilfe von Audiometer-Kopfhörern in einem schalldichten Raum durchgeführt. Der durchführende Prüfarzt applizierte mittels eines Audiometers Signale, die in ihrer Intensität (dB) und Frequenz (Hz) variierten, und stellte so schrittweise den letzten vom Patienten hörbaren dB-Wert fest, der den hörbaren Grenzwert darstellt. Der Endpunkt wird als Dezibel-Hörverlust (*decibel hearing loss*, dBHL) dargestellt. Die Untersuchung wurde sowohl über Luftleitung in beiden Ohren als auch über Knochenleitung im besseren der beiden Ohren durchgeführt und folgte bei der Durchführung etablierten Richtlinien (British Society of Audiology 2015; Chiesi 2016b). Eine Reduktion des dBHL-Wertes gilt als Verbesserung für den Patienten. Für diesen Endpunkt wurde keine Responderanalyse durchgeführt.

Zusammenfassung

Der Endpunkt Veränderung der Hörleistung, operationalisiert durch die Reintonaudiometrie, wird als patientenrelevant eingestuft, da das Hörvermögen unmittelbar relevant für das alltägliche Leben ist. Eine unter Behandlung mit Velmanase alfa weniger progrediente Verschlechterung des Hörvermögens wirkt sich direkt auf die Morbidität des Patienten aus und ist als vermiedene Verschlechterung der Morbidität anzusehen. Mittels Messungen der Knochenleitung des besseren Ohrs und Luftleitung des rechten/ linken Ohrs wird der Dezibel-Hörverlust bestimmt. Reintonaudiometrie, die in schalldichten Räumen durchgeführt wird, gilt als Goldstandard bei der Messung der Hörleistung. Eine Reduktion des Dezibel-Hörverlust-Wertes gilt als Verbesserung für die Patienten.

Sicherheit und Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Sicherheitsprofils bzw. zur Nutzen-Schaden-Abwägung medizinischer Interventionen und sind somit unmittelbar patientenrelevant. Sie bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit des Arzneimittels ab und sie geben Aufschluss über die Nebenwirkungen des Arzneimittels. Hierzu zählen unerwünschte Ereignisse (UE), schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie der Abbruch der Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse (IQWiG 2017).

Operationalisierung

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie wird in Form von UE operationalisiert, unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Studie auftreten. Der Prüfarzt dokumentiert alle UE im *case report form* (CRF) und inkludiert folgende Informationen: Diagnose, Tag und Zeit des Beginns (nur wenn am Tag der Dosierungsgabe), ursächliche Verbindung zur Studienmedikation, Folgen und Schweregrad. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zur Rate an tödlichen UE, Gesamtrate UE, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und zur Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE. Zusätzlich werden UE deskriptiv nach Systemorganklasse (SOC) und *preferred terms* (PT) dargestellt. Ein UE ist definiert als jegliches unerwartete Auftreten einer medizinischen Wirkung in einem Patienten einer klinischen Studie, der die Studienmedikation erhalten hat. Das UE muss nicht zwingend mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Eingeschlossen sind jegliche unerwünschten Anzeichen (einschließlich ungewöhnlicher Laborwerte), Symptome oder Krankheiten, die temporär mit der Behandlung in Verbindung stehen, unabhängig davon, ob ein tatsächlicher Zusammenhang besteht. UE ist als schwerwiegend definiert, wenn es tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder die Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler darstellt. Studien-/Therapieabbrüche wegen UE waren definiert als Ereignisse, in denen der Patient an einem untragbaren unerwünschten Ereignis litt und der Patient eine infusionsbedingte Reaktion zeigte, aufgrund derer der Prüfarzt den Patienten aus der Studie ausschloss bzw. die Weiterbehandlung

mit der Studienmedikation beendete. Die Beschreibung der UE nach Systemorganklasse und *preferred terms* (PT) fand auf Basis der Terminologie des MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, v.16.0) statt.

Die Erfassung der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) vorgenommen.

Validierung

Die Erfassung der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß MedDRA vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Version 4) des *National Cancer Institute* klassifiziert.

Zusammenfassung

Der Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit, der über die Raten an UE abgebildet wird, ist unmittelbar patientenrelevant und in den in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien adäquat erhoben.

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

rhLAMAN-05

Die Analyse der kontinuierlichen Endpunkte basiert auf der relativen Veränderung von Baseline zu Woche 52. Die Daten werden log-transformiert und anschließend mittels eines Kovarianzanalysemodells (ANCOVA), das Behandlungsarm als fixen Faktor, sowie korrespondierende Baseline-Charakteristika und Alter als kontinuierliche Kovariaten einschließt, analysiert. Anhand dieses Modells werden adjustierte Mittelwerte je Behandlungsgruppe, sowie zum Vergleich der Behandlungsarme die adjustierte Mittelwertdifferenz inklusive der jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalle bzw. Standardabweichungen berechnet. Die Auswertung der dichotomen Endpunkte erfolgt mittels *Fisher's Exact Test* und Ergebnisse werden als Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) dargestellt.

Für die post-hoc durchgeführten Responderanalysen wird der Anteil der Responder mit dem Anteil der Nicht-Responder nach Woche 52 mithilfe des *Fisher's Exact Test* verglichen. Hierbei werden fehlende Werte als Nicht-Responder imputiert, um mit dem Vorgehen der Einreichung bei der EMA konsistent zu sein.

Das Signifikanzniveau liegt bei der Analyse der Serum-Oligosaccharid-Spiegel bei $\alpha = 0,025$, bei allen anderen Endpunkten bei $\alpha = 0,05$. Alle Analysen zu Wirksamkeitsendpunkten basieren auf dem *Full Analysis Set* (FAS). Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem Sicherheitsanalyse-Set.

rhLAMAN-10

Die Analyse der kontinuierlichen Endpunkte basiert auf der relativen Veränderung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung. Die absoluten und relativen Änderungen werden mittels des gepaarten t-Tests analysiert und mit korrespondierendem 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Das Signifikanzniveau liegt bei der Analyse der Serum-Oligosaccharid-Spiegel bei $\alpha = 0,025$, bei allen anderen Endpunkten bei $\alpha = 0,05$. Dichotome Endpunkte werden deskriptiv dargestellt. Alle Analysen und Darstellungen zu Wirksamkeitsendpunkten basieren auf dem *Full Analysis Set* (FAS). Darstellungen zur Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem Sicherheitsanalyse-Set.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet vorliegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für kontinuierliche Endpunkte wird eine Sensitivitätsanalyse anhand eines Kovarianzanalysemodells (ANCOVA) basierend auf den absoluten Veränderungen von Baseline zu Woche 52 durchgeführt. Das Modell schließt den Behandlungsarm als fixen Faktor, sowie korrespondierende Baseline-Charakteristika und Alter als kontinuierliche Kovariate ein. Anhand dieses Modells werden angepasste Mittelwerte je Behandlungsgruppe, sowie zum Vergleich der Behandlungsarme die angepasste Mittelwertdifferenz inklusive der jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalle bzw. Standardabweichungen und p-Werte berechnet.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In dem vorliegenden Dossier werden keine Subgruppenanalysen post-hoc durchgeführt. Zum einen waren nach Angaben des statistischen Analyseplans keine a priori Subgruppenanalysen in der Studie rhLAMAN-05 definiert. Zum anderen ist die Auswertung der geforderten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium und Zentrums- bzw. Ländereffekte sowohl methodisch als inhaltlich nicht sinnvoll:

- Nach dem aktuellsten Stand der wissenschaftlichen und medizinischen Erkenntnis gibt es keinen Hinweis, dass der Wirkmechanismus von Velmanase alfa geschlechtsspezifisch ist.

- α -Mannosidose betrifft alle Altersgruppen mit stark variierenden Symptomen und Progressionsraten (Riise Stensland et al. 2012). Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt 19 Jahre. Entsprechend der Alterseinteilung gemäß des Leitfadens *International Council for Harmonisation* (ICH) E11 zur Durchführung von pädiatrischen Studien sind die Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen zu gering, um Aussagen bezüglich der klinischen Relevanz bzw. des Zusatznutzens herzuleiten (2–11 Jahre: 4 Patienten Velmanase alfa vs. 2 Patienten Placebo, 12–18 Jahre: 3 Patienten Velmanase alfa vs. 3 Patienten Placebo).
- Die Patienten weisen aufgrund ihres unterschiedlichen Alters und ihrer individuellen Krankheitsausprägung ein sehr heterogenes Krankheitsbild auf. Aus medizinischer Sicht gibt es kein alleiniges Merkmal, das eine sinnvolle Einteilung nach verschiedenen Schweregraden ermöglicht. α -Mannosidose kann in allen Bevölkerungsgruppen auftreten. Es existiert keine ethnische Spezifität (Riise Stensland et al. 2012). Zudem ist eine Auswertung nach Zentrums- bzw. Ländereffekten, insbesondere im Zusammenhang mit dem deutschen Versorgungskontext, aufgrund der kleinen Fallzahlen in den einzelnen Studienarmen nicht möglich (Deutschland: 6 Patienten Velmanase alfa vs. 1 Patient Placebo).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹² B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
rhLAMAN-05	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	i.v. Infusion von CHF-LMZYMAA1 1 mg/kg Körpergewicht wöchentlich, oder i.v. Infusion von Placebo 1 mg/kg Körpergewicht wöchentlich

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus hat den Stand 25.04.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-A.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

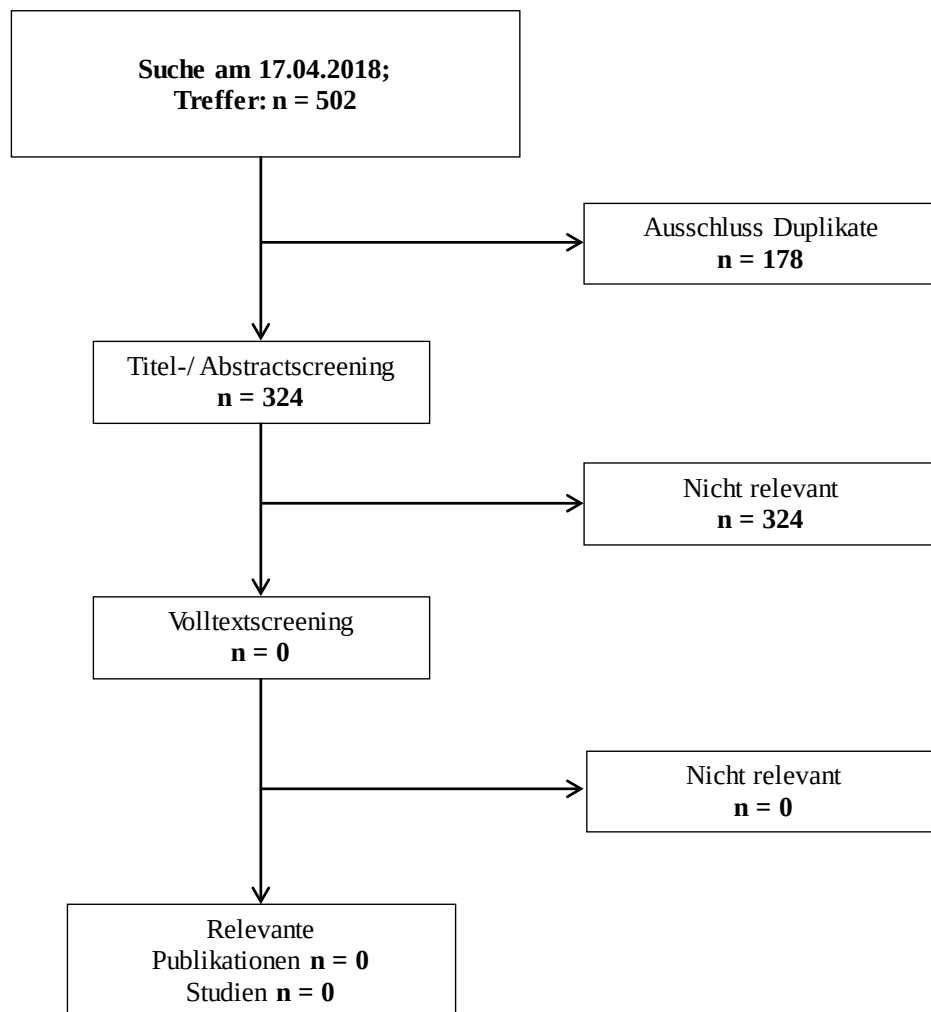


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 17.04.2018 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in den Cochrane Datenbanken (Cochrane Register of Controlled Trials und

Cochrane Database of Systematic Reviews). Recherchiert wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Velmanase alfa zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose beschreiben bzw. auf diese verweisen. Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Die Recherche ergab insgesamt 502 Treffer, von denen $n = 178$ Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich $n = 324$ Titel und Abstracts auf ihre Relevanz anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.1). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden $n = 324$ Publikationen als nicht relevant eingestuft. Unter den Treffern der systematischen bibliographischen Literaturrecherche ist keine relevante Publikation oder RCT für die Bewertung von Velmanase alfa identifiziert worden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
rhLAMAN-05	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.Gov 2017a) WHO ICTRP (ICTRP 2015b) EU Clinical Trial Register (EU-Clinical Trials Register 0000b) PharmNet.Bund (Pharmnet.Bund 0000b)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen ist der 18.04.2018 für PharmNet.Bund (Durchführung der Registerrecherche) und der 02.05.2018 für clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP (Durchführung der Registerrecherche). Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt 29 Treffer. Die eingeschlossene Zulassungsstudie rhLAMAN-05 wurde in insgesamt vier Registereinträgen identifiziert, die in Tabelle 4-3 genannt sind. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben und enthalten somit 25 Registereinträge.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebo-kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
rhLA-MAN-05	ja	ja	nein	ja (Chiesi 2016b)	ja (EU-Clinical Trials Register 0000b; Pharmnet.Bund 0000b; ICTRP 2015b; Clinicaltrials.Gov 2017a)	ja (Borgwardt et al. 2018; Harmatz et al. 2018) ^d
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Die Publikation von Harmatz et al. 2018 erschien nach der Durchführung der systematischen Literaturrecherche am 17.04.2018 und wurde daher in der Recherche nicht erfasst.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
rhLAMAN-05	RCT, doppelblind, parallel	α -Mannosidose dia- gnostiziert anhand α -Mannosidase < 10 % der normalen Aktivität in Blut- Leukozyten Alter zwischen 5 und 35 Jahren	Velmanase alfa (n = 15) Placebo (n = 10)	Behandlung: 52 Wochen	Europa (Belgien, Dänemark, Deut- schland, Frankreich, Schweden, Spanien) 9/2012–05/2014	Primäre Endpunkte: Veränderung Serum- Oligosaccharid- Spiegel, Veränderung körperliche Leistungsfähigkeit mittels 3MST Patientenrelevante sekundäre Endpunk- te: Veränderung körperliche Leis- tungsfähigkeit mittels 6MWT und mittels der Lungenfunktions- parameter FVC% und FEV1, Verände- rung grob- und fein- motorischer Fähig- keiten mittels BOT2, Veränderung kogniti- ver Eigenschaften mittels Leiter R, Ver- änderung Hörleistung mittels Reintonaudio- metrie, Veränderung alltägliche Beein- trächtigung mittels CHAQ (Beeinträchti- gungsindex, VAS Schmerz; VAS

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Allgemeines Wohlbefinden), Veränderung Lebensqualität mittels EQ-5D-5L (Index, VAS); Sicherheit und Verträglichkeit mittels Unerwünschter Ereignisse
3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BOT2: Bruininks-Oseretsky Test der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten; CHAQ: Children Health Assessment Questionnaire; EQ-5D-5L: European-Quality of Life Questionnaire-5 Dimension-5 Level; FVC%: Forcierte Vitalkapazität, Prozentsatz des vorhergesagten Normalwertes; FEV1: Einsekundenkapazität; Leiter R: Leiter Internationale Leistungs-Skala – überarbeitet; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Chiesi 2016b						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Velmanase alfa	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
rhLAMAN-05	Velmanase alfa, 1 mg/kg Körpergewicht, i.v., 1x wöchentlich	Placebo 1 mg/kg Körpergewicht, i.v., 1x wöchentlich	In beiden Armen wurde eine begleitende Behandlung der Symptomatik der α -Mannosidose regelmäßig eingesetzt.
Quelle: Chiesi 2016b			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05	Full Analysis Set
Anzahl, N	
Velmanase alfa	15
Placebo	10
Alter, Jahre, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	18,5 (9,0)
Placebo	19,7 (8,9)
Geschlecht, Anteil weiblich (%)	
Velmanase alfa	6 (40,0)
Placebo	5 (50,0)
Körpergröße, Meter, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	1,51 (0,19)
Placebo	1,61 (0,14)
Gewicht, kg, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	60,2 (21,5)
Placebo	64,2 (12,2)
BMI, kg/m², Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	25,1 (4,9)
Placebo	24,7 (2,7)
Ethnie, Anteil weiß (%)	
Velmanase alfa	15 (100,0)
Placebo	10 (100,0)
Serum-Oligosaccharid-Spiegel (µmol/L), Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	6,8 (1,2)

rhLAMAN-05	Full Analysis Set
Placebo	6,6 (1,9)
3MSCT, Stufen/Minute, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	52,9 (11,2)
Placebo	55,5 (16,0)
6MWT, Meter, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	459,6 (72,3)
Placebo	465,7 (140,5)
FVC%, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	81,7 (20,7)
Placebo	90,4 (10,4)
FEV1 (l), Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	2,3 (1,0)
Placebo	2,9 (0,9)
BOT2 Gesamtwert, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	94,9 (41,7)
Placebo	109,2 (51,8)
BOT2 Körperkoordination, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	13,9 (7,9)
Placebo	17,2 (10,3)
BOT2 Handkoordination, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	24,9 (14,2)
Placebo	28,1 (16,4)
BOT2 Feinmotorische Steuerung, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	48,9 (22,6)
Placebo	53,1 (22,9)
BOT2 Schnelligkeit & Geschicklichkeit, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	7,2 (4,5)
Placebo	10,8 (8,3)
Leiter R – äquivalentes Alter Visualisierung und logisches Denken, Jahre, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	5,7 (1,7)
Placebo	6,1 (1,6)
Leiter R – äquivalentes Alter Aufmerksamkeit und Gedächtnis, Jahre, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	6,3 (2,6)
Placebo	6,6 (1,8)
Knochenleitung des besseren Ohrs, dBHL, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	54,5 (11,3)

rhLAMAN-05	Full Analysis Set
Placebo	51,8 (11,0)
Luftleitung des linken Ohrs, dBHL, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	64,8 (16,1)
Placebo	60,0 (18,5)
Luftleitung des rechten Ohrs, dBHL, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	65,3 (16,4)
Placebo	60,8 (16,6)
CHAQ Beeinträchtigungsindex, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	1,4 (0,8)
Placebo	1,6 (0,6)
CHAQ VAS Schmerz, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	0,8 (0,9)
Placebo	0,4 (0,6)
CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	1,0 (0,8)
Placebo	1,0 (0,8)
EQ-5D-5L Index, Punkte, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	66,1 (20,7)
Placebo	64,0 (12,9)
EQ-5D-5L VAS, Mittelwert (SD)	
Velmanase alfa	0,6 (0,2)
Placebo	0,6 (0,2)
BMI: Body Mass Index; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten zweite Edition; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; dBHL: Dezibel Hörverlust; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensionen-5 Level-Fragebogen; FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; kg: Kilogramm; l: Liter; Leiter R: Leiter Internationale Leistungs-Skala – überarbeitet; m: Meter; n: Anzahl n: Anzahl an Patienten; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala, Quelle: Chiesi 2016b	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

rhLAMAN-05

Die Studie rhLAMAN-05 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III-Studie. In parallelen Gruppen wird die Wirksamkeit und

Sicherheit von Velmanase alfa im Vergleich zu Placebo bei α -Mannosidose-Patienten untersucht.

Zu Beginn der Studie werden die eingeschlossenen Patienten ($n = 25$) mittels alterstratifizierter (< 18 Jahre/ ≥ 18 Jahre) Blockrandomisierung im Verhältnis 3:2 den Behandlungsgruppen Velmanase alfa ($n = 15$) und Placebo ($n = 10$) zugeteilt. Die Patienten im aktiven Behandlungsarm erhalten für 12 Monate einmal wöchentlich eine intravenöse Infusion mit 1 mg/kg Velmanase alfa, während die Patienten im Kontrollarm demselben zeitlichen Schema folgend eine intravenöse Infusion mit 1 mg/kg Placebo erhalten (minimal 49 Infusionen, maximal 55 Infusionen pro Patient). Evaluierungsvisiten über je 1–5 Tage finden zu Baseline, nach 26 Wochen (Visite 26 = *Midterm Evaluation*) und nach 52 Wochen (Visite 52a = *Final evaluation*) statt. Zu den Visiten werden Daten bezüglich der relevanten Endpunkte erhoben (Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel, Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT, 6MWT und mittels der Lungenfunktionsparameter FVC% und FEV1, Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2, Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R, Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie (Knochen- und Luftleitung) und Veränderungen der alltäglichen Beeinträchtigung und Lebensqualität, sowie weitere Parameter, u. a. zu Biomarkern (Oligosaccharide der Zerebrospinalflüssigkeit, Tau-Protein, Neurofilamente, saures Gliafaserprotein)). Eine Visite zu Studienende wird in Woche 56 durchgeführt (Visite 56). Sicherheitsparameter werden bei jeder Visite überprüft. Antikörperentwicklung gegen Velmanase alfa (Immunglobulin G anti-Velmanase alfa Antikörper) wird zu Baseline geprüft und danach alle 4 Wochen nach Verabreichung der ersten Dosis.

Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholter intravenöser Behandlung mit Velmanase alfa im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit α -Mannosidose im Alter von 5 bis 35 Jahre zu evaluieren. Das primäre Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit von Velmanase alfa im Vergleich zu Placebo auf Basis von Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT und Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen zu zeigen. Sekundäres priorisiertes Ziel ist, einen positiven Trend von Velmanase alfa im Vergleich zu Placebo auf Basis der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT und mittels des Lungenfunktionsparameters FVC% (Prozentsatz des vorhergesagten Normalwertes) über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen zu zeigen. Des Weiteren sollte der Effekt von Velmanase alfa auf weitere sekundäre Parameter untersucht, sowie Sicherheit, Verträglichkeit und pharmakokinetische Verhaltensweise evaluiert werden. Studienbegleitende Therapien und Interventionen zur patientenindividuellen symptomatischen Behandlung wurden im Sinne einer BSC regelhaft eingesetzt.

Die Analyse der Endpunkte wird sowohl basierend auf der relativen als auch absoluten Veränderung von Baseline zu Woche 52 durchgeführt. Kontinuierliche Daten werden log-transformiert und mithilfe eines Kovarianzmodells (ANCOVA) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms (Velmanase alfa oder Placebo) als festen Faktor sowie entsprechender Baselinewerte und Alter als kontinuierliche Kovariaten analysiert. Durch das Modell werden adjustierte

Mittelwerte jeder Behandlungsgruppe, die adjustierte mittlere Differenz zwischen den Behandlungsarmen und 95 %-Konfidenzintervall geschätzt. Fehlende Werte werden mithilfe multipler Imputation ergänzt. Im Studienbericht werden CHAQ (Beeinträchtigungsindex, VAS Schmerz und VAS Allgemeines Wohlbefinden) und EQ-5D-5L (Index und VAS) nur deskriptiv beschrieben, post-hoc werden auch für diese Endpunkte Effektschätzer berechnet. Die Darstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit UE erfolgt zur Gesamtrate UE, zu schwerwiegenden UE (SUE), zu tödlichen UE und zur Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE. Zusätzlich werden die UE entsprechend der Systemorganklasse (SOC) und den zugehörigen *preferred terms* (PT) des MedDRA-Wörterbuch (Medical Dictionary for Regulatory Activities, v.16.0) deskriptiv dargestellt. Dichotome Variablen für die Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie die Response werden post-hoc mittels *Fisher's Exact Test* ausgewertet. Die Effektschätzer Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) werden jeweils mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Dabei wird für die Verträglichkeitsanalyse keine Imputation fehlender Werte durchgeführt. Für die Responderanalyse werden fehlende Werte konservativ als *Non-Responder* imputiert.

Alle Wirksamkeitsvariablen werden im *Full Analysis Set* (FAS) analysiert, das alle Patienten einschließt, die randomisiert wurden und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, sowie bei denen mindestens eine Effektivitätsvariable nach Baseline gemessen wurde. Statistische Analysen finden auf Basis des geplanten Randomisierungsarms statt, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich vergeben wurde. Damit wird das ITT-Prinzip eingehalten.

Die Sicherheitsvariablen werden im Sicherheitsanalyse-Set analysiert, das alle randomisierten Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Da in der Studie rhLAMAN-05 keine Protokollabweichungen vorkamen, wird auch hier das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Studienpopulation

In die Studie rhLAMAN-05 werden Patienten eingeschlossen, die eine bestätigte α -Mannosidose Erkrankung aufweisen (α -Mannosidase-Aktivität $< 10\%$ des Normalwerts), die zum Zeitpunkt des Screenings zwischen 5 und 35 Jahre alt sind, keine Anomalien im Echokardiogramm aufweisen und physisch wie mental in der Lage sind, an der Studiendurchführung mitzuwirken. Ausschlusskriterien sind u. a. fehlende unterschriebene Einverständniserklärung, Vorliegen bestimmter Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Studienteilnahme nicht möglich erscheinen lassen, und ein Immunglobulin-E-Spiegel > 800 IU/ml. Das Anwendungsgebiet von Velmanase alfa basiert auf den zwei zulassungsbegründenden Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10, die nur Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Erkrankung einschlossen. Daher entspricht die Studienpopulation der hier betrachtenden Zielpopulation und deckt das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung adäquat ab (EU-Kommission 2018a).

Aufgrund der stratifizierten Randomisierung nach Alter sind die demographischen Werte der Studienpopulation zwischen den Behandlungsarmen überwiegend homogen. Das mittlere Alter im Velmanase alfa-Arm liegt bei 18,5 Jahren und im Kontrollarm bei 19,7 Jahren. Die Patienten in beiden Behandlungsarmen sind ethnisch weiß und im Velmanase alfa-Arm zu 40 % und im Kontrollarm zu 50 % weiblich. Die mittlere Größe liegt im Velmanase alfa-Arm bei 1,51 m und im Kontrollarm bei 1,61 m. Das mittlere Gewicht und der BMI liegen im Velmanase alfa-Arm bei 60,2 kg und 25,1 kg/m² und im Kontrollarm bei 64,2 kg und 24,7 kg/m².

Baselinewerte sind zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Erkrankung und der kleinen Studienpopulation. Zu Baseline liegt der Serum-Oligosaccharid-Spiegel im Mittel bei 6,8 µmol/l im Velmanase alfa-Arm und bei 6,6 µmol/l in der Kontrollgruppe. Bezüglich körperlicher Leistungsfähigkeit liegen die Mittelwerte des 3MSCT und des 6MWT bei Baseline bei 52,9 Stufen/Minute und 459,6 m im Velmanase alfa-Arm und bei 55,5 Stufen/Minute und 465,7 m in der Kontrollgruppe. Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels Lungenfunktionsparameter belaufen sich im Mittel auf 81,7 % des vorhergesagten Normalwertes der FVC und eine FEV1 von 2,3 l im Velmanase alfa-Arm und auf 90,4 % des vorhergesagten Normalwertes der FVC und eine FEV1 von 2,9 l im Kontrollarm. Im Velmanase alfa-Arm liegen grob- und feinmotorische Fähigkeiten bei Baseline mittels BOT2 im Mittel bei einem Gesamtwert von 94,9, einem Körperkoordinations-Wert von 13,9, einem Handkoordinations-Wert von 24,9, einem Wert für feinmotorische Steuerung von 48,9 und einem Wert für Schnelligkeit & Geschicklichkeit von 7,2. Im Vergleich liegen grob- und feinmotorische Fähigkeiten im Kontrollarm im Mittel bei einem Gesamtwert von 109,2, einem Körperkoordinations-Wert von 17,2, einem Handkoordinations-Wert von 28,1, einem Wert für feinmotorische Steuerung von 53,1 und einem Wert für Schnelligkeit & Geschicklichkeit von 10,8. Kognitive Eigenschaften mittels Leiter R liegen im Velmanase alfa-Arm bei einem äquivalenten Alter von 6,3 Jahren für Aufmerksamkeit und Gedächtnis (AM) und 5,7 Jahren für Visualisierung und logisches Denken (VR). Im Kontrollarm zeigte sich ein mittleres äquivalentes Alter von 6,6 Jahren für AM und bei 6,1 Jahren für VR. Die Hörleistung mittels Reintonaudiometrie liegt im Velmanase alfa-Arm im Mittel bei 54,5 dBHL und im Kontrollarm bei 51,8 dBHL für Knochenleitung des besseren Ohrs, 64,8 dBHL im Velmanase alfa-Arm und 60,0 dBHL im Kontrollarm für Luftleitung des linken Ohrs, sowie 65,3 dBHL im Velmanase alfa-Arm und 60,8 dBHL im Kontrollarm für Luftleitung des rechten Ohrs. Alltägliche Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex, CHAQ VAS Schmerz und CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden entsprechen im Velmanase alfa-Arm Mittelwerten von 1,4, 0,8 und 1,0 und im Kontrollarm Werten von 1,6, 0,4 und 1,0. Die gemessene Lebensqualität mittels EQ-5D-5L ist zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls vergleichbar, und liegt bei 66,1 im Velmanase alfa-Arm bzw. 64,0 im Kontrollarm für EQ-5D-5L Index und bei 0,6 im Velmanase alfa-Arm bzw. 0,6 im Kontrollarm für EQ-5D-5L VAS (Tabelle 4-7).

Die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 sind aus mehreren Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studie wurde zum einen in Deutschland selbst und zum anderen in anderen westlichen Industrieländern Europas durchgeführt, die mit Deutschland vergleichbar sind (Belgien, Dänemark, Frankreich, Schweden und Spanien). Aufgrund der

Seltenheit und Schwere der Erkrankung werden Patienten mit α -Mannosidose derzeit nur von sehr erfahrenen Ärzten behandelt. Dieses Vorgehen entspricht der Versorgung in dem deutschen Versorgungskontext. Darüber hinaus entsprechen die Patientencharakteristika (Ethnie etc.) ebenfalls der deutschen Bevölkerungsgruppe mit α -Mannosidose. Die Dosierung der Behandlung entsprach den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation. Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
rhLAMAN-05	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

Bei der Studie rhLAMAN-05 handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat ist und die Gruppenzuteilung verdeckt ist. Die Patientenpopulationen der verschiedenen Behandlungsarme waren hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht und krankheitsspezifische Charakteristika vergleichbar. Die statistischen Analysen sind wie im *Statistical Analysis Plan* (SAP) beschrieben durchgeführt und alle Ergebnisse wurden vollständig im Studienbericht dargestellt. Für die Auswertung der Effektivitätsendpunkte, d. h. alle Endpunkte, die der Kategorie Morbidität und Lebensqualität zugeordnet sind, wird die ITT-Population herangezogen. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte.

Diese liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential auf Studienebene für rhLAMAN-05 als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt-kategorie	Mortalität	Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
rhLAMAN-05	nein	ja	ja
Endpunkte	Als tödliche unerwünschte Ereignisse unter dem Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt	• Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels • Veränderung der Körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT, 6MWT und mittels der Lungenfunktionsparameter FVC und FEV1 • Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung im Alltag mittels CHAQ • Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L • Multi-Domänen-Respondermodell • Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2 • Veränderung der kognitiven Fähigkeiten mittels Leiter R • Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie	• Rate an tödlichen unerwünschten Ereignissen (UE) • Gesamtrate UE • Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) • Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE • UE nach Systemorganklasse (SOC) und <i>preferred terms</i> (PT)

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in

einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1 Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Operationalisierung der Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-05	Die Messung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels erfolgt qualitativ mittels der <i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-Of-Flight</i> (MALDI-TOF) und quantitativ mittels <i>High Performance Liquid Chromatography</i> (HPLC). Die Assays wurden standardisiert am <i>Danish Technology Institute</i> durchgeführt. Eine Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels, angegeben in $\mu\text{mol/l}$, bedeutet eine Verbesserung für den Patienten. Da α-Mannosidose sich durch eine große Variabilität in der Krankheitsschwere, in der Ausprägung der klinischen Symptomatik und durch einen patientenindividuellen Verlauf der Progression auszeichnet, ist bei kleinen Studienpopulation die Aussagekraft kontinuierlicher Effektvariablen begrenzt. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von α-Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind keine verlässlichen Angaben zur minimalen klinisch relevanten Änderung (MCID) des Serum-Oligosaccharid-Spiegels in α-Mannosidose-Patienten verfügbar. Es wurden deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens – basierend auf einer Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der α-Mannosidose ähnelten, berücksichtigte, und unter Beratung von Experten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte patientenrelevanter Endpunkte in α-Mannosidose definiert. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden Domänen-Responderanalysen durchgeführt und eine Response bezüglich des Serum-Oligosaccharid-Spiegels als Response der Domäne der Pharmakodynamik definiert. Der Schwellenwert für die pharmakodynamische Domäne (Serum-Oligosaccharid-Spiegel) wurde auf $4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung festgelegt, da alle Patienten der Studie rhLAMAN-05 vor der Behandlung einen Spiegel von $> 4 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen. Die Analyse basiert auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS) und den Veränderungen von Baseline zu Woche 52.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
rhLAMAN-05	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterhebung in der Studie rhLAMAN-05 erfolgt sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene und unter Berücksichtigung der beschriebenen Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-12: Responderanalyse der Domäne Pharmakodynamik (Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	Velmanase alfa	Placebo	Velmanase alfa vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter verfügbarer Beobachtung	15/15 (100)	2/10 (20)	n. s.	5,00 [1,34; 18,62]	80,0 [55,2; 100,0]
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; n. s.: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall					

Bezüglich der Responderanalyse der pharmakodynamischen Domäne (Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$) zu Woche 52 zeigen im Velmanase alfa-Arm 15/15 Patienten und im Kontrollarm 2/10 (20 %) Patienten eine Response. Es zeigt sich ein signifikanter Effekt

zugunsten von Velmanase alfa bezüglich der Serum-Oligosaccharid-Spiegel-Response mit einem RR [95 %-KI] von 5,00 [1,34; 18,62] (Tabelle 4-12).

Die Ergebnisse der Responderanalyse stützen die Ergebnisse der Analyse mit den kontinuierlichen Werten, die ebenfalls eine signifikant stärkere Senkung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels nach 52 Wochen unter Velmanase alfa-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo zeigen (Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Base- line	MW (SD) zu Woche 52	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der absoluten Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der relativen Änderung [95 %-KI] ^a
Serum–Oligosaccharid-Spiegel (µmol/l)							
Velmanase alfa	15	6,8 (1,2)	1,6 (0,8)	−5,11 [−5,66; −4,56]	−77,60 [−81,58; −72,76]	−3,50 [−4,37; −2,62]	−70,47 [−78,35; −59,72]
Placebo	10	6,6 (1,9)	5,1 (1,4)	−1,61 [−2,28; −0,94]	−24,14 [−40,31; −3,59]		
a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall							

In der Studie rhLAMAN-05 ergibt sich für den Endpunkt Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels ein statistisch signifikanter Vorteil von Velmanase alfa gegenüber der Kontrollbehandlung bezüglich der Änderung von Baseline zu Woche 52, sowohl für den Unterschied der absoluten Änderung mit -3,50 (95 %-KI [-4,37; -2,62]), als auch für den Unterschied der relativen Änderung mit -70,47 (95 %-KI [-78,35; -59,72]) (Tabelle 4-13).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

4.3.1.3.1.2 Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-05	Der Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit wird mittels folgender Instrumente operationalisiert: • Der 3MSCT misst die Anzahl der Treppenstufen, die ein Patient innerhalb von drei Minuten ersteigen kann. Die erklommenen Treppenstufen werden durch die Zeit in Minuten geteilt. Wenn ein Patient das Ende der Treppe vor 3 Minuten erreicht, wird die Anzahl der Treppenstufen durch die tatsächlich benötigte Zeit dividiert. Wenn ein Patient den Test aufgrund von Erschöpfung oder ähnlichen Gründen vorzeitig abbricht, wird die Anzahl der bis dahin erklommenen Stufen durch drei Minuten geteilt. Der Test wird pro Patient ebenfalls jeweils zweimal durchgeführt und das jeweils bessere der beiden Ergebnisse herangezogen. Der 3MSCT wurde in Übereinstimmung mit den Vorgaben durchgeführt. Eine Steigerung der Anzahl an Stufen/Minute für den 3MSCT gelten als spürbare Verbesserung für den Patienten. • Der 6MWT wird von einem dafür ausgebildeten Physiotherapeuten in Übereinstimmung mit dem etablierten Standard der <i>American Thoracic Society</i> (ATS) durchgeführt. Der Test misst die Strecke, die ein Patient innerhalb von sechs Minuten auf einem harten, flachen Untergrund (hier: ein 50 m langer Krankenhausflur, vor- und zurückgehend) zurücklegt. Patienten sollen während des Tests bequeme Kleidung und Schuhe tragen, das Benutzen von Gehhilfen ist gestattet. Ein Aufwärmen vor dem Test ist nicht vorgesehen und Patienten sollen innerhalb von zwei Stunden nicht intensiv Sport machen. Vor dem Beginn des Tests soll der Patient mindestens 10 min in der Nähe der Startposition in Ruhe auf einem Stuhl sitzen. Der Durchführer des Tests misst das Ergebnis mithilfe einer Stoppuhr, die auf 6 min gesetzt ist, und einem mechanischen Rundenzähler. Standardisierte Instruktionen und Ermutigungen sind im Statement der ATS beschrieben. Der Test wird zu jedem Erhebungszeitpunkt zweimal durchgeführt und das jeweils bessere der beiden Ergebnisse herangezogen. Dabei wird der Wiederholungstest zur gleichen Tageszeit durchgeführt, um intra-Tages-Variabilität zu minimieren. • Die FVC erfasst das Lungenvolumen zwischen maximaler Ein- und Ausatmung und wird als Prozentsatz des vorhergesagten Normalwertes angegeben. Als Referenzpopulation für FVC-Werte dient dabei eine alle Altersgruppen abdeckende Population. Der Endpunkt wird nach den Standards der ATS und der <i>European Respiratory Society</i> durchgeführt, je dreimal erhoben und jeweils das Beste der drei Resultate für weitere Analysen verwendet. Eine Steigerung des FVC% gilt als Verbesserung für den Patienten. Da α-Mannosidose sich durch eine große Variabilität in der Krankheitsschwere und patientenindividuellem Verlauf der Progression auszeichnet, ist bei kleinen Studienpopulationen die Aussagekraft kontinuierlicher Effektvariablen begrenzt. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von α-Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind derzeit keine validierten Angaben zu den MCID des 3MSCT, des 6MWT und des FVC% in α-Mannosidose-Patienten verfügbar. Es wurden deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens – basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der α-Mannosidose ähnelten, berücksichtigt, und unter Beratung von Experten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte patientenrelevanter Endpunkte in α-Mannosidose definiert: Basierend auf klinischer Plausibilität und in Referenz zu vergleichbaren Krankheiten wurde für den 3MSCT ein MCID von einer absoluten Steigerung um 7 Stufen/

Studie	Operationalisierung
	Minute, für den 6MWT ein MCID von einer absoluten Veränderung ≥ 30 m und für FVC% ein MCID von einer von absolute Veränderung ≥ 10 % definiert. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden Domänen-Responderanalysen durchgeführt, Die Responderanalyse der Domäne „Körperliche Leistungsfähigkeit“ schließt Responder in den Endpunkten der körperlichen Leistungsfähigkeit ein: absolute Veränderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Veränderung ≥ 30 m für 6MWT oder absolute Veränderung ≥ 10 % für FVC%. In der Domäne wird eine Response erreicht, wenn in mindestens einem dieser Endpunkte der Patient eine Response zeigt. Die Analyse basiert auf dem Full Analysis Set und der Veränderung von Baseline zu Woche 52.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
rhLAMAN-05	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterhebung in der Studie rhLAMAN-05 erfolgt sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene und unter Berücksichtigung der beschriebenen Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Responderanalyse der Domäne körperliche Leistungsfähigkeit

Tabelle 4-16: Responderanalyse der Domäne körperliche Leistungsfähigkeit zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 (n = 25) Full Analysis Set		Responder nach Woche 52		Velmanase alfa vs. Placebo		
Domäne	Response-Kriterium ¹	Velmanase alfa Responder n/N (%)	Placebo Responder n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Körperliche Leistungsfähigkeit	Absolute Veränderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Veränderung ≥ 30 m für 6MWT oder absolute Veränderung ≥ 10 % für FVC%	9/15 (60)	3/10 (30)	3,50 [0,64; 19,20]	2,00 [0,71; 5,62]	30,0 [-7,7; 67,7]
1: MCID in mindestens einem Parameter erreicht n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FVC: Forcierte Vitalkapazität; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall						

Bezüglich der Responderanalyse zur Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit erreichen im Velmanase alfa-Arm 9/15 (60 %) Patienten und 3/10 (30 %) Patienten im Kontrollarm den klinisch relevanten Schwellenwert eines der drei patientenrelevanten Endpunkte 3MSCT, 6MWT und FVC% nach einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Es zeigt sich ein nicht-signifikanter Effekt zugunsten von Velmanase alfa bezüglich der Response in der Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit mit einem RR [95 %-KI] von 2,00 [0,71; 5,62] (Tabelle 4-16).

Die Ergebnisse der Responderanalyse stützen die Ergebnisse der Analyse mit den kontinuierlichen Werten, die ebenfalls eine tendenzielle Steigerung der 3MSCT, 6MWT und FVC%-Werte nach 52 Wochen unter Velmanase alfa-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo zeigen (Tabelle 4-18, Tabelle 4-20, Tabelle 4-22).

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCTTabelle 4-17: Ergebnisse der Responderanalyse absolute Änderung des 3MSCT ≥ 7 Stufen/Minute zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	Velmanase alfa	Placebo	Velmanase alfa vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Absolute Änderung des 3MSCT ≥ 7 Stufen/Minute	3/15 (20)	1/10 (10)	2,25 [0,20; 25,37]	2,00 [0,24; 16,61]	10,0 [-17,5; 37,5]
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall					

Die Ergebnisse der Responderanalyse zeigen, dass nach einer Velmanase alfa-Behandlung von 52 Wochen 3/15 (20 %) Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert erreichen und ihre Treppensteig-Geschwindigkeit um ≥ 7 Stufen/Minute steigern. Unter einer Placebo-Behandlung von 52 Wochen respondieren nur 1/10 (10 %) Patienten. Es zeigt sich ein positiver Trend zugunsten von Velmanase alfa bezüglich der 3MSCT-Response mit einem RR von 2,00 (95 %-KI [0,24; 16,61]) (Tabelle 4-17).

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 52	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der absoluten Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der relativen Änderung [95 %-KI] ^a
3MSCT, Stufen/Minute							
Velmanase alfa	15	52,9 (11,2)	53,5 (15,7)	0,46 [−3,58; 4,50]	−1,07 [−9,05; 7,61]	2,62 [−3,81; 9,05]	3,01 [−9,86; 17,72]
Placebo	10	55,5 (16,0)	53,1 (15,6)	−2,16 [−7,12; 2,80]	−3,97 [−13,38; 6,47]		
a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall							

In der Studie rhLAMAN-05 zeigt sich, dass Patienten unter Velmanase alfa-Behandlung nach 52 Wochen im Mittel etwa eine halbe Stufe mehr pro Minute ersteigen können als zu Baseline (absolute Änderung: 0,46 (95 %-KI [-3,58; 4,50])), während Patienten unter Placebo-Behandlung nach 52 Wochen im Mittel etwa 2 Stufen pro Minute weniger ersteigen können als zu Baseline (absolute Änderung: -2,16 (95 %-KI [-7,12; 2,80])). Für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT ergibt sich damit ein numerischer Vorteil für Velmanase alfa gegenüber Placebo bezüglich der Änderung von Baseline zu Woche 52, sowohl für den Unterschied der absoluten Änderung mit 2,62 (95 %-KI

[−3,81; 9,05]), als auch für den Unterschied der relativen Änderung mit 3,01 (95 %-KI [−9,86; 17,72]) (Tabelle 4-18).

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT

Tabelle 4-19: Ergebnisse der Responderanalyse absolute Änderung des 6MWT ≥ 30 m zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	Velmanase alfa	Placebo	Velmanase alfa vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Absolute Änderung des 6MWT ≥ 30 m	3/15 (20)	1/10 (10)	2,25 [0,20; 25,37]	2,00 [0,24; 16,61]	10,0 [−17,5; 37,5]
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall					

Die Ergebnisse der Responderanalyse zeigen, dass unter eine Velmanase alfa-Behandlung nach 52 Wochen 3/15 (20 %) Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert erreichen und ihre innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Strecke um ≥ 30 m steigern. Unter einer Placebo-Behandlung ist dies nur bei 1/10 (10 %) Patienten der Fall. Es zeigt sich ein positiver Trend zugunsten von Velmanase alfa bezüglich der 6MWT-Response mit einem RR von 2,00 (95 %-KI [0,24; 16,61]) (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Studien- beginn	MW (SD) zu Woche 52	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der absoluten Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der relativen Änderung [95 %-KI] ^a
6MWT, Meter							
Velmanase alfa	15	459,6 (72,3)	464,0 (82,5)	3,74 [−20,32; 27,80]	0,64 [−4,74; 6,32]	7,35 [−30,76; 45,46]	1,86 [−6,63; 11,12]
Placebo	10	465,7 (140,5)	461,1 (138,7)	−3,61 [−33,10; 25,87]	−1,20 [−7,63; 5,68]		
a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall							

In der Studie rhLAMAN-05 zeigt sich, dass Patienten unter Velmanase alfa-Behandlung nach 52 Wochen im Mittel etwa eine 4 m innerhalb von 6 Minuten mehr zurücklegen können als zu Baseline (absolute Änderung: 3,74 (95 %-KI [−20,32; 27,80])), während Patienten unter Placebo-Behandlung nach 52 Wochen etwa 4 m innerhalb von 6 Minuten weniger zurücklegen als zu Baseline (absolute Änderung: −3,61 (95 %-KI [−33,10; 25,87])). Für den Endpunkt

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT ergibt sich damit ein numerischer Vorteil für Velmanase alfa gegenüber Placebo bezüglich der Änderung von Baseline zu Woche 52, sowohl für den Unterschied der absoluten Änderung mit 7,35 (95 %-KI [-30,76; 45,46]), als auch für den Unterschied der relativen Änderung mit 1,86 (95 %-KI [-6,63; 11,12]) (Tabelle 4-20).

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC %

Tabelle 4-21: Ergebnisse der Responderanalyse absolute Änderung FVC% ≥ 10 % zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	Velmanase alfa	Placebo	Velmanase alfa vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Absolute Änderung FVC% ≥ 10 %	5/15 (33,3)	2/10 (20)	2,00 [0,30; 13,17]	1,67 [0,40; 6,97]	13,3 [-21,1; 47,7]
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; FVC: Forcierte Vitalkapazität; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall					

Die Ergebnisse der Responderanalyse zeigen, dass unter einer Velmanase alfa-Behandlung nach 52 Wochen 5/15 (33,3 %) Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert erreichen und ihre FVC% um ≥ 10 % steigern. Unter einer Placebo-Behandlung erreichen dies nur 2/10 (20 %) Patienten nach 52 Wochen. Es zeigt sich ein positiver Trend zugunsten von Velmanase alfa bezüglich der FVC%-Response mit einem RR von 1,67 (95 %-KI [0,40; 6,97]) (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 52	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der absoluten Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der relativen Änderung [95 %-KI] ^a
FVC % (Prozentsatz des vorhergesagten Normalwertes)							
Velmanase alfa	15	81,7 (20,7)	91,4 (21,8)	8,21 [1,79; 14,63]	10,11 [1,31; 19,67]	5,91 [−4,78; 16,60]	8,40 [−6,06; 25,08]
Placebo	10	90,4 (10,4)	92,4 (18,2)	2,30 [−6,19; 10,79]	1,58 [−9,48; 13,99]		

a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell;

FVC: Forcierte Vitalkapazität, FEV1: Einsekundenkapazität; l: Liter; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten
gesamt; SD: Standardabweichung; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

In der Studie rhLAMAN-05 ergibt sich für den Endpunkt Veränderung körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% ein numerischer Vorteil von Velmanase alfa gegenüber Placebo bezüglich der Änderung von Baseline zu Woche 52, sowohl für den Unterschied der

absoluten Änderung mit 5,91 (95 %-KI [-4,78; 16,60]) als auch für den Unterschied der relativen Änderung mit 8,40 (95 %-KI [-6,06; 25,08]) für FVC% (Tabelle 4-22).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

4.3.1.3.1.3 Veränderung der Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Veränderung der Lebensqualität mittels CHAQ
Beeinträchtigungsindex und CHAQ VAS Schmerz

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-05	Der Endpunkt Veränderung der Lebensqualität wird mittels folgender Instrumente operationalisiert: Der CHAQ ist eine Adaption des <i>Stanford Health Assessment Questionnaire</i> und wurde zur Messung funktionaler Fähigkeiten und Lebensqualität bei Kindern mit JIA entwickelt. - Der Endpunkt CHAQ Beeinträchtigungsindex berechnet sich als Mittelwert aus acht Subtests. Die acht Subtests sind Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Aktionsradius, Greifen und weitere Aktivitäten. Der Score für jede Frage (2–5 Items pro Subtest, Item-Scores über die Subtests gemittelt) wurde jeweils anhand folgender Skala erhoben: ohne Schwierigkeiten (0), mit einigen Schwierigkeiten (1), mit großen Schwierigkeiten (2), nicht machbar (3). Falls bei einer der Aktivitäten Hilfestellung benötigt wurde, war der höchstmögliche erreichbare Wert 2. - Der CHAQ VAS Schmerz wurde mit einer visuellen Analogskala (VAS) gemessen. Die sich ergebenden Distanzen auf der Skala wurden jeweils auf einen Wertebereich zwischen 0 und 3 skaliert. Der CHAQ wurde von den berechtigten Vormündern der Patienten stellvertretend durchgeführt, was eine validierte Praxis ist. Eine Reduktion der CHAQ-Werte wird als Verbesserung für den Patienten gewertet. Da α-Mannosidose sich durch eine große Variabilität in der Krankheitsschwere und patientenindividuellem Verlauf der Progression auszeichnet, ist bei kleinen Studienpopulationen die Aussagekraft kontinuierlicher Effektivvariablen begrenzt. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von α-Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind keine verlässlichen Angaben zum MCID des CHAQ in α-Mannosidose-Patienten verfügbar. Es wurden deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens – basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der α-Mannosidose ähnelten, berücksichtigt, und unter Beratung von Experten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte patientenrelevanter Endpunkte in α-Mannosidose definiert. Der Schwellenwert für den CHAQ Beeinträchtigungsindex wurde auf eine absolute Veränderung von $\leq -0,13$ festgelegt und der Schwellenwert für VAS

Schmerz auf eine absolute Veränderung von $\leq -0,246$. Sie basieren auf Erkenntnissen in Patienten mit juveniler Arthritis, die wie α -Mannosidose-Patienten ebenfalls unter Schmerz motorischen Einschränkungen und Gelenksbeschwerden leiden, und wurden beim CHAQ VAS Schmerz an den verwendeten Wertebereich 0–3 angepasst (absolute Veränderung von $\leq -0,246 \triangleq \leq -8,2\%$ bei einer VAS, die von 0–100 reicht).

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden Domänen-Responderanalysen durchgeführt. Die Responderanalyse der Domäne „Lebensqualität“ schließt die Responder in den Endpunkten der Lebensqualität ein: absolute Veränderung von $\leq -0,13$ für CHAQ Beeinträchtigungsindex oder absolute Veränderung von $\leq -0,246$ für CHAQ VAS Schmerz. In der Domäne wird eine Response erreicht, wenn in mindestens einem dieser Endpunkte eine Response erreicht wird.

Die Analyse basiert auf dem *Full Analysis Set* und der Veränderung von Baseline zu Woche 52.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Veränderung der Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
rhLAMAN-05	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterhebung in der Studie rhLAMAN-05 erfolgt sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene und unter Berücksichtigung der beschriebenen Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Responderanalyse zur Domäne der Lebensqualität zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 (n = 25) Full Analysis Set		Responder nach Woche 52		Velmanase alfa vs. Placebo		
Domäne	Response-Kriterium ¹	Velmanase alfa Responder n/N (%)	Placebo Responder n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Lebensqualität	Absolute Veränderung $\leq -0,13$ für CHAQ Beeinträchtigungsindex oder absolute Veränderung $\leq -0,246$ für CHAQ VAS Schmerz	6/15 (40)	4/10 (40)	1,00 [0,20; 5,12]	1,00 [0,38; 2,66]	0,0 [-39,2; 39,2]
1: MCID in mindestens einem Parameter erreicht; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; VAS: visuelle Analogskala						

Bezüglich der Responderanalyse zur Domäne der Lebensqualität erreichen 6/15 (40 %) Patienten im Velmanase alfa-Arm und 4/10 (40 %) Patienten im Kontrollarm den klinisch relevanten Schwellenwert eines der beiden Endpunkte CHAQ Beeinträchtigungsindex und CHAQ VAS Schmerz. Es zeigt sich kein Unterschied bezüglich der Response in der Domäne Lebensqualität mit einem RR von 1,00 (95 %-KI [0,38; 2,66]) (Tabelle 4-25).

Die Ergebnisse der Responderanalyse stützen die Ergebnisse der Analyse mit den kontinuierlichen Werten der Einzelendpunkte CHAQ Beeinträchtigungsindex und CHAQ VAS Schmerz, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der absoluten Änderung nach 52 Wochen unter Velmanase alfa-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo zeigen (Tabelle 4-27 und Tabelle 4-31).

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Responderanalyse absolute Änderung des CHAQ Beeinträchtigungsindex $\leq -0,130$ zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	Velmanase alfa	Placebo	Velmanase alfa vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Absolute Änderung CHAQ Beeinträchtigungsindex $\leq -0,130$	3/15 (20)	2/10 (20)	1,00 [0,14; 7,39]	1,00 [0,20; 4,96]	0,0 [-32,0; 32,0]

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	Velmanase alfa	Placebo	Velmanase alfa vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; VAS: visuelle Analogskala					

Bezüglich der Responderanalyse des Endpunktes absolute Änderung des CHAQ Beeinträchtigungsindex $\leq -0,130$ erreichen im Velmanase alfa-Arm 3/15 (20 %) Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert und im Kontrollarm 2/10 (20 %) Patienten. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, mit einem RR von 1,00 (95 %-KI [0,20; 4,96]) (Tabelle 4-26).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 52	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der absoluten Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der relativen Änderung [95 %-KI] ^a
CHAQ – Beeinträchtigungsindex							
Velmanase alfa	15	1,4 (0,8)	1,4 (0,8)	−0,02 [−0,19; 0,14]	−7,45 [−19,38; 6,25]	−0,22 [−0,49; 0,04]	−20,94 [−35,88; −2,53]
Placebo	10	1,6 (0,6)	1,8 (0,5)	0,20 [−0,01; 0,40]	17,07 [0,02; 37,03]		
a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall							

In der Studie rhLAMAN-05 ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex ein signifikanter Vorteil von Velmanase alfa gegenüber Placebo mit einem Unterschied der relativen Änderung von -20,94 (95 %-KI [-35,88; -2,53]). Der Vorteil für den Unterschied der absoluten Änderung mit -0,22 (95 %-KI [-0,49; 0,04]) ist nicht signifikant (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Responderanalyse absolute Änderung des CHAQ VAS Schmerz $\leq -0,246$ zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	Velmanase alfa	Placebo	Velmanase alfa vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Absolute Änderung CHAQ VAS Schmerz $\leq -0,246$	5/15 (33,3)	4/10 (40)	0,75 [0,14; 3,941]	0,83 [0,29; 2,37]	-6,7 [-45,3; 31,9]

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	Velmanase alfa	Placebo	Velmanase alfa vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; VAS: visuelle Analogskala					

Bezüglich der Responderanalyse des Endpunktes absolute Änderung des CHAQ VAS Schmerz $\leq -0,246$ erreichen im Velmanase alfa-Arm 5/15 (33,3) Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert und im Kontrollarm 4/10 (40) Patienten. Es zeigt sich demnach kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Velmanase alfa bezüglich der CHAQ VAS Schmerz-Response, mit einem RR von 0,83 (95 %-KI [0,29; 2,37]) (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 52	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der absoluten Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der relativen Änderung [95 %-KI] ^a
CHAQ – VAS Schmerz							
Velmanase alfa	15	0,8 (0,9)	1,0 (1,0)	0,23 [−0,13; 0,59]	−9,28 [−54,68; 81,62]	0,21 [−0,37; 0,79]	−48,09 [−84,78; 77,00]
Placebo	10	0,4 (0,6)	0,5 (0,6)	0,02 [−0,42; 0,47]	74,76 [−34,39; 365,53]		
a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall							

In der Studie rhLAMAN-05 ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Schmerz kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, weder für den Unterschied der absoluten Änderung mit 0,21 (95 %-KI [−0,37; 0,79]), noch für den Unterschied der relativen Änderung mit −48,09 (95 %-KI [−84,78; 77,00]) (Tabelle 4-29).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

4.3.1.3.1.4 Multi-Domänen-Responderanalyse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Multi-Domänen-Respondermodells

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-05	Für das Zulassungsverfahren wurde eine Multi-Domänen-Responderanalyse durchgeführt. Das Multi-Domänen-Respondermodell aggregiert Responder in den Einzeldomänen Pharmakodynamik, körperliche Leistungsfähigkeit und Domäne der Lebensqualität. In diesem Modell wird eine Response erreicht, wenn in ≥ 2 Einzeldomänen eine Response zeigen. Die Kriterien für die Einzeldomänen sind folgende: - Pharmakodynamische Domäne: Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung. Nähere Angaben siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 - Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit: absolute Veränderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Veränderung ≥ 30 m für 6MWT oder absolute Veränderung $\geq 10 \%$ für FVC%. Nähere Angaben siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 - Domäne der Lebensqualität: absolute Veränderung $\leq -0,13$ für CHAQ Beeinträchtigungsindex oder absolute Veränderung $\leq -0,246$ für CHAQ VAS Schmerz. Nähere Angaben siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 Die Analyse basiert auf dem Full Analysis Set und der Veränderung von Baseline zu Woche 52.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Multi-Domänen-Respondermodells in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
rhLAMAN-05	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterhebung in der Studie rhLAMAN-05 erfolgt sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig und es gibt keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten. Die Unausgeglichenheit der Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen im Full Analysis Set wird durch das Multi-Domänen-Respondermodell nivelliert. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene und unter Berücksichtigung der beschriebenen Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 (n = 25)			Responder nach Woche 52		Velmanase alfa vs. Placebo		
Domäne	Parameter	Response-Kriterium	Velmanase alfa Responder n/N (%)	Placebo Responder n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Pharmako- dynamische Domäne	Serum- Oligosaccharid- Spiegel	Serum-Oligosaccharid- Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$	15/15 (100)	2/10 (20)	n. s.	5,00 [1,34; 18,62]	80,0 [55,2; 100,0]
	Domänenresponse ¹		15/15 (100,0)	2/10 (20,0)	n. s.	5,00 [1,34; 18,62]	80,0 [55,2; 100,0]
Körperliche Leistungsfähig- keit	3MSCT	Absolute Änderung ≥ 7 Stufen/Minute	3/15 (20)	1/10 (10)	2,25 [0,20; 25,37]	2,00 [0,24; 16,61]	10,0 [-17,5; 37,5]
	6MWT	Absolute Änderung ≥ 30 m	3/15 (20)	1/10 (10)	2,25 [0,20; 25,37]	2,00 [0,24; 16,61]	10,0 [-17,5; 37,5]
	FVC (%)	Absolute Änderung ≥ 10 %	5/15 (33,3)	2/10 (20)	2,00 [0,30; 13,17]	1,67 [0,40; 6,97]	13,3 [-21,1; 47,7]
	Domänenresponse ¹		9/15 (60)	3/10 (30)	3,50 [0,64; 19,20]	2,00 [0,71; 5,62]	30,0 [-7,7; 67,7]
Lebensqualität	CHAQ Beeinträchtigungs index	Absolute Änderung $\leq -0,130$	3/15 (20)	2/10 (20)	1,00 [0,14; 7,39]	1,00 [0,20; 4,96]	0,0 [-32,0; 32,0]
	CHAQ VAS Schmerz	Absolute Änderung $\leq -0,246$	5/15 (33,3)	4/10 (40)	0,75 [0,14; 3,941]	0,83 [0,29; 2,37]	-6,7 [-45,3; 31,9]
	Domänenresponse ¹		6/15 (40)	4/10 (40)	1,00 [0,20; 5,12]	1,00 [0,38; 2,66]	0,0 [-39,2 ; 39,2]
Gesamtresponse	Drei Domänen		2/15 (13,3)	0/10 (0)	n. b.	n. b.	n. b.
	Zwei Domänen		11/15 (73,3)	3/10 (30,0)	n. b.	n. b.	n. b.
	Eine Domäne		2/15 (13,3)	3/10 (30,0)	n. b.	n. b.	n. b.
	Keine Domäne		0/15 (0)	4/10 (40,0)	n. b.	n. b.	n. b.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

rhLAMAN-05 (n = 25)			Responder nach Woche 52		Velmanase alfa vs. Placebo		
Domäne	Parameter	Response-Kriterium	Velmanase alfa Responder n/N (%)	Placebo Responder n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
	≥ 2 Domänen		13/15 (86,7)	3/10 (30,0)	15,17 [2,03; 113,35]	2,89 [1,10; 7,60]	56,7 [23,5; 89,9]
1: MCID in mindestens einem Parameter erreicht 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FVC: Forcierte Vitalkapazität; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; n. b.: nicht berechnet, n. s.: nicht schätzbar; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; VAS: visuelle Analogskala							

Bezüglich der Multi-Domänen-Responderanalyse in der Studie rhLAMAN-05 erreichen im Velmanase alfa-Arm 13/15 Patienten (86,7 %) und 3/10 (30 %) der Patienten im Kontrollarm eine Response in mindestens 2 der klinisch relevanten Domänen: pharmakodynamische Domäne, Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit und Domäne der Lebensqualität. Es zeigt sich ein signifikanter Effekt zugunsten von Velmanase alfa bezüglich der Multi-Domänen-Response (Erreichen einer Response in mindestens zwei Domänen) mit einem RR von 2,89 (95 %-KI [1,10; 7,60]). Im Velmanase alfa-Arm erreicht kein (0 %) Patient keine Response in jeglicher Domäne, 2/15 (13,3 %) Patienten zeigen eine Response in einer Domäne, 11/15 (73,3 %) Patienten zeigen eine Response in zwei Domänen und 2/15 (13,3 %) Patienten zeigen eine Response in drei Domänen. Im Kontrollarm zeigen 4/10 (40 %) Patienten keine Response in jeglicher Domäne, 3/10 (30,0 %) Patienten zeigen eine Response in einer Domäne, 3/10 (30,0 %) Patienten zeigen eine Response in zwei Domänen und kein Patient (0 %) zeigt eine Response in drei Domänen (Tabelle 4-32).

Die Ergebnisse der Multi-Domänen-Responderanalyse werden durch die Ergebnisse der Responderanalyse in den Einzeldomänen gestützt, die für die pharmakodynamische Domäne ebenfalls einen signifikanten Effekt zugunsten von Velmanase alfa zeigen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1), für die Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit einen numerischen Vorteil für Velmanase alfa zeigen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2) und für die Domäne der Lebensqualität keinen signifikanten Unterschied zeigen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

4.3.1.3.1.5 Veränderung weiterer Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung der weiteren Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-05	Die weiteren erhobenen Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität sind wie folgt operationalisiert: - Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1 FEV1 in Liter erfasst das Volumen, das bei forcierter Ausatmung innerhalb einer Sekunde ausgeatmet wird. Der Endpunkte wird nach den Standards der <i>American Thoracic Society</i> (ATS) und der <i>European Respiratory Society</i> durchgeführt, je dreimal erhoben und jeweils das Beste der drei Resultate für weitere Analysen verwendet. Eine Steigerung der FEV1-Werte gilt als Verbesserung für den Patienten. - Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2: Der BOT2 ist ein standardisiertes Maß für grob- und feinmotorische Fähigkeiten von Kindern sowie jungen Erwachsenen und setzt sich aus vier Subskalen mit jeweils 2 Untertests zusammen, die jeweils unabhängig voneinander durchgeführt werden können. Die Subskalen feinmotorische Genauigkeit und feinmotorische Verarbeitung, sowie Handgeschicklichkeit und Koordination der oberen Extremitäten bilden gesamtheitlich visuelle Motorkoordination ab. Der Test wird als Punktwert je Subskala, sowie als Gesamtwert abgebildet: - Feinmotorische Steuerung (feinmotorische Genauigkeit und feinmotorische Verarbeitung), Wertebereich 0–81 Punkte - Handkoordination (Handgeschicklichkeit und Koordination der oberen Extremitäten (Ballfertigkeiten)), Wertebereich 0–84 Punkte - Körperkoordination (beidseitige Koordination und Gleichgewicht), Wertebereich 0–61 Punkte - Alternativ zur Subskala Kraft und Geschicklichkeit wurde in den für die Nutzenbewertung relevanten Studien aufgrund der motorischen Beeinträchtigungen der Studienpopulation die Subskala Schnelligkeit & Geschicklichkeit erhoben, Wertebereich 0–52 Punkte - Gesamtwert, Wertebereich 0–278 Punkte Der BOT2 wurde von einem trainierten Physiotherapeuten und einem Beschäftigungstherapeuten durchgeführt. Steigerungen der BOT2-Werte gelten als Verbesserung für den Patienten. Eine Responderanalyse zum BOT2 wurde nicht durchgeführt, da aufgrund fehlender Sensitivität des BOT2-Tests kein MCID bestimmt werden konnte. - Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R: Der Leiter R evaluiert die vier Domänen Visualisierung und logisches Denken, sowie Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Das schließt einzigartige „Wachstums“-Scores ein, die kleine, aber wichtige, Verbesserung bei Kindern mit signifikanten kognitiven Einschränkung messen. Das Ergebnis des Leiter R kann als sogenanntes äquivalentes Alter bezüglich Visualisierung und Schlussfolgerung und äquivalentes Alter bezüglich Aufmerksamkeit und Gedächtnis angezeigt werden, dass die gemessenen kognitiven Eigenschaften in Relation zu standardmäßigen kognitiven Eigenschaften in einem Altersjahr setzen. Steigerungen der Leiter R-Werte gelten als Verbesserung für den Patienten. Für diesen Endpunkt wurde keine Responderanalyse durchgeführt. - Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie Die Reintonaudiometrie wurde bei allen Studienteilnehmern zur Messung des Hörvermögens durchgeführt. Die Messung wurde ohne Hörgeräte und mithilfe von

Studie	Operationalisierung
	Audiometer-Kopfhörern in einem schalldichten Raum durchgeführt. Der durchführende Prüfarzt applizierte mittels eines Audiometers Signale, die in ihrer Intensität (dB) und Frequenz (Hz) variierten, und stellte so schrittweise den letzten vom Patienten hörbaren dB-Wert fest, der den hörbaren Grenzwert darstellt. Der Endpunkt wird als Dezibel-Hörverlust (<i>decibel hearing loss</i>, dBHL) dargestellt. Die Untersuchung wurde sowohl über Luftleitung in beiden Ohren als auch über Knochenleitung im besseren der beiden Ohren durchgeführt und folgte bei der Durchführung etablierten Richtlinien. Eine Reduktion des dBHL-Wertes gilt als Verbesserung für den Patienten. Für diesen Endpunkt wurde keine Responderanalyse durchgeführt. • Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Allgemeines Wohlbefinden Der CHAQ ist eine Adaption des Stanford Health Assessment Questionnaire und wurde zur Messung funktionaler Fähigkeiten und Lebensqualität bei Kindern mit JIA entwickelt. Er wurde mit einer visuellen Analogskala (VAS) gemessen. Die sich ergebenden Distanzen auf der Skala wurden jeweils auf einen Wertebereich zwischen 0 und 3 skaliert. Der CHAQ wurde von den berechtigten Vormündern der Patienten stellvertretend durchgeführt, was eine validierte Praxis ist. Eine Reduktion der CHAQ-Werte wird als Verbesserung für den Patienten gewertet. • Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L Der EQ 5D 5L misst die fünf Domänen Beweglichkeit, Selbst-Fürsorge, übliche Aktivitäten, Schmerz/Beschwerden, Anspannung/Depression. Jede Dimension wurde auf einer 5-Punkte-Skala bewertet, die von „keinen Problemen“ (1) bis zu „extremen Problemen“ (5) reichte. Die Werte der einzelnen Domänen wurden im Index-Wert zusammengefasst, der von 0–1 reicht. Ein höherer Index-Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand. Der EQ 5D 5L schloss die VAS auf einer Skala von 0–100 mit ein, wobei 0 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht und 100 dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Der EQ 5D 5L wurde stellvertretend vom jeweiligen berechtigten Vormund des Patienten durchgeführt, was validierte Praxis ist. Eine Steigerung der EQ-5D-5L-Werte wird als Verbesserung für den Patienten gewertet. Die Analyse basiert auf dem <i>Full Analysis Set</i> und der Veränderung von Baseline zu Woche 52.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der weiteren Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
rhLAMAN-05	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterhebung in der Studie rhLAMAN-05 erfolgt sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene und unter Berücksichtigung der beschriebenen Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung der weiteren Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung der weiteren Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 52	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der absoluten Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der relativen Änderung [95 %-KI] ^a
VERÄNDERUNG DER KÖRPERLICHEN LEISTUNGSFÄHIGKEIT MITTELS FEV1							
FEV1 (l)							
Velmanase alfa	15	2,3 (1,0)	2,7 (0,9)	0,29 [0,13; 0,46]	15,38 [9,03; 22,09]	0,06 [−0,18; 0,31]	4,32 [−4,25; 13,66]
Placebo	10	2,9 (0,9)	3,1 (0,9)	0,23 [0,05; 0,41]	10,60 [3,98; 17,64]		
VERÄNDERUNG DER GROB- UND FEINMOTORISCHEN FÄHIGKEITEN MITTELS BOT2							
BOT2 Feinmotorische Steuerung							
Velmanase alfa	15	48,9 (22,7)	51,6 (19,4)	2,49 [−0,51; 5,49]	14,15 [6,45; 22,40]	2,31 [−2,86; 7,48]	8,18 [−3,79; 21,65]
Placebo	10	53,1 (22,9)	55,4 (22,8)	0,18 [−4,02; 4,38]	5,51 [−3,98; 15,95]		
BOT2 Handkoordination							
Velmanase alfa	15	24,9 (14,2)	27,7 (12,6)	2,60 [−0,31; 5,51]	18,66 [4,85; 34,29]	−0,65 [−5,33; 4,04]	4,40 [−14,66; 27,72]
Placebo	10	28,1 (16,4)	31,6 (16,7)	3,25 [−0,41; 6,90]	13,66 [−3,08; 33,29]		
BOT2 Körperkoordination							
Velmanase alfa	15	13,9 (7,9)	14,9 (8,3)	0,71 [−2,05; 3,46]	5,78 [−14,38; 30,68]	2,59 [−2,04; 7,22]	13,00 [−19,84; 59,30]
Placebo	10	17,2 (10,3)	15,4 (10,0)	−1,88 [−5,54; 1,77]	−6,39 [−28,59; 22,71]		
BOT2 Schnelligkeit & Geschicklichkeit							
Velmanase alfa	15	7,2 (4,5)	7,1 (4,3)	−0,27 [−1,58; 1,03]	0,80 [−19,76; 26,63]	−0,00 [−2,17; 2,16]	−4,69 [−35,32; 40,46]
Placebo	10	10,8 (8,3)	11,0 (7,7)	−0,27 [−1,93; 1,39]	5,76 [−22,63; 44,55]		

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 52	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der absoluten Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der relativen Änderung [95 %-KI] ^a
BOT2 Gesamtwert							
Velmanase alfa	15	94,9 (41,7)	101,3 (38,6)	5,83 [−0,00; 11,67]	9,99 [3,89; 16,45]	4,54 [−4,86; 13,94]	6,04 [−3,21; 16,17]
Placebo	10	109,2 (51,8)	113,4 (50,8)	1,30 [−6,00; 8,59]	3,73 [−3,39; 11,37]		
VERÄNDERUNG DER KOGNITIVEN EIGENSCHAFTEN MITTELS LEITER R							
Leiter R – äquivalentes Alter Aufmerksamkeit und Gedächtnis, Jahre							
Velmanase alfa	15	6,3 (2,6)	6,3 (2,1)	−0,02 [−0,59; 0,55]	2,10 [−6,61; 11,62]	−0,18 [−1,09; 0,73]	−2,43 [−15,33; 12,43]
Placebo	10	6,6 (1,8)	6,7 (1,4)	0,16 [−0,54; 0,87]	4,64 [−6,20; 16,74]		
Leiter R – äquivalentes Alter Visualisierung und logisches Denken, Jahre							
Velmanase alfa	15	5,7 (1,7)	5,9 (1,5)	0,15 [−0,18; 0,48]	4,18 [−0,93; 9,56]	−0,04 [−0,57; 0,48]	0,28 [−7,43; 8,62]
Placebo	10	6,1 (1,6)	6,2 (1,5)	0,19 [−0,21; 0,60]	3,89 [−2,33; 10,51]		
VERÄNDERUNG DER HÖRLEISTUNG MITTELS REINTONAUDIOMETRIE							
Knochenleitung des besseren Ohrs, dBHL							
Velmanase alfa	15	54,5 (11,4)	56,4 (8,9)	2,70 [−0,22; 5,62]	6,31 [0,16; 12,83]	2,87 [−1,68; 7,42]	8,40 [−1,17; 18,90]
Placebo	10	51,8 (11,0)	51,9 (14,3)	−0,17 [−3,64; 3,31]	−1,94 [−8,62; 5,24]		
Luftleitung des linken Ohrs, dBHL							
Velmanase alfa	15	64,8 (16,1)	65,8 (13,2)	1,45 [−2,35; 5,26]	3,44 [−3,70; 11,10]	1,44 [−4,62; 7,50]	3,09 [−8,05; 15,57]
Placebo	10	60,0 (18,5)	60,8 (16,4)	0,01 [−4,66; 4,68]	0,34 [−8,10; 9,56]		
Luftleitung des rechten Ohrs, dBHL							
Velmanase alfa	15	65,3 (16,4)	67,3 (17,2)	2,24 [−3,54; 8,02]	4,42 [−4,47; 14,12]	4,58 [−4,64; 13,81]	10,15 [−4,42; 26,93]
Placebo	10	60,8 (16,6)	58,9 (18,3)	−2,34 [−9,44; 4,76]	−5,20 [−15,01; 5,74]		

rhLAMAN-05 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 52	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der absoluten Änderung [95 %-KI] ^a	Unterschied der relativen Änderung [95 %-KI] ^a
Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden							
Velmanase alfa	15	1,0 (0,8)	1,5 (0,6)	0,48 [0,18; 0,79]	99,89 [40,77; 183,83]	0,03 [−0,44; 0,49]	−5,55 [−39,15; 46,60]
Placebo	10	1,0 (0,8)	1,5 (0,6)	0,46 [0,09; 0,82]	111,64 [45,16; 208,57]		
VERÄNDERUNG DER LEBENSQUALITÄT MITTELS EQ-5D-5L							
EQ-5D-5L Index							
Velmanase alfa	15	0,6 (0,2)	0,6 (0,2)	0,04 [−0,02; 0,10] ^b	6,55 [−3,61; 17,78]	0,01 [−0,08; 0,11]	2,51 [−13,24; 21,11]
Placebo	10	0,6 (0,2)	0,6 (0,2)	0,02 [−0,06; 0,10] ^b	3,95 [−9,47; 19,35]		
EQ-5D-5L VAS							
Velmanase alfa	15	66,1 (20,7)	68,2 (17,3)	2,23 [−4,93; 9,40]	4,69 [−6,68; 17,46]	−1,25 [−12,33; 9,82]	−0,30 [−16,51; 19,05]
Placebo	10	64,0 (12,9)	67,7 (16,6)	3,49 [−5,10; 12,07]	5,01 [−8,49; 20,50]		

a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell;

BOT2: Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; dBHL: Dezibel Hörverlust; EQ-5D-5L: European-Quality of Life Questionnaire-5 Dimension-5 Level; FEV1: Einsekundenkapazität; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1

In der Studie rhLAMAN-05 ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Änderung von Baseline zu Woche 52 mit Unterschied der relativen Änderung um 4,32 (95 %-KI [−4,25; 13,66]) und Unterschied der absoluten Änderung um 0,06 (95 %-KI [−0,18; 0,31]) (Tabelle 4-35).

Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2

In der Studie rhLAMAN-05 ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Änderung von Baseline zu Woche 52, weder für den Unterschied der absoluten Änderung feinmotorische Steuerung (2,31 (95 %-KI [−2,86; 7,48])), Handkoordination (−0,65 (95 %-KI [−5,33; 4,04])), Körperkoordination (2,59 (95 %-KI [−2,04; 7,22])), und Schnelligkeit und Geschicklichkeit (−0,00 (95 %-KI [−2,17; 2,16])) und Gesamtwert (4,54 (95 %-KI [−4,86; 13,94])) noch für den Unterschied der relativen Änderung

mit feinmotorische Steuerung (8,18 (95 %-KI [-3,79; 21,65])), Handkoordination (4,40 (95 %-KI [-14,66; 27,72])), Körperkoordination (13,00 (95 %-KI [-19,84; 59,30])), Schnelligkeit und Geschicklichkeit (-4,69 (95 %-KI [-35,32; 40,46])) und Gesamtwert (6,04 (95 %-KI [-3,21; 16,17])) (Tabelle 4-35).

Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R

In der Studie rhLAMAN-05 ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Änderung von Baseline zu Woche 52, weder für den Unterschied der absoluten Änderung mit -0,04 (95 %-KI [-0,57; 0,48]) für äquivalentes Alter Visualisierung und logisches Denken (VR) und -0,18 (95 %-KI [-1,09; 0,73]) für Aufmerksamkeit und Gedächtnis (AM), noch für den Unterschied der relativen Änderung mit 0,28 (95 %-KI [-7,43; 8,62]) für VR und -2,43 (95 %-KI [-15,33; 12,43]) für AM (Tabelle 4-35).

Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie

In der Studie rhLAMAN-05 ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Änderung von Baseline zu Woche 52, weder für den Unterschied der absoluten Änderung für Knochenleitung des besseren Ohrs mit 2,87 (95 %-KI [-1,68; 7,42]), für Luftleitung des linken Ohrs mit 1,44 (95 %-KI [-4,62; 7,50]) oder für Luftleitung des rechten Ohrs mit 4,58 (95 %-KI [-4,64; 13,81]), noch für den Unterschied der relativen Änderung für Knochenleitung des besseren Ohrs mit 8,40 (95 %-KI [-1,17; 18,90]), für Luftleitung des linken Ohrs mit 3,09 (95 %-KI [-8,05; 15,57]) oder für Luftleitung des rechten Ohrs mit 10,15 (95 %-KI [-4,42; 26,93]) (Tabelle 4-35).

Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden

In der Studie rhLAMAN-05 ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, weder für den Unterschied der absoluten Änderung mit 0,03 (95 %-KI [-0,44; 0,49]), noch für den Unterschied der relativen Änderung mit -5,55 (95 %-KI [-39,15; 46,60]) (Tabelle 4-35).

Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L

Für den Endpunkt der Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L Index und EQ-5D-5L VAS ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, weder für den Unterschied der absoluten Änderung mit 0,01 (95 %-KI [-0,08; 0,11]) für EQ-5D-5L Index und -1,25 (95 %-KI [-12,33; 9,82]) für EQ-5D-5L VAS, noch für den Unterschied der relativen Änderung mit 2,51 (95 %-KI [-13,24; 21,11]) für EQ-5D-5L Index und -0,30 (95 %-KI [-16,51; 19,05]) für EQ-5D-5L VAS (Tabelle 4-35).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

4.3.1.3.1.6 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-05	Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie wird in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Studie auftreten. Der Prüfarzt beobachtet den Zustand eines Patienten über die gesamte Studie hinweg, von der Unterschrift der Einverständniserklärung bis zum Studienende (Visite zum Ende der Studie). Der Prüfarzt dokumentiert alle UE im CRF und dokumentiert folgende Informationen: Diagnose, Tag und Zeit des Beginns (nur wenn am Tag der Dosierungsgabe), ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation, Folgen, und Schweregrad. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zur Rate an tödlichen UE, Gesamtrate UE, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und zur Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE. Zusätzlich werden UE nach Systemorganklasse (SOC) und deskriptiv nach <i>preferred terms</i> (PT) dargestellt. Ein UE ist definiert als jegliches unerwartete Auftreten einer medizinischen Wirkung in einem Patienten einer klinischen Studie, der die Studienmedikation erhalten hat. Das UE muss nicht zwingend mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Eingeschlossen sind jegliche unerwünschten Anzeichen (einschließlich ungewöhnlicher Laborwerte), Symptome, oder Krankheiten, die temporär mit der Behandlung in Verbindung stehen, unabhängig davon, ob ein tatsächlicher Zusammenhang besteht. UE ist als schwerwiegend definiert, wenn es tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder die Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler darstellt. Studien-/Therapieabbrüche wegen UE waren definiert als Ereignisse, in denen der Patient an einem untragbaren unerwünschten Ereignis litt und der Patient eine infusionsbedingte Reaktion zeigte, aufgrund derer der Prüfarzt den Patienten aus der Studie ausschloss bzw. die Weiterbehandlung mit der Studienmedikation beendete. Die Beschreibung der UE nach SOC und PT findet auf Basis der Terminologie des MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>, v.16.0) statt. Die Analyse basiert auf dem Sicherheitsanalyse-Set.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
rhLAMAN-05	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterhebung in der Studie rhLAMAN-05 erfolgt sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig und es gibt keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-05 Sicherheitsanalyse-Set	Velmanase alfa	Placebo	Velmanase alfa vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Tödliche UE	0/15 (0,0)	0/10 (0,0)	n. s.	n. s.	n. s.
Gesamtrate UE	15/15 (100)	9/10 (90,0)	n. s.	1,11 [0,61; 2,01]	10,0 [-8,6; 28,6]
Schwerwiegende UE	5/15 (33,3)	0/10 (0,0)	n. s.	n. s.	33,3 [9,5; 57,2]

rhLAMAN-05 Sicherheitsanalyse-Set	Velmanase alfa	Placebo	Velmanase alfa vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Gesamtrate Studien-/ Therapieabbrüche wegen UE	0/0 (0)	0/0 (0)	n. s.	n. s.	n. s.
UE nach Systemorganklassen <i>Preferred Term (≥ 2 Patienten)</i>					
Erkrankungen des Blu- tes und des Lymph- systems	1/15 (6,7)	0/10 (0,0)	n. s.	n. s.	6,7 [−6,0; 19,3]
Herzerkrankungen	1/15 (6,7)	1/10 (10,0)	0,64 [0,04; 11,63]	0,67 [0,05; 9,47]	−3,3 [−25,8; 19,1]
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1/15 (6,7)	0/10 (0,0)	n. s.	n. s.	6,7 [−6,0; 19,3]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0/15 (0,0)	3/10 (30,0)	n. s.	n. s.	−30,0 [−58,4; −1,6]
<i>Unbehagen des Ohrs</i>	0	2/10 (20,0)	n. b.	n. b.:	n. b.:
Augenerkrankungen	2/15 (13,3)	0/10 (0,0)	n. s.	n. s.	13,3 [−3,9; 30,5]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9/15 (60,0)	8/10 (80,0)	0,38 [0,06; 2,41]	0,75 [0,45; 1,26]	−20,0 [−55,1; 15,1]
<i>Erbrechen</i>	3/15 (20,0)	4/10 (40,0)	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Diarrhö</i>	2/15 (13,3)	3/10 (30,0)	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Zahnschmerzen</i>	2/15 (13,3)	0	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Obstipation</i>	1/15 (6,7)	1/10 (10,0)	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Karies</i>	1/15 (6,7)	1/10 (10,0)	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Übelkeit</i>	1/15 (6,7)	1/10 (10,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verabreichungsort	6/15 (40,0)	7/10 (70,0)	0,29 [0,05; 1,57]	0,57 [0,27; 1,20]	−30,0 [−67,7; 7,7]
<i>Pyrexie</i>	6/15 (40,0)	5/10 (50,0)	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Ödem peripher</i>	1/15 (6,7)	1/10 (10,0)	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Fatigue</i>	1/15 (6,7)	1/10 (10,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Erkrankungen des Immunsystems	2/15 (13,3)	2/10 (20,0)	0,62 [0,07; 5,28]	0,67 [0,11; 3,99]	−6,7 [−36,8; 23,5]
<i>Hypersensitivität</i>	2/15 (13,3)	0			
Infektionen und para- sitäre Erkrankungen	13/15 (86,7)	7/10 (70,0)	2,79 [0,37; 20,82]	1,24 [0,79; 1,95]	16,7 [−16,5; 49,9]
<i>Nasopharyngitis</i>	10/15 (66,7)	7/10 (70,0)	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Harnwegsinfekt</i>	1/15 (6,7)	1/10 (10,0)	n. b.	n. b.	n. b.

rhLAMAN-05 Sicherheitsanalyse-Set	Velmanase alfa	Placebo	Velmanase alfa vs. Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
<i>Ohrinfektionen</i>	2/15 (13,3)	1/10 (10,0)	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
<i>akute Mandelentzündung</i>	2/15 (13,3)	0	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
<i>Grippe</i>	2/15 (13,3)	0	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
<i>Gastroenteritis</i>	2/15 (13,3)	0	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe be- dingte Komplikationen	3/15 (20,0)	3/10 (30,0)	0,58 [0,09; 3,717]	0,67 [0,17; 2,67]	-10,0 [-44,9; 24,9]
Untersuchungen	2/15 (13,3)	1/10 (10,0)	1,39 [0,11; 17,67]	1,33 [0,14; 12,82]	3,3 [-22,0; 28,7]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2/15 (13,3)	0/10 (0,0)	<i>n. s.</i>	<i>n. s.</i>	13,3 [-3,9; 30,5]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7/15 (46,7)	5/10 (50,0)	0,88 [0,18; 4,34]	0,93 [0,41; 2,13]	-3,3 [-43,3; 36,6]
<i>Arthralgie</i>	3/15 (20,0)	1/10 (10,0)	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
<i>Schmerz in der Extremität</i>	1/15 (6,7)	1/10 (10,0)	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
<i>Rückenschmerzen</i>	2/15 (13,3)	1/10 (10,0)	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
Erkrankungen des Nervensystems	6/15 (40,0)	5/10 (50,0)	0,67 [0,13; 3,35]	0,80 [0,33; 1,92]	-10,0 [-49,7; 29,7]
<i>Kopfschmerzen</i>	5/15 (33,3)	3/10 (30,0)	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
<i>Schwindel</i>	1/15 (6,7)	2 (20,0)	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
<i>Synkope</i>	2/15 (13,3)	0	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
Psychiatrische Erkrankungen	2/15 (13,3)	2/10 (20,0)	0,62 [0,07; 5,28]	0,67 [0,11; 3,99]	-6,7 [-36,8; 23,5]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2/15 (13,3)	0/10 (0,0)	<i>n. s.</i>	<i>n. s.</i>	13,3 [-3,9; 30,5]
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediasti- nums	4/15 (26,7)	2/10 (20,0)	1,46 [0,21; 9,98]	1,33 [0,30; 5,96]	6,7 [-26,7; 40,1]
<i>Epistaxis</i>	1/15 (6,7)	1/10 (10,0)	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>	<i>n. b.</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	5/15 (33,3)	0/10 (0,0)	<i>n. s.</i>	<i>n. s.</i>	33,3 [9,5; 57,2]
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; n. b.: nicht berechnet; n. s.: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall					

Die Analysen zum Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit der direktvergleichenden Studie rhLAMAN-05 sind aufgrund der kleinen Patientenpopulation und der geringen Anzahl an Ereignissen eingeschränkt interpretierbar.

In der Studie rhLAMAN-05 tritt bis Woche 52 kein Todesfall auf. Bezüglich der Gesamtrate UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit RR von 1,11 (95 %-KI [0,61; 2,01]). Bezüglich schwerwiegender UE (SUE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Behandlungsarmen bezüglich der RD von 33,3 (95 %-KI [9,5; 57,2]), OR und RR sind aufgrund von 0 Ereignissen im Kontrollarm nicht schätzbar.

Einschließlich der SUE treten keine UE auf, die zum Studien-/Therapieabbruch führen. Bezüglich UE nach SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Velmanase alfa gegenüber Placebo für Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths mit einer RD von -30,0 (95 %-KI [-58,4; -1,6]) und ein statistisch signifikanter Nachteil für Velmanase alfa gegenüber Placebo für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit einer RD von 33,3 (95 %-KI [9,5; 57,2]). OR und RR sind jeweils aufgrund von 0 Ereignissen im Kontrollarm nicht schätzbar. Für alle anderen UE nach SOC zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-38).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis

individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Velmanase alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Morbidität und Lebensqualität

Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels

In der placebo-kontrollierten Studie rhLAMAN-05 erreichen nach 52 Wochen 100 % (15/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 20 % (2/10) der Patienten unter Placebo eine klinisch relevante Verbesserung der Pharmakodynamik (Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung) (RR: 5,00 (95 %-KI [1,34; 18,62])) (Tabelle 4-12).

Insgesamt zeigt sich nach 52 Wochen ein signifikanter Unterschied in der Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels zwischen Velmanase alfa und Placebo (Unterschied der relativen Änderung: $-70,47$ (95 %-KI $[-78,35; -59,72]$, Unterschied der absoluten Änderung: $-3,50$ (95 %-KI $[-4,37; -2,62]$) (Tabelle 4-13).

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit

In der placebo-kontrollierten Studie rhLAMAN-05 erreichen nach 52 Wochen 60 % (9/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 30 % (3/10) der Patienten unter Placebo eine klinisch

relevante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (RR: 2,00 (95 %-KI [0,71; 5,62])) (Tabelle 4-16).

Hinsichtlich der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT erreichen 20 % (3/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 10 % (1/10) der Patienten unter Placebo den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung der Treppensteig-Geschwindigkeit um ≥ 7 Stufen/Minute (RR: 2,00 (95 %-KI [0,24; 16,61])). Insgesamt erreichen die Patienten nach 52 Wochen mit Velmanase alfa eine Verbesserung des 3MSCT, wohingegen die Patienten unter Placebo eine Verschlechterung erfahren (Unterschied der relativen Änderung: 3,01 (95 %-KI [-9,86; 17,72]), Unterschied der absoluten Änderung: 2,62 (95 %-KI [-3,81; 9,05])) (Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18).

Hinsichtlich der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT erreichen 20 % (3/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 10 % (1/10) der Patienten unter Placebo den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung der innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Strecke um ≥ 30 m (RR: 2,00 (95 %-KI [0,24; 16,61])). Insgesamt erreichen die Patienten nach 52 Wochen mit Velmanase alfa eine Verbesserung des 6MWT, wohingegen die Patienten unter Placebo eine Verschlechterung erfahren (Unterschied der relativen Änderung: 1,86 (95 %-KI [-6,63; 11,12]), Unterschied der absoluten Änderung: 7,35 (95 %-KI [-30,76; 45,46])) (Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20).

Hinsichtlich der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% erreichen 33,3 % (5/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 20 % (2/10) der Patienten unter Placebo den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung ihres FVC% um ≥ 10 % (RR: 1,67 (95 %-KI [0,40; 6,97])). Insgesamt erreichen die Patienten nach 52 Wochen mit Velmanase alfa eine stärkere Verbesserung des FVC% als Patienten unter Placebo (Unterschied der relativen Änderung: 8,40 (95 %-KI [-6,06; 25,08]), Unterschied der absoluten Änderung: 5,91 (95 %-KI [-4,78; 16,60])) (Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22).

Veränderung der Lebensqualität

In der placebo-kontrollierten Studie rhLAMAN-05 erreichen nach 52 Wochen 40 % (6/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 40 % (4/10) der Patienten unter Placebo eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (RR: 1,00 (95 %-KI [0,38; 2,66])) (Tabelle 4-25).

Hinsichtlich der Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex erreichen 20 % (3/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 20 % (2/10) der Patienten unter Placebo den klinisch relevanten Schwellenwert einer Veränderung um $\leq -0,130$ Punkte (RR: 1,00 (95 %-KI [0,20; 4,96])). Insgesamt erreichen die Patienten nach 52 Wochen mit Velmanase alfa eine Stabilisierung der alltäglichen Beeinträchtigung, wohingegen die Patienten unter Placebo eine Verschlechterung erfahren (Unterschied der relativen Änderung: -20,94 (95 %-KI [-35,88; -2,53]), Unterschied der absoluten Änderung: -0,22 (95 %-KI [-0,49; 0,04])) (Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27).

Hinsichtlich der Veränderung des Schmerzes mittels CHAQ VAS Schmerz erreichen 33,3 % (5/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 40 % (4/10) der Patienten unter Placebo den

klinisch relevanten Schwellenwert einer Veränderung um $\leq -0,246$ Punkte (RR: 0,83 (95 %-KI [0,29; 2,37])). Insgesamt zeigt sich nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied in der Veränderung des Schmerzes mittels CHAQ VAS Schmerz zwischen Velmanase alfa und Placebo (Unterschied der relativen Änderung: $-48,09$ (95 %-KI [$-84,78$; $77,00$]), Unterschied der absoluten Änderung: $0,21$ (95 %-KI [$-0,37$; $0,79$])) (Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29).

Multi-Domänen-Responderanalyse

In der placebo-kontrollierten Studie rhLAMAN-05 erreichen nach 52 Wochen 86,7 % (13/15) der Patienten unter Velmanase alfa und 30 % (3/10) der Patienten unter Placebo eine klinisch relevante Verbesserung in mindestens 2 der klinisch relevanten Domänen: Pharmakodynamik, körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität (RR: 2,89 (95 %-KI [1,10; 7,60])). Im Velmanase alfa-Arm erreichen 0 % (0) der Patienten keine Response in jeglicher Domäne, 13,3 % (2/15) der Patienten zeigen eine Response in einer Domäne, 73,3 % (11/15) der Patienten zeigen eine Response in zwei Domänen und 13,3 % (2/15) der Patienten zeigen eine Response in drei Domänen, wohingegen im Kontrollarm 40 % (4/10) der Patienten keine Response in jeglicher Domäne zeigen, 30,0 % (3/10) der Patienten eine Response in einer Domäne, 30,0 % (3/10) der Patienten eine Response in zwei Domänen und 0 % (0/10) der Patienten eine Response in drei Domänen zeigen (Tabelle 4-32).

Weitere Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität

Für die weiteren Endpunkte zur Morbidität wie Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1, der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2, der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R, der Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie und zur Lebensqualität wie Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden, EQ-5D-5L Index und EQ-5D-5L VAS zeigt sich in der placebo-kontrollierten Studie rhLAMAN-05 kein statistisch signifikanter Unterschied, sowohl für den Unterschied der absoluten Änderung, als auch für den Unterschied der relativen Änderung (Tabelle 4-35).

Sicherheit und Verträglichkeit

In der placebo-kontrollierten Studie rhLAMAN-05 ereignet sich bis Woche 52 kein Todesfall. Bezüglich der Gesamtrate UE zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit RR von 1,11 (95 %-KI [0,61; 2,01]). Bezüglich schwerwiegender UE zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der RD von 33,3 (95 %-KI [9,5; 57,2]), OR und RR sind aufgrund von 0 Ereignissen im Kontrollarm nicht schätzbar. In keinem Behandlungsarm tritt ein UE auf, das zum Studien- oder Therapieabbruch führt. Bezüglich UE nach SOC zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Velmanase alfa gegen Placebo für Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths mit einer RD von $-30,0$ (95 %-KI [$-58,4$; $-1,6$]) und ein signifikanter Nachteil von Velmanase alfa gegen Placebo für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit einer RD von 33,3 (95 %-KI [9,5; 57,2]), OR und RR sind jeweils aufgrund von 0 Ereignissen im Kontrollarm nicht schätzbar. Für alle anderen UE nach SOC zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-40: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß 4.3.1.3.2.

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-47: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
rhLAMAN-02	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 3 Monate von Einschluss bis zur letzten Gabe der Studienmedikation	i.v. Infusion von CHF-LMZYMAA1: • 6,25 U/kg (~0,2 mg/kg); • 12,5 U/kg (~0,4 mg/kg); • 25 U/kg (~ 0,8 mg/kg); • 50 U/kg (~1,6 mg/kg); • 100 U/kg (~3,2 mg/kg) jeweils einmal pro Woche Mindestens 1 Gabe, maximal 5 Gaben
rhLAMAN-03	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate, dann Verlängerung um weitere 6 Monate	i.v. Infusion von CHF-LMZYMAA1: • 25 U/kg (~0,8 mg/kg); • 50 U/kg (~1,6 mg/kg) wöchentliche Gabe
rhLAMAN-04	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate (später Verlängerung auf insgesamt 20 Monate)	i.v. Infusion von CHF-LMZYMAA1 1 mg/kg wöchentlich
rhLAMAN-07	nein	ja	laufend	36 Monate	i.v. Infusion von CHF-LMZYMAA1 1 mg/kg wöchentlich
CCD-LMZYMAA1-08	nein	ja	laufend	24 Monate	i.v. Infusion von Velmanase alfa 1 mg/kg wöchentlich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
rhLAMAN-09	nein	ja	laufend	36 Monate	i.v. Infusion von CHF-LMZYMAA1 1 mg/kg wöchentlich
rhLAMAN-10	ja	ja	abgeschlossen	12, 24 und 48 Monate	1 mg/kg wöchentlich CHF-LMZYMAA1 1 mg/kg wöchentlich

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-47 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus hat den Stand 26.04.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-47 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
rhLAMAN-02	E2 nicht erfüllt
rhLAMAN-03	E2 nicht erfüllt
rhLAMAN-04	E5 nicht erfüllt
rhLAMAN-07	E4 nicht erfüllt
CCD-LMZYMAA1-08	E4 nicht erfüllt
rhLAMAN-09	E4 nicht erfüllt

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-A.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

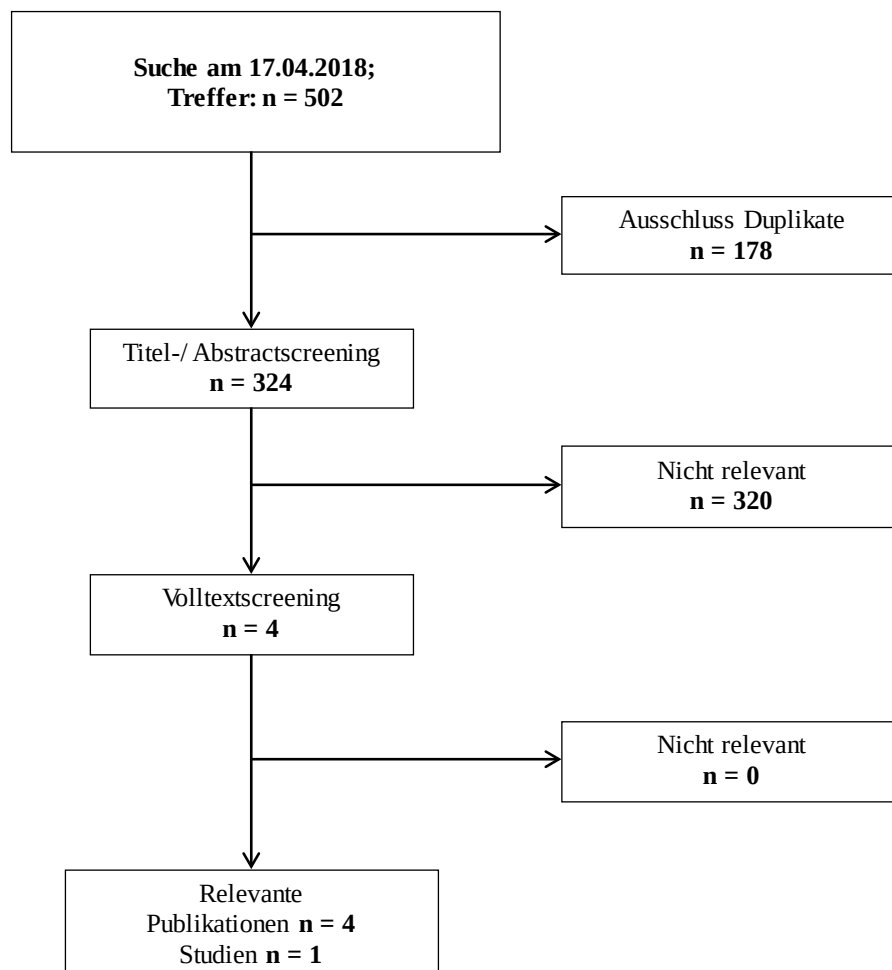


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 17.04.2018 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in den Cochrane Datenbanken (*Cochrane Register of Controlled Trials* und *Cochrane Database of Systematic Reviews*). Recherchiert wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die andere vergleichende und nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Velmanase alfa zur Behandlung der α -Mannosidose beschreiben bzw. auf diese verweisen. Die einzelnen Rechschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Die Recherche ergab insgesamt 502 Treffer, von denen n = 178 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n = 324 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.1). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n = 320 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Es wurden 4 Publikationen im Volltext auf ihre Relevanz überprüft und eingeschlossen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-49: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Un- ternehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecher- che identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
rhLAMAN-10	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.Gov 2017b) WHO ICTRP (ICTRP 2015c, 2017b) EU Clinical Trial Register (EU-Clinical Trials Register 0000e)	ja	ja (Borgwardt et al. 2016; Borgwardt et al. 2017a; Borgwardt et al. 2017b; Lund et al. 2017)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-49 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen ist der 18.04.2018 für PharmNet.Bund (Durchführung der Studienregisterrecherche) und der 02.05.2018 für clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP (Durchführung der Studienregisterrecherche). Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt 29 Treffer. Die eingeschlossene Zulassungsstudie rhLAMAN-10 wurde in insgesamt vier Registereinträgen identifiziert, die in Tabelle 4-49 genannt sind. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben und enthalten somit 25 Registereinträge.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-50: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
rhLAMAN-10	ja	ja	nein	ja (Chiesi 2016c)	ja (EU-Clinical Trials Register 0000e; ICTRP 2015c; Clinicaltrials.Gov 2017b; ICTRP 2017b)	ja (Borgwardt et al. 2016; Borgwardt et al. 2017a; Borgwardt et al. 2017b; Lund et al. 2017; Borgwardt et al. 2018; Harmatz et al. 2018; Lund et al. 2018) ^d
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Die Publikationen von Harmatz et al. 2018 und Lund et al. 2018 erschienen nach der Durchführung der systematischen Literaturrecherche am 17.04.2018 und wurden daher in der Recherche nicht erfasst.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-51: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
rhLAMAN-10	offene, nicht- randomisierte Studie	rhLAMAN-10 (n = 19): Teilnahme am Nachsorgeprogramm der Studien rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 oder rhLAMAN-05 In Analyse zusätzlich eingeschlossen: Teil- nahme an Studien rhLAMAN-07 (n = 7) oder rhLAMAN-09 (n = 8).	rhLAMAN-10 (n = 19) Velmanase alfa 1 mg/kg Körperge- wicht, i.v., 1x wöchent- lich als Teil eines Nachsorgeprogramms In Analyse zusätzlich eingeschlossen (n = 15) aus rhLAMAN-07 und rhLAMAN-09: Zum Zeitpunkt der Evaluierung waren alle Patienten ≥ 1 Jahr mit Velmanase alfa, 1 mg/kg Körper- gewicht, i.v. 1x wöchentlich, behandelt worden.	rhLAMAN-10: Obligatorische Dosis Velmanase alfa an Tag 1 gemäß des zugehöri- gen Nachsorgepro- gramms mit darauf- folgenden Evaluie- rungs-Visite (Tag 1–6), danach Ende der Studie (Tag 6) Analyse basiert auf: Baseline-Wert ($\triangleq$ Tag der ersten Dosis) und letztem beobachteten Wert ($\triangleq$ letzter verfü- gbarer Wert am Ende der rhLAMAN-Studie, an der der Patient teilgenommen hat (Evaluierungs-Visite)	Departments of Clinical Genetics des Copenhagen University Hospital, des Rigshospitalet, und von Bispebjerg, Dänemark 16.02.2015– 13.06.2015	Primäre Endpunkte: Veränderung Serum- Oligosaccharid- Spiegel, Veränderung körperliche Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Veränderung körper- liche Leistungsfähig- keit mittels 6MWT, Veränderung körperliche Leistungsfähigkeit mittels Lungenfunk- tionsparameter FVC% und FEV1, Verände- rung grob- und fein- motorische Fähig- keiten mittels BOT2, Veränderung kogniti- ver Eigenschaften

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						mittels Leiter R, Veränderung Hörleistung mittels Reintonaudiometrie, Veränderung alltägliche Beeinträchtigung mittels CHAQ (Beeinträchtigungsindex, VAS Schmerz; VAS Allgemeines Wohlbefinden), Veränderung Lebensqualität mittels EQ-5D-5L (Index, VAS); Sicherheit und Verträglichkeit mittels Unerwünschter Ereignisse
Quelle: Chiesi 2016c						

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Velmanase alfa	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
rhLAMAN-10	Velmanase alfa, 1 mg/kg Körpergewicht, i.v., 1x wöchentlich gemäß Nachsorgeprogramm bzw. rhLAMAN-07 und rhLAMAN-09	Vorbehandlung mit Velmanase alfa mit 6,25– 100 U/kg (rhLAMAN-02), 25–50 U/kg (rhLAMAN-03), 1 mg/kg (rhLAMAN-04, rhLAMAN-05). Alle Patienten: Behandlung mit Velmanase alfa 1 mg/kg seit mindestens 1 Jahre zum Zeitpunkt der Evaluierungs-Visite

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10	Full Analysis Set
Anzahl, N	33
Alter, Jahre, Mittelwert (SD)	17,1 (7,8)
Geschlecht, Anteil weiblich (%)	13 (39,4)
Größe, Meter, Mittelwert (SD)	1,53 (0,18)
Gewicht, kg, Mittelwert (SD)	58,8 (18,6)
BMI, kg/m², Mittelwert (SD)	24,3 (4,3)
Ethnie, Anteil Weiß (%)	33 (100,0)
Serum-Oligosaccharide (µmol/l), Mittelwert (SD)	6,9 (2,3)
3MSCT, Stufen/Minute, Mittelwert (SD)	53,6 (12,5)
6MWT, Meter, Mittelwert (SD)	466,6 (90,1)
FVC%, Mittelwert (SD)	84,9 (18,6)
FEV1 (l), Mittelwert (SD)	2,4 (1,0)
BOT2 Gesamtwert, Mittelwert (SD)	107,0 (47,6)
BOT2 Körperkoordination, Mittelwert (SD)	17,8 (11,1)
BOT2 Handkoordination, Mittelwert (SD)	29,2 (15,8)
BOT2 Feinmotorische Steuerung, Mittelwert (SD)	49,8 (21,8)
BOT2 Schnelligkeit & Geschicklichkeit, Mittelwert (SD)	10,2 (6,8)
Leiter R – äquivalentes Alter Visualisierung und logisches Denken, Jahre, Mittelwert (SD)	5,9 (1,6)
Leiter R – äquivalentes Alter Aufmerksamkeit und Gedächtnis, Jahre, Mittelwert (SD)	6,5 (2,2)
Knochenleitung des besseren Ohrs, dBHL, Mittelwert (SD)	52,6 (12,4)
Luftleitung des linken Ohrs, dBHL, Mittelwert (SD)	62,3 (16,5)
Luftleitung des rechten Ohrs, dBHL, Mittelwert (SD)	61,8 (17,9)

rhLAMAN-10	Full Analysis Set
CHAQ Beeinträchtigungsindex, Mittelwert (SD)	1,4 (0,8)
CHAQ VAS Schmerz, Mittelwert (SD)	0,6 (0,7)
CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden, Mittelwert (SD)	1,0 (0,8)
EQ-5D-5L VAS, Mittelwert (SD)	67,9 (18,2)
EQ-5D-5L Index, Punkte, Mittelwert (SD)	0,6 (0,2)
BMI: Body Mass Index; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten zweite Edition; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; dBHL: Dezibel Hörverlust; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensionen-5 Level-Fragebogen; FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; kg: Kilogramm; l: Liter; Leiter R: Leiter Internationale Leistungs-Skala – überarbeitet; m: Meter; n: Anzahl an Patienten; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: Chiesi 2016c	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie rhLAMAN-10 ist eine offene, nicht randomisierte klinische Studie, die die Langzeitwirksamkeit der Velmanase alfa-Behandlung bei Patienten mit α -Mannosidose untersucht.

Die Patienten der Studie rhLAMAN-10 wurden zuvor in den Studien rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 und/oder rhLAMAN-05 sowie im Rahmen eines Nachsorgeprogramms mit Velmanase alfa behandelt. Ausschlusskriterien sind unter anderem vorherige Knochenmarktransplantationen, Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes eine Studienteilnahme ausschließen, oder eine Behandlungsunterbrechung in zwei aufeinander folgenden Wochen. Zu Beginn der Studie erhalten alle Patienten (n = 19) eine Dosis Velmanase alfa (i.v., 1 mg/kg Körpergewicht), die für diese Woche die Dosis im Nachsorgeprogramm ersetzt, woraufhin die Evaluierungsvisite von Tag 1–6 folgt, in denen entsprechende Parameter erhoben werden. Die Daten der Patienten der Studie rhLAMAN-10 werden mit den Daten von Patienten der zum Zeitpunkt der Studie noch laufenden Studien rhLAMAN-07 (n = 7) und rhLAMAN-09 (n = 8) gepoolt, die wie die Teilnehmer des Nachsorgeprogramms CHF-LMZYMAA1 zum Zeitpunkt der Evaluierung ebenfalls seit mindestens einem Jahr einmal wöchentlich mit 1 mg/kg Körpergewicht Velmanase alfa (i.v.) behandelt werden.

Die Analyse basiert auf den Änderungen von Baseline (definiert als die Werte am Tag der ersten Dosis Velmanase alfa) über mehrere Zeitpunkte bis hin zu Monat 48 beziehungsweise zur letzten verfügbaren Beobachtung (*last observation*, definiert als letzter verfügbarer Wert im Rahmen der Studie, an der der Patient teilgenommen hat, d. h. rhLAMAN-10, rhLAMAN-07 oder rhLAMAN-09). Im Studienbericht werden die absolute und relative Änderung aller Endpunkte von Baseline zum beobachteten Wert auf Populationsebene mit gepaartem t-Test

analysiert. Post-hoc wird die adjustierte absolute und relative Änderung von Baseline auf Basis eines ANCOVA-Modells unter Berücksichtigung entsprechender Baselinewerte und Alter als kontinuierliche Kovariaten berechnet und mit 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Fehlende Werte werden mithilfe multipler Imputation ergänzt. Die Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt zur Gesamtrate UE, zu schwerwiegenden UE (SUE), zu tödlichen UE und zur Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE. Zusätzlich wurden die UE entsprechend der Systemorganklasse (SOC) und den *preferred terms* (PT) des MedDRA-Wörterbuchs (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, v.16.0) dargestellt.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte findet auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS) statt, das alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis Velmanase alfa erhielten und bei denen für mindestens einen Endpunkt Werte nach Baseline vorliegen. Die Sicherheit und Verträglichkeit wird auf Basis des Sicherheitsanalyse-Sets analysiert, das alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis Velmanase alfa erhielten. Patienten wurden unabhängig von der Einhaltung des Studienprotokolls berücksichtigt.

Studienpopulation

Die Gesamt-Studienpopulation besteht aus Patienten (n = 33) der Nachsorgeprogramme der Studien rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 oder rhLAMAN-05 und Patienten der Studien rhLAMAN-07 und rhLAMAN-09.

Das Anwendungsgebiet von Velmanase alfa basiert auf den zwei zulassungsbegründenden Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10, die nur Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Erkrankung einschloss. Daher entspricht die Studienpopulation der hier betrachtenden Zielpopulation und deckt das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung adäquat ab (EU-Kommission 2018a).

Bezüglich demographischer Daten liegt das mittlere Alter bei 17,1 Jahren. Die mittlere Größe liegt bei 1,53 m. Das mittlere Gewicht und der durchschnittliche BMI liegen bei 58,8 kg und 24,3 kg/m². Der prozentuale Anteil der weiblichen Patienten ist 39,4 %. Alle Patienten sind ethnisch weiß.

Der Serum-Oligosaccharid-Spiegel liegt zu Baseline bei 6,9 µmol/l. Bezüglich körperlicher Leistungsfähigkeit liegen die durchschnittlichen bzw. mittleren Werte des 3MSCT und des 6MWT zu Baseline bei 53,6 Stufen/Minute und 466,6 m. Parameter der Lungenfunktion bei Baseline belaufen sich auf 84,9 % des vorhergesagten Normalwertes der FVC und 2,44 l für die FEV1. Die Grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2 zu Baseline liegen im Mittel bei einem Gesamtwert von 107,0, einem Körperkoordinations-Wert von 17,8, einem Handkoordinations-Wert von 29,2, einem Wert für feinmotorische Steuerung von 49,8 und einem Wert für Schnelligkeit & Geschicklichkeit von 10,2. Die kognitiven Eigenschaften, gemessen anhand des Leiter R, liegen zu Baseline bei einem äquivalenten Alter von 5,9 Jahren für Visualisierung und logisches Denken (VR) und von 6,5 Jahren für Aufmerksamkeit und Gedächtnis (AM). Die Hörleistung liegt zu Baseline bei 52,6 dBHL für Knochenleitung des besseren Ohrs, 62,3 dBHL für Luftleitung des linken Ohrs und 61,8 dBHL für Luftleitung des

rechten Ohrs. Bezüglich der alltäglichen Beeinträchtigung bei Baseline liegt der CHAQ Beeinträchtigungsindex bei 1,4, der CHAQ VAS Schmerz bei 0,6 und der CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden bei 1,0, und bezüglich der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L Index bei 0,6 und mittels EQ-5D-5L VAS bei 67,9.

Die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 sind aus mehreren Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studie wurde zum einen in Deutschland selbst und zum anderen in anderen westlichen Industrieländern Europas durchgeführt, die mit Deutschland vergleichbar sind (Belgien, Dänemark, Frankreich, Schweden und Spanien). Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung werden Patienten mit α -Mannosidose derzeit nur von sehr erfahrenen Ärzten behandelt. Dieses Vorgehen entspricht der Versorgung in dem deutschen Versorgungskontext. Darüber hinaus sind die Patientencharakteristika (Ethnie etc.) ebenfalls vergleichbar zu denen der deutschen Bevölkerungsgruppe mit α -Mannosidose. Die Dosierung der Behandlung entsprach den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation. Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; IQWiG 2017).

Aus diesen Gründen findet keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise statt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt-kategorie	Mortalität	Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
rhLAMAN-10	nein	ja	ja
Endpunkte	Als tödliche unerwünschte Ereignisse unter dem Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt	• Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels • Veränderung der Körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT, 6MWT und mittels der Lungenfunktionsparameter FVC und FEV1 • Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung im Alltag mittels CHAQ • Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L • Multi-Domänen-Respondermodell • Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2 • Veränderung der kognitiven Fähigkeiten mittels Leiter R • Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie	• Rate an tödlichen unerwünschten Ereignissen (UE) • Gesamtrate UE • Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) • Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE • UE nach Systemorganklasse (SOC) und <i>preferred terms</i> (PT)

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – Weitere Untersuchungen

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in

einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.1 Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung der Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-10	Die Messung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels erfolgt qualitativ mittels der <i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-Of-Flight</i> (MALDI-TOF) und quantitativ mittels <i>High Performance Liquid Chromatography</i> (HPLC). Die Assays wurden standardisiert am <i>Danish Technology Institute</i> durchgeführt. Eine Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels, angegeben in $\mu\text{mol/l}$, bedeutet eine Verbesserung für den Patienten. Da α-Mannosidose sich durch eine große Variabilität in der Krankheitsschwere, in der Ausprägung der klinischen Symptomatik und durch einen patientenindividuellen Verlauf der Progression auszeichnet, ist bei kleinen Studienpopulation die Aussagekraft kontinuierlicher Effektivvariablen begrenzt. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von α-Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind keine verlässlichen Angaben zur minimalen klinisch relevanten Änderung MCID des Serum-Oligosaccharid-Spiegels in α-Mannosidose-Patienten verfügbar. Es wurden deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens – basierend auf einer Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der α-Mannosidose ähnelten, berücksichtigte, und unter Beratung von Experten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte patientenrelevanter Endpunkte in α-Mannosidose definiert. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden Domänen-Responderanalysen durchgeführt und eine Response bezüglich des Serum-Oligosaccharid-Spiegels als Response der Domäne der Pharmakodynamik definiert. Der Schwellenwert für die pharmakodynamische Domäne (Serum-Oligosaccharid-Spiegel) wurde auf $4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung festgelegt, da alle Patienten der Studie rhLAMAN-05 vor der Behandlung einen Spiegel von $> 4 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen. Die Analyse basiert auf dem <i>Full Analysis Set</i> und der Veränderung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzial verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; IQWiG 2017). Aus diesen Gründen findet keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise statt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-57: Deskriptive Darstellung der Responderanalyse der Domäne Pharmakodynamik (Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$) zur letzten verfügbaren Beobachtung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	n/N (%)
Erreichen eines Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter verfügbarer Beobachtung	30/33 (90,9)
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt	

In der Studie rhLAMAN-10 erreichen 30/33 (90,9 %) Patienten eine Response in der Domäne der Pharmakodynamik (Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung) (Tabelle 4-57).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a
Serum-Oligosaccharid- Spiegel ($\mu\text{mol/l}$)	33	6,9 (2,3)	2,3 (2,2)	-4,59 [-5,39; -3,79]	-72,31 [-78,14; -64,94]
a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall					

Für den Endpunkt Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel ergibt sich in der Studie rhLAMAN-10 eine statistisch signifikante Senkung des Serumspiegels von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung relativ um -72,31 (95 %-KI [-78,14; -64,94]) und absolut um -4,59 (95 %-KI [-5,39; -3,79]) (Tabelle 4-58).

4.3.2.3.1.2 Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-10	Der Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit wird mittels folgender Instrumente operationalisiert: Der 3MSCT misst die Anzahl der Treppenstufen, die ein Patient innerhalb von drei Minuten ersteigen kann. Die erklommenen Treppenstufen werden durch die Zeit in Minuten geteilt. Wenn ein Patient das Ende der Treppe vor 3 Minuten erreicht,

wird die Anzahl der Treppenstufen durch die tatsächlich benötigte Zeit dividiert. Wenn ein Patient den Test aufgrund von Erschöpfung oder ähnlichen Gründen vorzeitig abbricht, wird die Anzahl der bis dahin erklommenen Stufen durch drei Minuten geteilt. Der Test wird pro Patient ebenfalls jeweils zweimal durchgeführt und das jeweils bessere der beiden Ergebnisse herangezogen. Der 3MSCT wurde in Übereinstimmung mit den Vorgaben durchgeführt. Eine Steigerung der Anzahl an Stufen/Minute für den 3MSCT gelten als spürbare Verbesserung für den Patienten.

- Der 6MWT wird von einem dafür ausgebildeten Physiotherapeuten in Übereinstimmung mit dem etablierten Standard der *American Thoracic Society* (ATS) durchgeführt. Der Test misst die Strecke, die ein Patient innerhalb von sechs Minuten auf einem harten, flachen Untergrund (hier: ein 50 m langer Krankenhausflur, vor- und zurückgehend) zurücklegt. Patienten sollen während des Tests bequeme Kleidung und Schuhe tragen, das Benutzen von Gehhilfen ist gestattet. Ein Aufwärmen vor dem Test ist nicht vorgesehen und Patienten sollen innerhalb von zwei Stunden nicht intensiv Sport machen. Vor dem Beginn des Tests soll der Patient mindestens 10 min in der Nähe der Startposition in Ruhe auf einem Stuhl sitzen. Der Durchführer des Tests misst das Ergebnis mithilfe einer Stoppuhr, die auf 6 min gesetzt ist, und einem mechanischen Rundenzähler. Standardisierte Instruktionen und Ermutigungen sind im Statement der ATS beschrieben. Der Test wird zu jedem Erhebungszeitpunkt zweimal durchgeführt und das jeweils bessere der beiden Ergebnisse herangezogen. Dabei wird der Wiederholungstest zur gleichen Tageszeit durchgeführt, um intra-Tages-Variabilität zu minimieren.
- Die FVC erfasst das Lungenvolumen zwischen maximaler Ein- und Ausatmung und wird als Prozentsatz des vorhergesagten Normalwertes angegeben. Als Referenzpopulation für FVC-Werte dient dabei eine alle Altersgruppen abdeckende Population. Der Endpunkt wird nach den Standards der ATS und der *European Respiratory Society* durchgeführt, je dreimal erhoben und jeweils das Beste der drei Resultate für weitere Analysen verwendet. Steigerungen der FVC% gelten als Verbesserung für den Patienten.

Da α -Mannosidose sich durch eine große Variabilität in der Krankheitsschwere und patientenindividuellem Verlauf der Progression auszeichnet, ist bei kleinen Studienpopulationen die Aussagekraft kontinuierlicher Effektivvariablen begrenzt. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von α -Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind derzeit keine validierten Angaben zu den MCID des 3MSCT, des 6MWT und des FVC% in α -Mannosidose-Patienten verfügbar. Es wurden deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens – basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der α -Mannosidose ähnelten, berücksichtigt, und unter Beratung von Experten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte patientenrelevanter Endpunkte in α -Mannosidose definiert: Basierend auf klinischer Plausibilität und in Referenz zu vergleichbaren Krankheiten wurde für den 3MSCT ein MCID von einer absoluten Steigerung um 7 Stufen/Minute, für den 6MWT ein MCID von einer absoluten Veränderung ≥ 30 m und für FVC% ein MCID von einer von absolute Veränderung ≥ 10 % definiert.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden Domänen-Responderanalysen durchgeführt. Die Responderanalyse der Domäne „Körperliche Leistungsfähigkeit“ schließt die Responder in den Endpunkten der körperlichen Leistungsfähigkeit ein: absolute Veränderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Veränderung ≥ 30 m für 6MWT oder absolute Veränderung ≥ 10 % für FVC%. In der Domäne wird eine Response erreicht, wenn in mindestens einem dieser Endpunkte der Patient eine Response erreicht zeigt.

Die Analyse basiert auf dem *Full Analysis Set* und der Veränderung von Baseline zum letzten verfügbaren Beobachtung.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzial verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; IQWiG 2017). Aus diesen Gründen findet keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise statt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Responderanalyse der Domäne körperliche Leistungsfähigkeit

Tabelle 4-60: Deskriptive Darstellung der Responderanalyse der Domäne körperliche Leistungsfähigkeit zur letzten verfügbaren Beobachtung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	n/N (%)
Domänenresponder körperliche Leistungsfähigkeit (absolute Veränderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Veränderung ≥ 30 m für 6MWT oder absolute Veränderung $\geq 10\%$ für FVC%)	24/33 (72,7)

In der Studie rhLAMAN-10 erreichen 24/33 (72,7 %) Patienten eine Response in der Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit (Tabelle 4-60).

Die Ergebnisse der Responderanalyse stützen die Ergebnisse der Analyse mit den kontinuierlichen Werten.

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT

Tabelle 4-61: Deskriptive Darstellung der Response zur absolute Änderung des 3MSCT ≥ 7 Stufen/Minute aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	n/N (%)
Absolute Änderung des 3MSCT ≥ 7 Stufen/Minute	16/33 (48,5)
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test	

In der Studie rhLAMAN-10 erreichen 16/33 (48,5 %) Patienten eine absolute Änderung des 3MSCT ≥ 7 Stufen/Minute zur letzten verfügbaren Beobachtung (Tabelle 4-61). Die Ergebnisse der Responderanalyse stützen die Ergebnisse der Analyse mit den kontinuierlichen Werten.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a
3MSCT, Stufen/Minute	33	53,6 (12,5)	60,0 (16,3)	6,38 [2,88; 9,88]	11,25 [4,37; 18,57]

a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

In der Studie rhLAMAN-10 ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT eine statistisch signifikante absolute Änderung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung um 6,38 (95 %-KI [2,88; 9,88]) und eine signifikante relative Steigerung von Baseline um 11,25 % (95 %-KI [4,37; 18,57]) (Tabelle 4-62).

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT

Tabelle 4-63: Deskriptive Darstellung der Response zur absoluten Änderung des 6MWT ≥ 30 m aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	n/N (%)
Absolute Änderung des 6MWT ≥ 30 m	16/33 (48,5)

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest

In der Studie rhLAMAN-10 erreichen 16/33 (48,5 %) Patienten eine absolute Änderung des 6MWT ≥ 30 m zur letzten verfügbaren Beobachtung (Tabelle 4-63). Die Ergebnisse der Responderanalyse stützen die Ergebnisse der Analyse mit den kontinuierlichen Werten.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a
6MWT, Meter	33	466,6 (90,1)	489,0 (85,7)	22,38 [1,69; 43,07]	5,51 [0,69; 10,55]

a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

In der Studie rhLAMAN-10 ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT eine statistisch signifikante absolute Änderung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung um 22,38 (95 %-KI [1,69; 43,07]) und eine signifikante relative Steigerung von Baseline um 5,51 (95 %-KI [0,69; 10,55]) (Tabelle 4-64).

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC%

Tabelle 4-65: Deskriptive Darstellung der Response zur absoluten Änderung FVC% ≥ 10 % aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	n/N (%)
Absolute Änderung FVC% ≥ 10 %	13/33 (39,4)
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; FVC: Forcierte Vitalkapazität	

In der Studie rhLAMAN-10 erreichen 13/33 (39,4 %) Patienten eine absolute Änderung des FVC% ≥ 10 % zur letzten verfügbaren Beobachtung (Tabelle 4-65). Die Ergebnisse der Responderanalyse stützen die Ergebnisse der Analyse mit den kontinuierlichen Werten.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a
FVC%	33	84,9 (18,6)	93,1 (21,7)	8,05 [2,41; 13,70]	8,67 [1,29; 16,59]
a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; FVC: Forciertes Vitalkapazität, FEV1: Einsekundenkapazität; l: Liter; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall					

Für die Veränderung der Lungenfunktion mittels FVC% ergibt sich in der Studie rhLAMAN-10 eine statistisch signifikante relative und absolute Verbesserungen von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung: Der FVC% verbessert sich relativ um 8,67 (95 %-KI [1,29; 16,59]) und absolut um 8,05 (95 %-KI [2,41; 13,70]) (Tabelle 4-66).

4.3.2.3.1.3 Veränderung der Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung Veränderung der Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-10	Der Endpunkt Veränderung der Lebensqualität wird mittels folgender Instrumente operationalisiert: Der CHAQ ist eine Adaption des <i>Stanford Health Assessment Questionnaire</i> und wurde zur Messung funktionaler Fähigkeiten und Lebensqualität bei Kindern mit JIA entwickelt. Der EndpunktCHAQ Beeinträchtigungsindex berechnet sich als Mittelwert aus acht Domänen. Die acht Subtests sind Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen,

Studie	Operationalisierung
	Essen, Gehen, Hygiene, Aktionsradius, Greifen und weitere Aktivitäten. Der Score für jede Frage (2–5 Items pro Subtest, Item-Scores über die Subtests gemittelt) wurde jeweils anhand folgender Skala erhoben: ohne Schwierigkeiten (0), mit einigen Schwierigkeiten (1), mit großen Schwierigkeiten (2), nicht machbar (3). Falls bei einer der Aktivitäten Hilfestellung benötigt wurde, war der höchstmögliche erreichbare Wert 2. • Der CHAQ VAS Schmerz wurde mit einer visuellen Analogskala (VAS) gemessen. Die sich ergebenden Distanzen auf der Skala wurden jeweils auf einen Wertebereich zwischen 0 und 3 skaliert. Der CHAQ wurde von den berechtigten Vormündern der Patienten stellvertretend durchgeführt, was eine validierte Praxis ist. Eine Reduktion der CHAQ-Werte wird als Verbesserung für den Patienten gewertet. Da α-Mannosidose sich durch eine große Variabilität in der Krankheitsschwere und patientenindividuellem Verlauf der Progression auszeichnet, ist bei kleinen Studienpopulationen die Aussagekraft kontinuierlicher Effektvariablen begrenzt. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von α-Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind keine verlässlichen Angaben zum MCID des CHAQ in α-Mannosidose-Patienten verfügbar. Es wurden deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens – basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der α-Mannosidose ähnelten, berücksichtigt, und unter Beratung von Experten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte patientenrelevanter Endpunkte in α-Mannosidose definiert. Der Schwellenwert für den CHAQ Beeinträchtigungsindex wurde auf eine absolute Veränderung von $\leq -0,13$ festgelegt und der Schwellenwert für VAS Schmerz auf eine absolute Veränderung von $\leq -0,246$. Sie basieren auf Erkenntnissen in Patienten mit juveniler Arthritis, die wie α-Mannosidose-Patienten ebenfalls unter Schmerz motorischen Einschränkungen und Gelenkbeschwerden leiden, und wurden beim CHAQ VAS Schmerz an den verwendeten Wertebereich 0–3 angepasst (absolute Veränderung von $\leq -0,246 \triangleq \leq -8,2\%$ bei einer VAS, die von 0–100 reicht). Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden Domänen-Responderanalysen durchgeführt. Die Responderanalyse der Domäne „Lebensqualität“ schließt die Responder in den Endpunkten der Lebensqualität ein: absolute Veränderung von $\leq -0,13$ für CHAQ Beeinträchtigungsindex oder absolute Veränderung von $\leq -0,246$ für CHAQ VAS Schmerz. In der Domäne wird eine Response erreicht, wenn in mindestens einem dieser Endpunkte eine Response erreicht wird. Die Analyse basiert auf dem <i>Full Analysis Set</i> und der Veränderung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzial verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; IQWiG 2017). Aus diesen Gründen findet keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise statt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-68: Deskriptive Darstellung der Responderanalyse zur Domäne der Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	n/N (%)
Domänenresponder Lebensqualität (absolute Veränderung $\leq -0,13$ für CHAQ Beeinträchtigungsindex oder absolute Veränderung $\leq -0,246$ für CHAQ VAS Schmerz)	22/33 (66,7)
N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie rhLAMAN-10 erreichen 22/33 (66,7 %) Patienten eine Response in der Domäne der Lebensqualität zur letzten verfügbaren Beobachtung (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-69: Deskriptive Darstellung der Response zur absoluten Änderung des CHAQ Beeinträchtigungsindex $\leq -0,130$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	n/N (%)
Absolute Änderung des CHAQ Beeinträchtigungsindex $\leq -0,130$	14/33 (42,4)
N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie rhLAMAN-10 erreichen 14/33 (42,4 %) Patienten eine absolute Änderung des CHAQ Beeinträchtigungsindex um $\leq -0,130$ zur letzten verfügbaren Beobachtung (Tabelle 4-69). Die Ergebnisse der Responder-Analyse stützen die Analyse der kontinuierlichen Endpunkte.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex zur letzten verfügbaren Beobachtung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	Absolute Änderung [95 %-KI]^a	Relative Änderung [95 %-KI]^a
CHAQ – Beeinträchtigungs- index	33	1,4 (0,8)	1,2 (0,7)	-0,13 [-0,26; -0,00]	-12,32 [-26,21; 4,19]
a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; EQ-5D-5L: European-Quality of Life Questionnaire-5 Dimension-5 Level; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall					

Für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ ergibt sich in der Studie rhLAMAN-10 eine statistisch signifikante Verbesserung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung für den CHAQ Beeinträchtigungsindex mit einer absoluten Reduktion um $-0,13$ (95 %-KI $[-0,26; -0,00]$). Die relative Änderung war mit $-12,32$ (95 %-KI $[-26,21; 4,19]$) nicht signifikant (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-71: Deskriptive Darstellung der Response zur absoluten Änderung des CHAQ VAS Schmerz $\leq -0,246$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	n/N (%)
Absolute Änderung des CHAQ VAS Schmerz $\leq -0,246$	15/33 (45,5)
N: Anzahl Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie rhLAMAN-10 erreichen 15/33 (45,5 %) der Patienten eine absolute Änderung des CHAQ VAS Schmerz $\leq -0,246$ zur letzten verfügbaren Beobachtung (Tabelle 4-71). Die Ergebnisse der Responderanalyse stützen die Analyse der kontinuierlichen Endpunkte.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Schmerz zur letzten verfügbaren Beobachtung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a
CHAQ – VAS Schmerz	33	0,6 (0,7)	0,4 (0,6)	$-0,17$ [$-0,36; 0,02$]	$-42,91$ [$-65,05; -6,74$]
a: Daten basieren auf dem ANCOVA Berechnungsmodell; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; EQ-5D-5L: European-Quality of Life Questionnaire-5 Dimension-5 Level; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall					

Für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ ergibt sich in der Studie rhLAMAN-10 eine statistisch signifikante relative Verbesserung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung mit einer relativen Reduktion des CHAQ VAS Schmerz um $-42,91$ (95 %-KI $[-65,05; -6,74]$) und eine numerische absolute Reduktion des CHAQ VAS Schmerz um $-0,17$ (95 %-KI $[-0,36; 0,02]$) (Tabelle 4-72).

4.3.2.3.3.1.4 Multi-Domänen-Responderanalyse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Multi-Domänen-Respondermodells

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-10	Für das Zulassungsverfahren wurde eine Multi-Domänen-Responderanalyse durchgeführt. Das Multi-Domänen-Respondermodell aggregiert Responder in den Einzeldomänen Pharmakodynamik, körperliche Leistungsfähigkeit und Domäne der Lebensqualität. In diesem Modell wird eine Response erreicht, wenn in ≥ 2 Einzeldomänen eine Response zeigen. Die Kriterien für die Einzeldomänen sind folgende: - Pharmakodynamische Domäne: Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung. Siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1 - Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit: absolute Veränderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Veränderung ≥ 30 m für 6MWT oder absolute Veränderung $\geq 10\%$ für FVC%. Siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 - Domäne der Lebensqualität: absolute Veränderung $\leq -0,13$ für CHAQ Beeinträchtigungsindex oder absolute Veränderung $\leq -0,246$ für CHAQ VAS Schmerz. Siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3 Die Analyse basiert auf dem <i>Full Analysis Set</i> und der Veränderung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzial verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; IQWiG 2017). Aus diesen Gründen findet keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise statt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-74: Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Domäne	Parameter	Response-Kriterium	Velmanase alfa Responder n/N (%) n = 33
Pharmako- dynamische Domäne	Serum-Oligosaccharid-Spiegel	Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$	30/33 (90,9)
	Domänenresponse ¹		30/33 (90,9)
Körperliche Leistungsfähigkeit	3MSCT	Absolute Änderung ≥ 7 Stufen/Minute	16/33 (48,5)
	6MWT	Absolute Änderung ≥ 30 m	16/33 (48,5)

Domäne	Parameter	Response-Kriterium	Velmanase alfa Responder n/N (%) n = 33
	FVC (%)	Absolute Änderung ≥ 10 %	13/33 (39,4)
	Domänenresponse ¹		24/33 (72,7)
Lebensqualität	CHAQ Beeinträchtigungsindex	Absolute Änderung $\leq -0,130$	14/33 (42,2)
	CHAQ VAS Schmerz	Absolute Änderung $\leq -0,246$	15/33 (45,5)
	Domänenresponse ¹		22/33 (66,7)
Gesamtresponse	Drei Domänen		15/33 (45,5)
	Zwei Domänen		14/33 (42,4)
	Eine Domäne		3/33 (9,1)
	Keine Domäne		1/33 (3,0)
	≥ 2 Domänen		29/33 (87,9)

1: MCID in mindestens einem Parameter erreicht

n: Anzahl Patienten, die eine Response in mindestens zwei der drei Domänen eine Response erreichen;

N: Anzahl Patienten gesamt; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FVC: Forcierte Vitalkapazität; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen;

Bezüglich der Multi-Domänen-Responderanalyse erreichen unter Langzeitbehandlung 29/33 (87,9 %) Patienten eine Response in mindestens 2 der folgenden Domänen: pharmakodynamische Domäne, Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit und Domäne der Lebensqualität. Insgesamt zeigt nur 1/33 (3,0 %) Patient keine Response in jeglicher Domäne, 3/33 (9,1 %) Patienten zeigen eine Response in einer Domäne, 14/33 (42,4 %) Patienten zeigen eine Response in zwei Domänen und 15/33 (45,5 %) Patienten in drei Domänen (Tabelle 4-74).

Die Ergebnisse der Multi-Domänen-Responderanalyse werden durch die Ergebnisse der Analyse der Response in den Einzeldomänen gestützt (vgl. Tabelle 4-74 und Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1 für die pharmakodynamische Domäne, Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 für die Domäne der funktionellen Leistungsfähigkeit und Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3 für die Domäne der Lebensqualität).

4.3.2.3.3.1.5 Veränderung weiterer Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung der weiteren Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-10	Die weiteren erhobenen Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität sind wie folgt operationalisiert: - Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1 FEV1 in Liter erfasst das Volumen, das bei forcierter Ausatmung innerhalb einer Sekunde ausgeatmet wird. Der Endpunkte wird nach den Standards der <i>American Thoracic Society</i> (ATS) und der <i>European Respiratory Society</i> durchgeführt, je dreimal erhoben und jeweils das Beste der drei Resultate für weitere Analysen verwendet. Eine Steigerung der FEV1-Werte gilt als Verbesserung für den Patienten. - Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2: Der BOT2 ist ein standardisiertes Maß für grob- und feinmotorische Fähigkeiten von Kindern und jungen Erwachsenen und setzt sich aus vier Subskalen mit jeweils 2 Untertests zusammen, die jeweils unabhängig voneinander durchgeführt werden können. Die Subskalen feinmotorische Genauigkeit und feinmotorische Verarbeitung, sowie Handgeschicklichkeit und Koordination der oberen Extremitäten bilden gesamtheitlich visuelle Motorkoordination ab. Der Test wird als Punktwert je Subskala, sowie als Gesamtwert abgebildet: - Feinmotorische Steuerung (feinmotorische Genauigkeit und feinmotorische Verarbeitung), Wertebereich 0–81 Punkte - Handkoordination (Handgeschicklichkeit und Koordination der oberen Extremitäten (Ballfertigkeiten)), Wertebereich 0–84 Punkte - Körperkoordination (beidseitige Koordination und Gleichgewicht), Wertebereich 0–61 Punkte - Alternativ zur Subskala Kraft und Geschicklichkeit wurde in den für die Nutzenbewertung relevanten Studien aufgrund der motorischen Beeinträchtigungen der Studienpopulation die Subskala Schnelligkeit & Geschicklichkeit erhoben, Wertebereich 0–52 Punkte - Gesamtwert, Wertebereich 0–278 Punkte Der BOT2 wurde von einem trainierten Physiotherapeuten und einem Beschäftigungstherapeuten durchgeführt. Steigerungen der BOT2-Werte gelten als Verbesserung für den Patienten. Eine Responderanalyse zum BOT2 wurde nicht durchgeführt, da aufgrund fehlender Sensitivität des BOT2-Tests kein MCID bestimmt werden konnte. - Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R: Der Leiter R evaluiert die vier Domänen Visualisierung und logisches Denken, sowie Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Das schließt einzigartige „Wachstums“-Scores ein, die kleine, aber wichtige, Verbesserung bei Kindern mit signifikanten kognitiven Einschränkung messen. Das Ergebnis des Leiter R kann als sogenanntes äquivalentes Alter bezüglich Visualisierung und Schlussfolgerung und äquivalentes Alter bezüglich Aufmerksamkeit und Gedächtnis angezeigt werden, dass die gemessenen kognitiven Eigenschaften in Relation zu standardmäßigen kognitiven Eigenschaften in einem Altersjahr setzen. Steigerungen der Leiter R-Werte gelten als Verbesserung für den Patienten. Für diesen Endpunkt wurde keine Responderanalyse durchgeführt. - Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie Die Reintonaudiometrie wurde bei allen Studienteilnehmern zur Messung des Hörvermögens durchgeführt. Die Messung wurde ohne Hörgeräte und mithilfe von Audiometer-Kopfhörern in einem schalldichten Raum durchgeführt. Der durchführende Prüfarzt applizierte mittels eines Audiometers Signale, die in ihrer Intensität (dB) und Frequenz (Hz) variierten, und stellte so schrittweise den letzten vom Patienten hörbaren dB-Wert fest, der den hörbaren Grenzwert darstellt. Der Endpunkt wird als Dezibel-

Hörverlust (*decibel hearing loss*, dBHL) dargestellt. Die Untersuchung wurde sowohl über Luftleitung in beiden Ohren als auch über Knochenleitung im besseren der beiden Ohren durchgeführt und folgte bei der Durchführung etablierten Richtlinien. Eine Reduktion des dBHL-Wertes gilt als Verbesserung für den Patienten. Für diesen Endpunkt wurde keine Responderanalyse durchgeführt.

- Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Allgemeines Wohlbefinden

Der CHAQ ist eine Adaption des Stanford Health Assessment Questionnaire und wurde zur Messung funktionaler Fähigkeiten und Lebensqualität bei Kindern mit JIA entwickelt. Er wurde mit einer visuellen Analogskala (VAS) gemessen. Die sich ergebenden Distanzen auf der Skala wurden jeweils auf einen Wertebereich zwischen 0 und 3 skaliert. Der CHAQ wurde von den berechtigten Vormündern der Patienten stellvertretend durchgeführt, was eine validierte Praxis ist. Eine Reduktion der CHAQ-Werte wird als Verbesserung für den Patienten gewertet.

- Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L

Der EQ 5D 5L misst die fünf Domänen Beweglichkeit, Selbst-Fürsorge, übliche Aktivitäten, Schmerz/Beschwerden, Anspannung/Depression. Jede Dimension wurde auf einer 5-Punkte-Skala bewertet, die von „keinen Problemen“ (1) bis zu „extremen Problemen“ (5) reicht. Die Werte der einzelnen Domänen wurden im Index-Wert zusammengefasst, der von 0–1 reicht. Ein höherer Index-Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand. Der EQ 5D 5L schloss die VAS auf einer Skala von 0–100 mit ein, wobei 0 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht und 100 dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Der EQ 5D 5L wurde stellvertretend vom jeweiligen berechtigten Vormund des Patienten durchgeführt, was validierte Praxis ist. Eine Steigerung der EQ-5D-5L-Werte wird als Verbesserung für den Patienten gewertet.

Alle Analysen basiert auf dem *Full Analysis Set* und der Veränderung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzial verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; IQWiG 2017). Aus diesen Gründen findet keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise statt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für weitere Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	Absolute Änderung [95 %-KI]^a	Relative Änderung [95 %-KI]^a
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1					
FEV1 (l)	33	2,4 (1,0)	2,9 (1,0)	0,40 [0,17; 0,62]	16,63 [5,34; 29,14]
Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2					
BOT2 Feinmotorische Steuerung	33	49,8 (21,8)	52,7 (20,0)	2,91 [−0,07; 5,89]	10,93 [2,87; 19,61]
BOT2 Handkoordination	33	29,2 (15,8)	31,8 (15,1)	2,61 [−0,34; 5,56]	13,98 [1,80; 27,62]
BOT2 Körperkoordination	33	17,8 (11,1)	18,6 (10,7)	0,76 [−1,83; 3,34]	13,57 [−0,00; 28,99]
BOT2 Schnelligkeit & Geschicklichkeit	33	10,2 (6,8)	9,1 (7,0)	−1,18 [−2,65; 0,28]	−12,83 [−26,37; 3,21]
BOT2 Gesamtwert	33	107,0 (47,6)	112,1 (46,0)	5,09 [−2,67; 12,85]	8,90 [1,09; 17,31]
Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R					
Leiter R – äquivalentes Alter Aufmerksamkeit und Gedächtnis, Jahre	33	6,5 (2,2)	6,7 (1,8)	0,16 [−0,38; 0,69]	5,00 [−5,14; 16,23]
Leiter R – äquivalentes Alter Visualisierung und logisches Denken, Jahre	33	5,9 (1,6)	6,1 (1,6)	0,27 [0,04; 0,49]	4,83 [1,31; 8,47]
Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie					
Knochenleitung des besseren Ohrs, dBHL	33	52,6 (12,4)	52,2 (13,1)	−0,49 [−2,83; 1,84]	−1,78 [−6,94; 3,67]
Luftleitung des linken Ohrs, dBHL	33	62,3 (16,5)	59,5 (15,0)	−2,83 [−5,06; −0,60]	−4,39 [−8,07; −0,57]
Luftleitung des rechten Ohrs, dBHL	33	61,8 (17,9)	60,4 (15,7)	−1,41 [−4,70; 1,88]	−1,06 [−6,23; 4,39]
Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden					
CHAQ – VAS Allgemeines Wohlbefinden	33	1,0 (0,8)	1,0 (0,7)	−0,07 [−0,25; 0,12]	−3,40 [−23,12; 21,37]
Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L					
EQ-5D-5L – Index	33	0,6 (0,2)	0,7 (0,2)	0,05 [0,00; 0,10]	8,74 [0,49; 17,66]
EQ-5D-5L – VAS	33	67,9 (18,2)	71,6 (15,0)	3,30 [−2,96; 9,56]	6,63 [−3,25; 17,51]

rhLAMAN-10 Full Analysis Set	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zum Auswertungs- zeitpunkt	Absolute Änderung [95 %-KI] ^a	Relative Änderung [95 %-KI] ^a
BOT2: Bruininks-Oseretsky Test der motorischen Fähigkeiten; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; dBHL: Dezibel Hörverlust; EQ-5D-5L: European-Quality of Life Questionnaire-5 Dimension-5 Level; FEV1: Einsekundenkapazität; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala					

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1

Für den Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1 ergibt sich in der Studie rhLAMAN-10 eine statistisch signifikante relative und absolute Verbesserung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung: Der FEV1 ändert sich relativ um 16,63 (95 %-KI [5,34; 29,14]) und absolut um 0,40 (95 %-KI [0,17; 0,62]) (Tabelle 4-76).

Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2

Für den Endpunkt Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2 ergibt sich in der Studie rhLAMAN-10 für feinmotorische Steuerung eine Veränderung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung mit einer statistisch signifikanten relativen Änderung um 10,93 (95 %-KI [2,87; 19,61]) und einer absoluten Änderung um 2,91 (95 %-KI [-0,07; 5,89]). Für Handkoordination ergibt sich zu Baseline eine Veränderung mit einer statistisch signifikanten relativen Änderung um 13,98 (95 %-KI [1,80; 27,62]) und einer absoluten Änderung um 2,61 (95 %-KI [-0,34; 5,56]). Für Körperkoordination ergibt sich zu Baseline eine relative Änderung um 13,57 (95 %-KI [-0,00; 28,99]) und eine absolute Änderung um 0,76 (95 %-KI [-1,83; 3,34]). Für Schnelligkeit & Geschicklichkeit ergibt sich zu Baseline eine relative Änderung um -12,83 (95 %-KI [-26,37; 3,21]) und eine absolute Änderung um -1,18 (95 %-KI [-2,65; 0,28]). Für den Gesamtwert ergibt sich zu Baseline eine Veränderung mit einer statistisch signifikanten relativen Änderung um 8,90 (95 %-KI [1,09; 17,31]) und einer absoluten Änderung um 5,09 (95 %-KI [-2,67; 12,85]) (Tabelle 4-76).

Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R

Für den Endpunkt Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R ergeben sich in der Studie rhLAMAN-10 statistisch signifikante relative und absolute Verbesserungen von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung für das äquivalente Alter in der Domäne Visualisierung und logisches Denken mit einer relativen Veränderung um 4,83 (95 %-KI [1,31; 8,47]) und einer absoluten Veränderung um 0,27 (95 %-KI [0,04; 0,49]). Es ergibt sich eine rein numerische Verbesserung des äquivalenten Alters in der Domäne Aufmerksamkeit und Gedächtnis mit einer relativen Veränderung um 5,00 (95 %-KI [-5,14; 16,23]) und einer absoluten Veränderung um 0,16 (95 %-KI [-0,38; 0,69]) (Tabelle 4-76).

Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie

Für den Endpunkt Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie ergibt sich in der Studie rhLAMAN-10 zur letzten verfügbaren Beobachtung im Vergleich zu Baseline eine numerische Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie für Knochenleitung des besseren Ohres mit einer relativen Änderung um -1,78 (95 %-KI [-6,94; 3,67]) und einer absoluten Änderung um -0,49 (95 %-KI [-2,83; 1,84]). Für Knochenleitung des linken Ohres

ergibt sich eine statistisch signifikante Veränderung mit einer relativen Änderung um $-4,39$ (95 %-KI $[-8,07; -0,57]$) und einer absoluten Änderung um $-2,83$ (95 %-KI $[-5,06; -0,60]$). Für Knochenleitung des rechten Ohres ergibt sich eine numerische Veränderung mit einer relativen Änderung um $-1,06$ (95 %-KI $[-6,23; 4,39]$) und einer absoluten Änderung um $-1,41$ (95 %-KI $[-4,70; 1,88]$) (Tabelle 4-76).

Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden

Für den Endpunkt Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden ergibt sich in der Studie rhLAMAN-10 keine signifikante Änderung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung mit einer absoluten Änderung um $-0,07$ (95 %-KI $[-0,25; 0,12]$) sowie einer relativen Änderung um $-3,40$ (95 %-KI $[-23,12; 21,37]$) (Tabelle 4-76).

Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L

Für den Endpunkt Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L ergibt sich für den EQ-5D-5L Index eine Veränderung von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung mit einer statistisch signifikanten relativen Änderung um $8,74$ (95 %-KI $[0,49; 17,66]$) und einer absoluten Änderung um $0,05$ (95 %-KI $[0,00; 0,10]$). Für EQ-5D-5L VAS ergibt sich eine Veränderung mit einer relativen Änderung um $6,63$ (95 %-KI $[-3,25; 17,51]$) und einer absoluten Änderung um $3,30$ (95 %-KI $[-2,96; 9,56]$) (Tabelle 4-76).

4.3.2.3.3.1.6 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
rhLAMAN-10	Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie wird in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Studie auftreten. Der Prüfarzt beobachtet den Zustand eines Patienten über die gesamte Studie hinweg, von der Unterschrift der Einverständniserklärung bis zum Studienende (Visite zum Ende der Studie). Der Prüfarzt dokumentiert alle UE im CRF und dokumentiert folgende Informationen: Diagnose, Tag und Zeit des Beginns (nur wenn am Tag der Dosierungsgabe), ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation, Folgen, und Schweregrad. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zur Rate an tödlichen UE, Gesamtrate UE, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und zur Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE. Zusätzlich werden UE nach Systemorganklasse (SOC) und nach <i>preferred terms</i> (PT) dargestellt. Ein UE ist definiert als jegliches unerwartete Auftreten einer medizinischen Wirkung in einem Patienten einer klinischen Studie, der die Studienmedikation erhalten hat. Das UE muss nicht zwingend mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Eingeschlossen sind jegliche unerwünschten Anzeichen (einschließlich ungewöhnlicher Laborwerte), Symptome, oder Krankheiten, die temporär mit der Behandlung in Verbindung stehen, unabhängig davon, ob ein tatsächlicher Zusammenhang besteht. UE ist als schwerwiegend definiert, wenn es tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder die Verlängerung einer stationären

Studie	Operationalisierung
	Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler darstellt. Studien-/Therapieabbrüche wegen UE waren definiert als Ereignisse, in denen der Patient an einem untragbaren unerwünschten Ereignis litt und der Patient eine infusionsbedingte Reaktion zeigte, aufgrund derer der Prüfarzt den Patienten aus der Studie ausschloss bzw. die Weiterbehandlung mit der Studienmedikation beendete. Die Beschreibung der UE nach SOC und PT findet auf Basis der Terminologie des MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>, v.16.0) statt. Die Analyse basiert auf dem Sicherheitsanalyse-Set.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzial verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; IQWiG 2017). Aus diesen Gründen findet keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise statt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

rhLAMAN-10	Sicherheitsanalyse-Set n/N (%)
Tödliche UE	0/0 (0)
Gesamtrate UE	29/33 (87,9)
Schwerwiegende UE	12/33 (36,4)
Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE	0/0 (0)
UE nach Systemorganklassen <i>Preferred Term (≥ 2 Patienten)</i>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Lymphadenopathie</i>	2/33 (6,1) 2/33 (6,1)
Herzerkrankungen	1/33 (3,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1/33 (3,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4/33 (12,1)
Augenerkrankungen <i>Bindehaut-Hypertonie</i>	8/33 (24,2) 2/33 (6,1)

rhLAMAN-10	Sicherheitsanalyse-Set n/N (%)
<i>Augeninfektion</i>	2/33 (6,1)
<i>Augenpruritus</i>	3/33 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21/33 (63,6)
<i>Abdominalschmerzen</i>	3/33 (9,1)
<i>Obere Abdominalschmerzen</i>	4/33 (12,1)
<i>Diarrhö</i>	9/33 (27,3)
<i>Übelkeit</i>	3/33 (9,1)
<i>Reflux Gastritis</i>	2/33 (6,1)
<i>Zahnschmerzen</i>	2/33 (6,1)
<i>Erbrechen</i>	10/33 (30,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17/33 (51,5)
<i>Schüttelfrost</i>	2/33 (6,1)
<i>Fatigue</i>	3/33 (9,1)
<i>Unwohlsein</i>	2/33 (6,1)
<i>Ödem peripher</i>	3/33 (9,1)
<i>Pyrexie</i>	11/33 (33,3)
Erkrankungen des Immunsystems	4/33 (12,1)
<i>Hypersensitivität</i>	4/33 (12,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24/33 (72,7)
<i>Akute Mandelentzündung</i>	2/33 (6,1)
<i>Ohrinfektion</i>	6/33 (18,2)
<i>Gastroenteritis</i>	6/33 (18,2)
<i>Influenza</i>	3/33 (9,1)
<i>Laryngitis</i>	2/33 (6,1)
<i>Nasopharyngitis</i>	23/33 (69,7)
<i>Mittelohrentzündung</i>	2/33 (6,1)
<i>Harnwegsinfekt</i>	2/33 (6,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15/33 (45,5)
<i>Gliederfüßler</i>	3/33 (9,1)
<i>Prellung</i>	6/33 (18,2)
<i>Exkoration</i>	5/33 (15,2)
<i>Bänderverstauchung</i>	2/33 (6,1)
<i>Post-Lumbalpunktions-Syndrom</i>	4/33 (12,1)
<i>Wunde</i>	7/33 (21,2)
Untersuchungen	11/33 (33,3)

rhLAMAN-10	Sicherheitsanalyse-Set n/N (%)
<i>Gewichtszunahme</i>	6/33 (18,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4/33 (12,1)
<i>Appetitzunahme</i>	2/33 (6,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18/33 (54,5)
<i>Gelenkschmerzen</i>	7/33 (21,2)
<i>Rückenschmerzen</i>	5/33 (15,2)
<i>Muskelschmerzen</i>	2/33 (6,1)
<i>Schmerz in Extremitäten</i>	6/33 (18,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/33 (6,1)
<i>Hautpapillom</i>	2/33 (6,1)
Erkrankungen des Nervensystems	16/33 (48,5)
<i>Schwindel</i>	3/33 (9,1)
<i>Kopfschmerzen</i>	13/33 (39,4)
<i>Verlust des Bewusstseins</i>	2/33 (6,1)
<i>Synkope</i>	2/33 (6,1)
Psychiatrische Erkrankungen	5/33 (15,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4/33 (12,1)
<i>Pollakisurie</i>	2/33 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15/33 (45,5)
<i>Bronchitis</i>	2/33 (6,1)
<i>Husten</i>	9/33 (27,3)
<i>Rhinorrhoe</i>	3/33 (9,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14/33 (42,4)
<i>Akne</i>	2/33 (6,1)
<i>Erythem</i>	4/33 (12,1)
<i>Ausschlag</i>	5/33 (15,2)
<i>Narbenschmerzen</i>	2/33 (6,1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	8/33 (24,2)
<i>Katheterentfernung</i>	2/33 (6,1)
<i>Ohrrohreinführung</i>	2/33 (6,1)
<i>Zahnextraktion</i>	4/33 (12,1)
Gefäßerkrankungen	3/33 (9,1)
n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Die in Studie rhLAMAN-10 erfassten unerwünschten Ereignisse beinhalten auch die in den vorhergehenden Studien (rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04, rhLAMAN-05, rhLAMAN-07 und rhLAMAN-09) erfassten Ereignisse. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. In der Studien rhLAMAN-10 treten keine tödlichen Ereignisse auf. Insgesamt 29/33 (87,9 %) Patienten der Studienpopulation haben im Verlauf des gesamten Behandlungszeitraumes mindestens ein UE (87,9 %). Insgesamt 12 von 33 (36,4 %) Patienten erfahren im Verlauf des gesamten Behandlungszeitraumes SUE. Kein UE, einschließlich der SUE, führt zu einem Studien-/Therapieabbruch (0,0 %). Bei mehr als 10 % der Patienten tritt im Laufe der Studiendauer mindestens ein UE der folgenden Systemorganklassen auf: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (12,1 %), Augenerkrankungen (24,2 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (63,6 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (51,5 %), Erkrankungen des Immunsystems (12,1 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (72,7 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (45,5 %), Untersuchungen (33,3 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (12,1 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (54,5 %), Erkrankungen des Nervensystems (48,5 %), Psychiatrische Erkrankungen (15,2 %), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (12,1 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (45,5 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (42,4 %), Chirurgische und medizinische Eingriffe (24,2 %) (Tabelle 4-78).

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Velmanase alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Morbidität und Lebensqualität

Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels

In der Langzeitstudie rhLAMAN-10 erreichen 90,9 % (30/33) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Pharmakodynamik (Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung) zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa (Tabelle 4-57). Im Vergleich zu Baseline ergibt sich unter Velmanase alfa eine statistisch signifikante absolute

Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels um $-4,59$ (95 %-KI $[-5,39; -3,79]$) und eine statistisch signifikante relative Reduktion um $-72,31$ (95 %-KI $[-78,14; -64,94]$) (Tabelle 4-58).

Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit

In der Langzeitstudie rhLAMAN-10 erreichen 72,7 % (24/33) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa (Tabelle 4-60).

Hinsichtlich der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT erreichen 48,5 % (16/33) der Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung der Treppensteig-Geschwindigkeit um ≥ 7 Stufen/Minute zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich unter Velmanase alfa eine statistisch signifikante absolute Änderung des 3MSCT um 6,38 (95 %-KI $[2,88; 9,88]$) und eine statistisch signifikante relative Änderung um 11,25 (95 %-KI $[4,37; 18,57]$) (Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62).

Hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT erreichen 48,5 % (16/33) der Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung der innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Strecke um ≥ 30 m zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich unter Velmanase alfa eine statistisch signifikante absolute Änderung des 6MWT um 22,38 (95 %-KI $[1,69; 43,07]$) und eine statistisch signifikante relative Änderung um 5,51 (95 %-KI $[0,69; 10,55]$) (Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64).

Hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% erreichen 39,4 % (13/33) der Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert einer Steigerung ihres FVC% um ≥ 10 % zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich unter Velmanase alfa eine statistisch signifikante absolute Änderung des FVC% um 8,05 (95 %-KI $[2,41; 13,70]$) und eine statistisch signifikante relative Änderung um 8,67 (95 %-KI $[1,29; 16,59]$) (Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66).

Veränderung der Lebensqualität

In der Langzeitstudie rhLAMAN-10 erreichen 66,7 % (22/33) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa (Tabelle 4-68).

Hinsichtlich der Verbesserung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex erreichen 42,4 % (14/33) der Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert einer Veränderung um $\leq -0,130$ Punkte zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich unter Velmanase alfa eine absolute Änderung um $-0,13$ (95 %-KI $[-0,26; -0,00]$) und eine relative Änderung um $-12,32$ (95 %-KI $[-26,21; 4,19]$) (Tabelle 4-69 und Tabelle 4-70).

Hinsichtlich der Verbesserung des Schmerzes mittels CHAQ VAS Schmerz erreichen 45,5 % (15/33) der Patienten den klinisch relevanten Schwellenwert einer Veränderung um $\leq -0,246$ Punkte zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa. Im Vergleich zu Baseline ergibt sich zur letzten verfügbaren Beobachtung unter Velmanase alfa eine absolute Änderung um $-0,17$ (95 %-KI $[-0,36; 0,02]$) und eine statistisch signifikante relative Änderung des Schmerzes um $-42,91$ (95 %-KI $[-65,05; -6,74]$) (Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72).

Multi-Domänen-Responderanalyse

In der Langzeitstudie rhLAMAN-10 zeigen 87,9 % (29/33) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung zur letzten verfügbaren Beobachtung in mindestens 2 der klinisch relevanten Domänen: Pharmakodynamik, körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Zur letzten verfügbaren Beobachtung erreichen 3,0 % (1/33) der Patienten keine Response in jeglicher Domäne, 9,1 % (3/33) der Patienten zeigen eine Response in einer Domäne, 42,4 % (14/33) der Patienten zeigen eine Response in zwei Domänen und 45,5 % (15/33) der Patienten zeigen eine Response in drei Domänen (Tabelle 4-74).

Veränderung weiterer Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität

In der Langzeitstudie rhLAMAN-10 ergibt sich zur letzten verfügbaren Beobachtung im Vergleich zu Baseline eine statistisch signifikante relative Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1 um 16,63 (95 %-KI $[5,34; 29,14]$) und eine statistisch signifikante absolute Änderung um 0,40 (95 %-KI $[0,17; 0,62]$) (Tabelle 4-76).

Für die Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2 ergibt sich zu Baseline eine statistisch signifikante relative Änderung um 10,93 (95 %-KI $[2,87; 19,61]$) und eine absolute Änderung um 2,91 (95 %-KI $[-0,07; 5,89]$). Für Handkoordination ergibt sich zu Baseline eine statistisch signifikante relative Änderung um 13,98 (95 %-KI $[1,80; 27,62]$) und eine absolute Änderung um 2,61 (95 %-KI $[-0,34; 5,56]$). Für Körperkoordination ergibt sich zu Baseline eine relative Änderung um 13,57 (95 %-KI $[-0,00; 28,99]$) und eine absolute Änderung um 0,76 (95 %-KI $[-1,83; 3,34]$). Für Schnelligkeit & Geschicklichkeit ergibt sich zu Baseline eine relative Änderung um $-12,83$ (95 %-KI $[-26,37; 3,21]$) und eine absolute Änderung um $-1,18$ (95 %-KI $[-2,65; 0,28]$). Für den Gesamtwert ergibt sich zu Baseline eine absolute Änderung um 5,09 (95 %-KI $[-2,67; 12,85]$) und eine statistisch signifikante relative Änderung um 8,90 (95 %-KI $[1,09; 17,31]$) (Tabelle 4-76).

Für Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R ergibt sich für das äquivalente Alter in der Domäne Visualisierung und logisches Denken zu Baseline eine statistisch signifikante absolute Änderung um 0,27 (95 %-KI $[0,04; 0,49]$) und eine statistisch signifikante Änderung um 4,83 (95 %-KI $[1,31; 8,47]$). Für die Domäne Aufmerksamkeit und Gedächtnis ergibt sich zu Baseline eine absolute Änderung um 0,16 (95 %-KI $[-0,38; 0,69]$) und eine relative Änderung um 5,00 (95 %-KI $[-5,14; 16,23]$) (Tabelle 4-76).

Für Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie ergibt sich für Knochenleitung des besseren Ohres eine absolute Änderung um $-0,49$ (95 %-KI $[-2,83; 1,84]$) und eine relative Änderung um $-1,78$ (95 %-KI $[-6,94; 3,67]$). Für Knochenleitung des linken Ohres ergibt sich eine statistisch signifikante absolute Änderung um $-2,83$ (95 %-KI $[-5,06; -0,60]$) und eine

statistisch signifikante relative Änderung um $-4,39$ (95 %-KI $[-8,07; -0,57]$). Für Knochenleitung des rechten Ohres ergibt sich eine absolute Änderung um $-1,41$ (95 %-KI $[-4,70; 1,88]$) und eine relative Änderung um $-1,06$ (95 %-KI $[-6,23; 4,39]$) (Tabelle 4-76).

Für Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ VAS Allgemeines Wohlbefinden ergibt sich eine absolute Änderung um $-0,07$ (95 %-KI $[-0,25; 0,12]$) und eine relative Änderung um $-3,40$ (95 %-KI $[-23,12; 21,37]$) (Tabelle 4-76).

Für Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L ergibt sich für den EQ-5D-5L Index eine absolute Änderung um $0,05$ (95 %-KI $[0,00; 0,10]$) und eine statistisch signifikante relative Änderung um $8,74$ (95 %-KI $[0,49; 17,66]$). Für EQ-5D-5L VAS ergibt sich eine absolute Änderung um $3,30$ (95 %-KI $[-2,96; 9,56]$) und eine relative Änderung um $6,63$ (95 %-KI $[-3,25; 17,51]$) (Tabelle 4-76).

Sicherheit und Verträglichkeit

Bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit treten in der Langzeitstudie rhLAMAN-10 keine tödlichen UE auf. Bei 87,9 % (29/33) Patienten tritt mindestens ein UE. Bei 36,4 % (12/33) Patienten tritt ein SUE auf. Kein UE, einschließlich SUE, führt zu einem Studien- oder Therapieabbruch (0,0 %). Bei mehr als 10 % der Patienten treten im Laufe der Studiendauer UE der folgenden Organklassen auf: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (12,1 %), Augenerkrankungen (24,2 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (63,6 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (51,5 %), Erkrankungen des Immunsystems (12,1 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (72,7 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (45,5 %), Untersuchungen (33,3 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (12,1 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (54,5 %), Erkrankungen des Nervensystems (48,5 %), Psychiatrische Erkrankungen (15,2 %), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (12,1 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (45,5 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (42,4 %), Chirurgische und medizinische Eingriffe (24,2 %) (Tabelle 4-77).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In einer bibliografischen Literaturrecherche und einer systematischen Suche in Studienregistern nach RCT und weiteren Untersuchungen zu Velmanase alfa werden zwei für die Fragestellung dieser Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert.

Dabei handelt es sich um die beiden zulassungsbegründenden Studien, zum einen um die direktvergleichende Studie rhLAMAN-05, welche eine randomisierte, doppelblinde, multi-zentrische, placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit den zwei parallelen Gruppen Velmanase alfa (Lamzede®) und Placebo ist. Die vorliegende Studie rhLAMAN-05 entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß der VerfO des G-BA (G-BA 2018b). Das Verzerrungspotential auf Studienebene der Studie rhLAMAN-05 wird als niedrig eingestuft. Aufgrund der relativ kurzen Studiendauer von einem Jahr und der limitierten Patientenanzahl, ist die Ableitung signifikanter Behandlungseffekte für Patienten mit α -Mannosidose aus der Studie nicht hinreichend, da zu Baseline eine Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte erkennbar ist. Diese lässt sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären. Unter diesen Bedingungen ist es sehr schwierig, den klinischen Nutzen und Zusatznutzen einzelner Patienten auf Basis einer einzigen klinischen Variablen in Wirksamkeitsstudien zu erfassen. Daher werden für die Ableitung des Zusatznutzens zur Studie rhLAMAN-05 lediglich die Ergebnisse der von der EMA geforderten Multi-Domänen-Responderanalyse angeführt. Hierzu werden mehrere klinische Endpunkte sinnvoll zu Domänen gruppiert, um eine Aussage über den Behandlungseffekt tätigen zu können. Ein Multi-Domänenansatz ist nach Einschätzung der EMA bei einer Krankheit, die sich durch hohe individuelle Heterogenität in der Ausprägung der klinischen Symptomatik und sehr geringe Patientenzahlen auszeichnet, der Auswertung der Einzelendpunkte vorzuziehen (EMA 2018). Insofern wird die Studie rhLAMAN-05 als supportiv für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.

Generell erschwert die begrenzte Patientenanzahl aufgrund der extremen Seltenheit der Krankheit sowie das begrenzte Wissen über die Krankheit selbst, ein klassisches Studienprogramm durchzuführen, einschließlich einer adäquat gepowerten pivotalen Studie. Aus ethischen Gesichtspunkten ist eine mehrjährige placebo-kontrollierte Beobachtungsdauer nicht vertretbar (EMA 2018). Den zum Teil erheblich immobilen Patienten ist der hohe logistische Aufwand, die Patienten müssen mitunter mehrere 100 Kilometer zur wöchentlichen Infusion von ihren betreuenden Angehörigen gefahren werden, bei potentiell Vorenthalt einer Wirkung durch die Gabe von Placebo nicht zuzumuten. Daher wird die zweite zulassungsbegründende Studie, die einarmige Studie rhLAMAN-10, als relevant eingestuft, welche eine Langzeitstudie der Phase III zur Behandlung der α -Mannosidose mit Velmanase alfa ist. Die Studie rhLAMAN-10 entspricht zwar der Evidenzstufe IV gemäß G-BA-VerfO (G-BA 2018b), allerdings ist ein intraindividueller Vergleich von Baseline zu Studienende aufgrund der Heterogenität und Seltenheit der Erkrankung sowie des fortschreitenden Krankheitsbildes angemessen, um den Nutzen und Zusatznutzen von Velmanase alfa zu beurteilen. Sie beinhaltet alle Patienten (n = 33) früherer rhLAMAN-Studien (einschließlich rhLAMAN-05) und stellt somit die bestverfügbare Evidenz für Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose dar. Die Studie liefert Langzeitdaten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 4 Jahren. Da es sich bei der Studie rhLAMAN-10 um eine nicht-vergleichende Studie handelt, wird das Verzerrungspotential zwar grundsätzlich als hoch eingestuft, unter Berücksichtigung der Studienqualität und der Validität der herangezogenen Endpunkte hat die Langzeitstudie rhLAMAN-10 jedoch eine hohe Aussagekraft.

Die Charakteristika der Interventionen und der Population beider Studien sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1 und Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Alle herangezogenen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit sind valide und patienten-relevant (Abschnitt 4.2.5.2).

Insgesamt kann auf Basis der Studien rhLAMAN-10, gestützt durch die Ergebnisse von rhLAMAN-05, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Velmanase alfa zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V als belegt (EU-Kommission 2005, 2015, 2018b). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Basis der Ergebnisse des klinischen Programms

nicht quantifizierbar.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 auf Endpunktebene

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
Morbidität und Lebensqualität	
Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels	
Pharmakodynamischen Domäne: Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung	n/N (%): 30/33 (90,9 %)
Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel	Absolute Änderung zu Baseline: -4,59 (95 %-KI [-5,39; -3,79]) Relative Änderung zu Baseline: -72,31 (95 %-KI [-78,14; -64,94])
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit	
Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit: Absolute Veränderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Veränderung ≥ 30 m für 6MWT oder absolute Veränderung ≥ 10 % für FVC%	n/N (%): 24/33 (72,7 %)
Absolute Änderung des 3MSCT ≥ 7 Stufen/Minute	n/N (%): 16/33 (48,5 %)
Veränderung des 3MSCT	Absolute Änderung zu Baseline: 6,38 (95 %-KI [2,88; 9,88]) Relative Änderung zu Baseline: 11,25 (95 %-KI [4,37; 18,57])
Absolute Änderung des 6MWT ≥ 30 m	n/N (%): 16/33 (48,5 %)
Veränderung des 6MWT	Absolute Änderung zu Baseline: 22,38 (95 %-KI [1,69; 43,07]) Relative Änderung zu Baseline: 5,51 (95 %-KI [0,69; 10,55])
Absolute Änderung FVC% ≥ 10 %	n/N (%): 13/33 (39,4 %)
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC%	Absolute Änderung zu Baseline: 8,05 (95 %-KI [2,41; 13,70]) Relative Änderung zu Baseline: 8,67 (95 %-KI [1,29; 16,59])
Veränderung der Lebensqualität	
Domäne der Lebensqualität: Absolute Veränderung $\leq -0,130$ für CHAQ	n/N (%): 22/33 (66,7 %)

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
Beeinträchtigungsindex oder absolute Veränderung $\leq -0,246$ für CHAQ VAS Schmerz	
Absolute Änderung CHAQ Beeinträchtigungsindex $\leq -0,130$	n/N (%): 14/33 (42,4 %)
Veränderung des CHAQ Beeinträchtigungsindex	Absolute Änderung zu Baseline: -0,13 (95 %-KI [-0,26; -0,00]) Relative Änderung zu Baseline: -12,32 (95 %-KI [-26,21; 4,19])
Absolute Änderung CHAQ VAS Schmerz $\leq -0,246$	n/N (%): 15/33 (45,5 %)
Veränderung des CHAQ VAS Schmerz	Absolute Änderung zu Baseline: -0,17 (95 %-KI [-0,36; 0,02]) Relative Änderung zu Baseline: -42,91 (95 %-KI [-65,05; -6,74])
Multi-Domänen-Responderanalyse	
Multi-Domänen-Response: Response in mindestens zwei Einzeldomänen	n/N (%): 29/33 (87,9 %)
Weitere Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität	
Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1	Absolute Änderung zu Baseline: 0,40 (95 %-KI [0,17; 0,62]) Relative Änderung zu Baseline: 16,63 (95 %-KI [5,34; 29,14])
Veränderung der BOT2 Feinmotorischen Steuerung	Absolute Änderung zu Baseline: 2,91 (95 %-KI [-0,07; 5,89]) Relative Änderung zu Baseline: 10,93 (95 %-KI [2,87; 19,61])
Veränderung der BOT2 Handkoordination	Absolute Änderung zu Baseline: 2,61 (95 %-KI [-0,34; 5,56]) Relative Änderung zu Baseline: 13,98 (95 %-KI [1,80; 27,62])
Veränderung der BOT2 Körperkoordination	Absolute Änderung zu Baseline: 0,76 (95 %-KI [-1,83; 3,34]) Relative Änderung zu Baseline: 13,57 (95 %-KI [-0,00; 28,99])
Veränderung der BOT2 Schnelligkeit & Geschicklichkeit	Absolute Änderung zu Baseline: -1,18 (95 %-KI [2,65; 0,28]) Relative Änderung zu Baseline: -12,83 (95 %-KI [-26,37; 3,21])
Veränderung des BOT2 Gesamtwert	Absolute Änderung zu Baseline: 5,09 (95 %-KI [-2,67; 12,85]) Relative Änderung zu Baseline: 8,90 (95 %-KI [1,09; 17,31])

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
Veränderung des äquivalenten Alters für Aufmerksamkeit und Gedächtnis	Absolute Änderung zu Baseline: 0,16 (95 %-KI [-0,38; 0,69]) Relative Änderung zu Baseline: 5,00 (95 %-KI [-5,14; 16,23])
Veränderung des äquivalenten Alters für Visualisierung und logisches Denken	Absolute Änderung zu Baseline: 0,27 (95 %-KI [0,04; 0,49]) Relative Änderung zu Baseline: 4,83 (95 %-KI [1,31; 8,47])
Veränderung der Knochenleitung des besseren Ohrs	Absolute Änderung zu Baseline: -0,49 (95 %-KI [-2,83; 1,84]) Relative Änderung zu Baseline: -1,78 (95 %-KI [-6,94; 3,67])
Veränderung der Luftleitung des linken Ohrs	Absolute Änderung zu Baseline: -2,83 (95 %-KI [-5,06; -0,60]) Relative Änderung zu Baseline: -4,39 (95 %-KI [-8,07; -0,57])
Veränderung der Luftleitung des rechten Ohrs	Absolute Änderung zu Baseline: -1,41 (95 %-KI [-4,70; 1,88]) Relative Änderung zu Baseline: -1,06 (95 %-KI [-6,23; 4,39])
Veränderung des CHAQ VAS Allgemeines Wohlempfinden	Absolute Änderung zu Baseline: -0,07 (95 %-KI [-0,25; 0,12]) Relative Änderung zu Baseline: -3,40 (95 %-KI [-23,12; 21,37])
Veränderung des EQ-5D-5L Index	Absolute Änderung zu Baseline: 0,05 (95 %-KI [0,00; 0,10]) Relative Änderung zu Baseline: 8,74 (95 %-KI [0,49; 17,66])
Veränderung des EQ-5D-5L VAS	Absolute Änderung zu Baseline: 3,30 (95 %-KI [-2,96; 9,56]) Relative Änderung zu Baseline: 6,63 (95 %-KI [-3,25; 17,51])
Sicherheit und Verträglichkeit	
Tödliche UE	n/N (%): 0/0 (0 %)
Jegliche UE	n/N (%): 29/33 (87,9 %)
Schwerwiegende UE	n/N (%): 12/33 (36,4 %)
Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE	n/N (%): 0/0 (0 %)
UE nach Systemorganklassen <i>Preferred Term (≥ 2 Patienten)</i>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Lymphadenopathie</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %) n/N (%): 2/33 (6,1 %)

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
Herzerkrankungen	n/N (%): 1/33 (3,0 %)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	n/N (%): 1/33 (3,0 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	n/N (%): 4/33 (12,1 %)
Augenerkrankungen	n/N (%): 8/33 (24,2 %)
<i>Bindehaut-Hypertonie</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Augeninfektion</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Augenpruritus</i>	<i>n/N (%): 3/33 (9,1 %)</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n/N (%): 21/33 (63,6 %)
<i>Abdominalschmerzen</i>	<i>n/N (%): 3/33 (9,1 %)</i>
<i>Obere Abdominalschmerzen</i>	<i>n/N (%): 4/33 (12,1 %)</i>
<i>Diarrhö</i>	<i>n/N (%): 9/33 (27,3 %)</i>
<i>Übelkeit</i>	<i>n/N (%): 3/33 (9,1 %)</i>
<i>Reflux Gastritis</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Zahnschmerzen</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Erbrechen</i>	<i>n/N (%): 10/33 (30,3 %)</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n/N (%): 17/33 (51,5 %)
<i>Schüttelfrost</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Fatigue</i>	<i>n/N (%): 3/33 (9,1 %)</i>
<i>Unwohlsein</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Ödem peripher</i>	<i>n/N (%): 3/33 (9,1 %)</i>
<i>Pyrexie</i>	<i>n/N (%): 11/33 (33,3 %)</i>
Erkrankungen des Immunsystems	n/N (%): 4/33 (12,1 %)
<i>Hypersensitivität</i>	<i>n/N (%): 4/33 (12,1 %)</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n/N (%): 24/33 (72,7 %)
<i>Akute Mandelentzündung</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Ohrinfektion</i>	<i>n/N (%): 6/33 (18,2 %)</i>
<i>Gastroenteritis</i>	<i>n/N (%): 6/33 (18,2 %)</i>
<i>Influenza</i>	<i>n/N (%): 3/33 (9,1 %)</i>
<i>Laryngitis</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Nasopharyngitis</i>	<i>n/N (%): 23/33 (69,7 %)</i>
<i>Mittelohrentzündung</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
<i>Harnwegsinfekt</i>	<i>n/N (%): 2/33 (6,1 %)</i>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n/N (%): 15/33 (45,5 %)
<i>Gliederfüßler</i>	<i>n/N (%): 3/33 (9,1 %)</i>
<i>Prellung</i>	<i>n/N (%): 6/33 (18,2 %)</i>

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
<i>Exkoration</i>	n/N (%): 5/33 (15,2 %)
<i>Bänderverstauchung</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
<i>Post-Lumbalpunktions-Syndrom</i>	n/N (%): 4/33 (12,1 %)
<i>Wunde</i>	n/N (%): 7/33 (21,2 %)
Untersuchungen	n/N (%): 11/33 (33,3 %)
<i>Gewichtszunahme</i>	n/N (%): 6/33 (18,2 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n/N (%): 4/33 (12,1 %)
<i>Appetitzunahme</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n/N (%): 18/33 (54,5 %)
<i>Gelenkschmerzen</i>	n/N (%): 7/33 (21,2 %)
<i>Rückenschmerzen</i>	n/N (%): 5/33 (15,2 %)
<i>Muskelschmerzen</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
<i>Schmerz in Extremitäten</i>	n/N (%): 6/33 (18,2 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
<i>Hautpapillom</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
Erkrankungen des Nervensystems	n/N (%): 16/33 (48,5 %)
<i>Schwindel</i>	n/N (%): 3/33 (9,1 %)
<i>Kopfschmerzen</i>	n/N (%): 13/33 (39,4 %)
<i>Verlust des Bewusstseins</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
<i>Synkope</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
Psychiatrische Erkrankungen	n/N (%): 5/33 (15,2 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n/N (%): 4/33 (12,1 %)
<i>Pollakisurie</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n/N (%): 15/33 (45,5 %)
<i>Bronchitis</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
<i>Husten</i>	n/N (%): 9/33 (27,3 %)
<i>Rhinorrhoe</i>	n/N (%): 3/33 (9,1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n/N (%): 14/33 (42,4 %)
<i>Akne</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
<i>Erythem</i>	n/N (%): 4/33 (12,1 %)
<i>Ausschlag</i>	n/N (%): 5/33 (15,2 %)
<i>Narbenschmerzen</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	n/N (%): 8/33 (24,2 %)
<i>Katheterentfernung</i>	n/N (%): 2/33 (6,1 %)

Studie rhLAMAN-10	Responderanteil oder Effektschätzer
<i>Ohrrohreinführung</i>	<i>n/N (%)</i> : 2/33 (6,1 %)
<i>Zahnextraktion</i>	<i>n/N (%)</i> : 4/33 (12,1 %)
Gefäßerkrankungen	<i>n/N (%)</i> : 3/33 (9,1 %)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten gesamt; BOT2: Bruininks-Oseretsky Test der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; EQ-5D-5L: European Quality of Life Fragebogen- 5 Dimensionen- 5 Level; FVC: Forcierte Vitalkapazität; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall	

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 auf Endpunktebene

Studie rhLAMAN-05	Responder unter Velmanase alfa n/N (%):	Responder unter Placebo n/N (%)	Effektschätzer (RR [95 %-KI] wenn schätzbar, sonst RD [95 %-KI])
Morbidität und Lebensqualität			
Pharmakodynamischen Domäne: Serum-Oligosaccharid-Spiegel $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung	15/15 (100)	2/10 (20)	RR: 5,00 (95 %-KI [1,34; 18,62])
Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit: Absolute Veränderung ≥ 7 Stufen/Minute für 3MSCT, absolute Veränderung ≥ 30 m für 6MWT oder absolute Veränderung ≥ 10 % für FVC%	9/15 (60)	3/10 (30)	RR: 2,00 (95 %-KI [0,71; 5,62])
Domäne der Lebensqualität: Absolute Veränderung $\leq -0,130$ für CHAQ Beeinträchtigungsindex oder absolute Veränderung $\leq -0,246$ für CHAQ VAS Schmerz	6/15 (40)	4/10 (40)	RR: 1,00 (95 %-KI [0,38; 2,66])
Multi-Domänen-Response: Response in mindestens zwei Einzeldomänen	13/15 (86,7)	3/10 (30,0)	RR: 2,89 (95 %-KI [1,10; 7,60])
Sicherheit und Verträglichkeit			
Tödliche UE	0/15 (0,0)	0/10 (0,0)	n. s.
Gesamtrate UE	15/15 (100)	9/10 (90,0)	RR: 1,11 (95 %-KI [0,61; 2,01])
Schwerwiegende UE	5/15 (33,3)	0/10 (0,0)	RD: 33,3 (95 %-KI [9,5; 57,2])
Gesamtrate Studien-/Therapieabbrüche wegen UE	0/0 (0)	0/0 (0)	n. s.
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten gesamt; n. b.: nicht berechnet; n. s.: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FVC: Forcierte Vitalkapazität; CHAQ: Child Health Assessment-Fragebogen; VAS: visuelle Analogskala			

Velmanase alfa (Lamzede®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß G-BA (2018b) gilt ein Zusatznutzen damit als belegt. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden bezüglich der Morbidität und Lebensqualität primär die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 herangezogen, sowie die Ergebnisse der Multi-Domänen-Responderanalyse der Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10. Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit werden primär die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 betrachtet, da diese die Sicherheitsergebnisse der direktvergleichenden Studie rhLAMAN-05 umfasst. Daher werden diese nicht weiter diskutiert. Diese beiden Studien stellen die einzige und bestverfügbare Evidenz für Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose dar.

Bestverfügbare Evidenz für α -Mannosidose

In seltenen, heterogenen und multisystemischen Erkrankungen wie der α -Mannosidose sind klassische Studien mit klinischen Endpunkten schwierig durchzuführen. Die Studien sind extrem klein und die Patientenpopulation ist aufgrund der Seltenheit und Eigenschaft der Erkrankung heterogen. Zudem ist die α -Mannosidose eine progressive Erkrankung mit z. T. irreversiblen Schäden an Geweben und Organen. Diese Progression kann langsam voranschreitend sein, abhängig von der Ausprägung der Krankheit auf individueller Basis. Diese Faktoren sollten bei der Interpretation der Ergebnisse klinischer Endpunkte berücksichtigt werden.

Da die Progression der Erkrankung in unvorhersehbaren Zeiträume auftritt, verursacht dies Schwierigkeiten bei der Durchführung von Studien innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens, was einen zwingenden Bedarf für die Verwendung alternativer Biomarker-Endpunkte schafft. Wenn die klinischen Manifestationen der Krankheit irreversibel sind und das Ziel der Therapie die Stabilisierung ist, ist es weit schwieriger, eine ausreichende Power zu erreichen, um den Unterschied zwischen Patienten mit rein symptomatischer Behandlung und Velmanase alfa behandelten Patienten statistisch belegen zu können. In der Studie rhLAMAN-05 ist diesbezüglich ein Trend zugunsten von Velmanase alfa zu erkennen, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. In dieser Situation liefern Biomarker, die direkt in der Linie des pathophysiologischen Prozesses liegen, eine wertvolle Bewertung des Behandlungseffekts und können einen klinischen Nutzen vorhersagen (Kakkis et al. 2015; Chiesi 2017). Die Studie rhLAMAN-10 zeigt, dass der Serum-Oligosaccharid-Spiegel unter einer langfristigen Velmanase alfa-Behandlung um über 70 % zu Baseline gesenkt wird und über 90 % der Patienten eine Response in der pharmakodynamischen Domäne erreichen, das heißt einen klinisch relevanten Serum-Oligosaccharid-Spiegel von $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bei letzter Messung. Dieser Effekt wird durch das Ergebnis der direktvergleichenden Studie rhLAMAN-05 bestätigt. In dieser wird gezeigt, dass Patienten unter einer 52-wöchigen Velmanase alfa-Behandlung eine 5-fach höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine Response in der pharmakodynamischen Domäne zu erreichen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Velmanase alfa wirksam ist und den der Erkrankung zugrundeliegenden Pathomechanismus behebt. Diese Clearance von Serum-Oligosacchariden ist die Voraussetzung für einen klinischen Nutzen.

Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit

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

Stabilisierung der Symptomatik

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

Sicherheit und Verträglichkeit

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

Verbesserung des allgemeinen Gesamtzustandes (Multi-Domänen-Responderanalyse)

Um die klinische Relevanz der beobachteten Studieneffekte beurteilen zu können, wurde eine von der EMA geforderten Responderanalyse post-hoc durchgeführt. Diese Responderanalyse wurde in eine Multi-Domänen-Responderanalyse eingebettet, wie sie bei seltenen Erkrankungen mit sehr geringen Patientenzahlen in letzter Zeit immer mehr akzeptiert wird (Chiesi 2017). Hierzu werden mehrere klinische Endpunkte sinnvoll zu einer Domäne gruppiert, um eine Aussage über den Behandlungseffekt tätigen zu können. Ein Multi-Domänenansatz ist nach Einschätzung der EMA bei einer Krankheit, die sich durch individuelle Heterogenität in der Ausprägung auszeichnet, der Auswertung der Einzelendpunkte vorzuziehen (EMA 2018). Die drei Domänen sind zum einen die pharmakodynamische Domäne, die über eine Response in der Absenkung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels abgedeckt wird, zum anderen die Domäne der körperlichen Leistungsfähigkeit, die über eine Response in mindestens einem der Endpunkte 6MWT, 3MSCT und/oder FVC% abgedeckt wird und als letztes die Domäne der Lebensqualität, die über eine Response in mindestens einem der Endpunkte CHAQ Beeinträchtigungsindex und CHAQ VAS Schmerz erfasst wird. Diese Analyse unterstützt, dass das klinische Ansprechen auf die Behandlung im Laufe der Zeit parallel zur oben beschriebenen Clearance von Serum-Oligosacchariden auftritt, was die Voraussetzung für einen klinischen Nutzen ist.

Die Multi-Domänen-Responderanalyse der Studie rhLAMAN-05 zeigt, dass nach 12 Monaten unter Velmanase alfa-Behandlung 87 % der Patienten in ≥ 2 Domänen eine Response zeigen, während unter der Kontrollbehandlung nur 30 % respondieren und das auch nur in maximal zwei der drei Domänen (Abbildung 3). Dies entspricht einem signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Velmanase alfa gegenüber der rein symptomatischen Behandlung mit einem RR von 2,89 (95 %-KI [1,10; 7,60]). Der Gesamtzustand der Patienten verbessert sich folglich nach 12 Monaten unter Velmanase alfa klinisch relevant stärker als unter der Kontrollbehandlung.

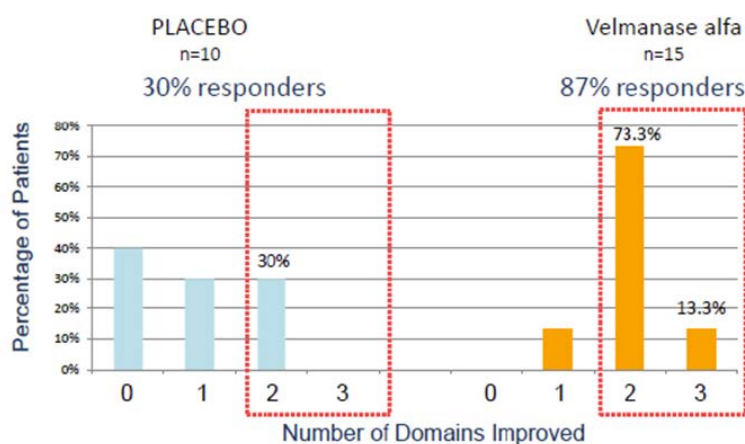


Abbildung 3: Multi-Domänen-Responderanalyse zu Monat 12 in rhLAMAN-05

Nach bis zu 4 Jahren Behandlung mit Velmanase alfa erhöht sich der Anteil der Patienten, die in ≥ 2 Domänen ansprechen auf 88 % im Vergleich zu 79 % nach 12 Monaten. Vor allem der Anteil der Responder in 3 Domänen verdoppelt sich nahezu nach längerer Therapiedauer unter Velmanase alfa von 24,0 % auf 45,5 % (Abbildung 4). Eine Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa kann den Gesamtzustand der Patienten also langfristig verbessern.

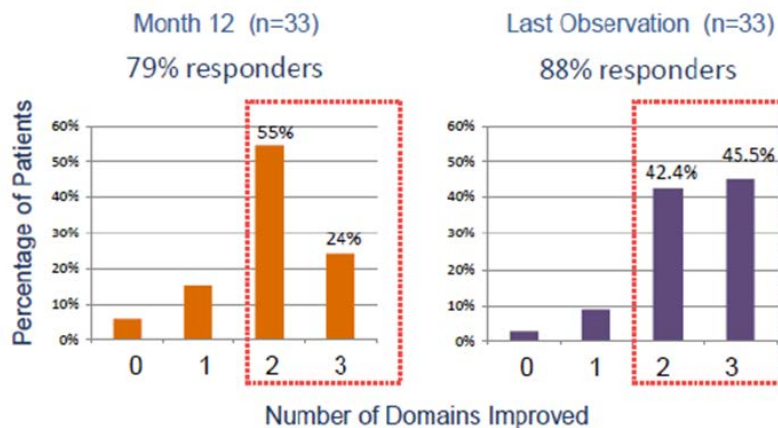


Abbildung 4: Multi-Domänen-Responderanalyse zu Monat 12 in rhLAMAN-10

Unter Betrachtung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten der klinischen Domänen körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, getrennt nach Behandlungsarmen der Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10, wird deutlich, dass der gezeigte Langzeiteffekt der Studie rhLAMAN-10 nicht ausschließlich auf das Umstellen der Patienten aus rhLAMAN-05 von Placebo auf Velmanase alfa beruht (Abbildung 5). Das Schaubild visualisiert zum einen den bereits gezeigten Trend der Verbesserung der Symptomatik durch Velmanase alfa im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 12 Monaten. Zum anderen zeigt es aber vor allem die deutliche Verbesserung der Patienten, die bis zu 4 Jahre mit Velmanase alfa behandelt werden. Besonders in dem koprimären Endpunkt 3MSCT als auch in den Endpunkten 6MWT, CHAQ-Schmerz und CHAQ-Beeinträchtigungsindex erleben die Patienten bei einer Langzeitbehandlung eine klinisch relevante Verbesserung.

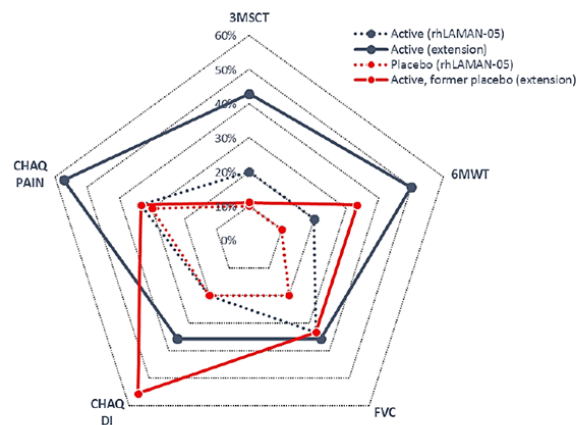


Abbildung 5: Anteil an Patienten der Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10, die in den fünf singulären Endpunkten der Domänen körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität eine Response erreichen

Verbesserung der Lebenssituation für Patienten mit α -Mannosidose

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Multi-Domänen-Responderanalyse der placebo-kontrollierten Studie rhLAMAN-05, die Langzeitdaten unter Behandlung mit Velmanase alfa, dass bei einer Mehrheit der behandelten Patienten klinisch relevante Schwellenwerte (MCID) erreicht werden und durch die Behandlung eine robuste Therapieantwort erzielt wird, auch ohne Einbeziehung der Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels.

Folgende Patientenberichte belegen den Einfluss der Velmanase alfa-Behandlung auf den Alltag von Patienten und bestätigen die Relevanz der Langzeit-Behandlung auf Individualebene.

- Eine behandelte Patientin kann inzwischen zu Fuß zu ihrer Arbeit gehen, wohin sie vor der Behandlung aufgrund von Schmerzen gefahren werden musste. Laut eigener Aussage fühlt sie sich nun weniger eingeschränkt bezüglich ihrer motorischen Fähigkeiten und weniger müde. Sie kann nun das Stadtzentrum besuchen und mit Gleichaltrigen oder ihren Eltern ausgehen. Der Effekt zeigte sich nach 1–2 Jahren Behandlung und verbesserte sich stetig über weitere 2–3 Jahre unter Behandlung.
- Ein erwachsener Patient, der seit 4–5 Jahren unter Behandlung ist, geht stabiler, schmerzfreier und ohne Gehhilfen zu Fuß. Dies erlaubt es dem Patienten, ambulante Einrichtungen unabhängig und selbstständig aufzusuchen.
- Eine Familie mit einem behandelten und einem unbehandelten Sohn mit α -Mannosidose berichtet bezüglich des behandelten Sohnes von verbesserten motorischen Fähigkeiten, mehr Energie, verbesserter ambulanter Behandlung und verbesserter persönlicher Hygiene verglichen mit dem unbehandelten Sohn. Der behandelte Sohn habe weniger Infektionen als sein unbehandelter Bruder und sei selbstständiger.

- Ein jüngerer Patient, der seit Beginn der Medikamentenentwicklung mit Velmanase alfa behandelt wird, führt ein fast normales Leben, hat keine motorischen Einschränkungen oder Knochenschmerzen entwickelt und spielt täglich Fußball. Er hat seine Sekundarschulausbildung mithilfe einiger Unterstützung und Anpassungen beendet.
- Eine Patientin, die seit 5 Jahren behandelt wird, hat sich seit Beginn der Behandlung psychisch nicht verschlechtert. Sie kann in einem geschützten Arbeitsbereich Vollzeit arbeiten und ihren Arbeitsplatz selbstständig mit einem speziellen Taxi oder mithilfe von Freunden mittels öffentlichen Transportmitteln erreichen. Sie hat seit der Behandlung insgesamt weniger Infektionen und keinerlei akute Hals-Nase-Ohren-Infektionen. Über den letzten Winter hat sie keinen Arbeitsfehltag verzeichnet. Sie hat mehr Kraft in ihren unteren Gliedmaßen und kann mehr Sport mit weniger Müdigkeit, weniger Schmerzen und verbessertem Gleichgewicht machen. Sie hat keine Verdauungs- und Schlafprobleme und nimmt ihre Begleitmedikation Aprazolam weiterhin ohne Dosiserhöhung ein.
- Ein 12-jähriger Patient zeigt stabile Untersuchungsergebnisse ohne Schmerz und ohne Bewegungseinschränkungen. Sein Hörvermögen ist eingeschränkt, doch er kann über Zeichensprache kommunizieren und erhält Sprachtherapie. Er besucht eine medizinische Schuleinrichtung und ist dort gut integriert, kontaktfreudig und liest gerne. Er ist sehr selbstständig (Ankleiden, Essen, Toilettengänge und Zimmeraufräumen).

In verschiedenen Lebensbereichen zeigen sich im Rahmen der Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa gravierende Verbesserungen für Patienten, die direkte Auswirkungen auf die Patienten selbst und ihre Angehörigen bzw. Betreuer haben. Behandelte Patienten berichten von alltäglichen Verbesserungen, die beispielsweise das Ankleiden und die tägliche Pflege betreffen. So können einige Patienten nun den Rücken nach dem Duschen abtrocknen oder sich selbstständig Ankleiden. Dies führt zu weniger Abhängigkeit von elterlicher Fürsorge, und wird von Patienten sowie Betreuern als moralischer Ansporn gesehen. Das morgendliche Aufstehen fällt einigen Patienten leichter, da sie sich energiegeladener fühlen. Die betreuenden Personen benötigen weniger Zeit, den Patienten zu helfen, sich für den Tag fertigzumachen und Patienten üben am Morgen weniger Druck auf die Eltern aus. Bezüglich des Lebensbereiches Essen empfinden einige Patienten einen erhöhten Appetit und nehmen leichter Nahrung zu sich. Dies führt zu weniger Abhängigkeit von den Eltern während der Essenszeit und zu einer stärkeren Einbindung ins Familienleben.

Bezüglich des selbständigen Gehens zeigen sich für viele Patienten Vorteile, wie verbessertes und schnelleres Gehen, weniger Bedarf an Gehhilfen (Rollstuhl), verbesserte Ausdauer und verbessertes Gleichgewicht, wodurch sich die Patienten freier fühlen. Generell zeigen sich Patienten unabhängiger und zeigen bessere Leistungen in verschiedenen Bereichen wie Selbstversorgung, Mobilität und kurzzeitige Selbständigkeit. Negative Auswirkungen, die intensive Pflege auf Eltern und Betreuer haben kann, werden somit abgeschwächt. So können Patienten einen Teil ihrer Hygiene besser bewältigen, wie zum Beispiel eine Zahnbürste verwenden oder die Toilette unabhängig nutzen. Die Belastung für die Familie ist reduziert und

die Lebensqualität für Patienten, die nun beispielsweise das Badezimmer nutzen können, erhöht.

Alltägliche Tätigkeiten, wie ein Getränk einzugießen, Besteck zu halten, Knöpfe zu lösen oder zu zeichnen, sind für einige Patienten durch verbesserte feinmotorische Präzision nun möglich. Beispielsweise bei der Einnahme von Mahlzeiten ist so erhöhte Unabhängigkeit möglich. All diese Aspekte haben auch Auswirkungen auf die sozialen Aktivitäten der Patienten. Patienten werden extrovertierter und beteiligen sich mehr an sozialen oder Gruppenaktivitäten. Sie scheinen sich Situationen bewusster zu sein. Dies ist vorteilhaft für Eltern und erfreut Familien und Patienten in sozialen Situationen.

Bezüglich gesundheitlicher Aspekte zeigt sich, dass Patienten weniger an Schmerzen leiden, wodurch sie glücklicher und aktiver sind. So müssen auch Betreuer und Angehörige weniger mit den Patienten mitleiden. Diese sind teilweise sogar nicht mehr auf Schmerzmittel angewiesen. Obwohl die auftretenden Infektionen meist nicht lebensbedrohlich sind, können häufige Infektionen bei Kindern einen Einfluss auf den frühen Tod haben. Dadurch, dass insgesamt weniger Infektionen, besonders der Atemwege, auftreten sind zum einen seltener eine Antibiotika-Behandlungen nötig, zum anderen kann ein regelmäßiger Schulbesuch oder eine regelmäßige berufliche Beschäftigung der Patienten aufrechterhalten werden. Dies führt zu weniger Arbeitsfehltagen der Eltern und eine reduzierte nötige medizinische Versorgung für den Patienten. Ein geringeres Sepsisrisiko fällt ebenfalls positiv auf.

Bezüglich psychischer Aspekte zeigen sich keine Veränderung bei Patienten mit geistiger Behinderung, da Velmanase alfa die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreitet. Zwei Patienten hatten jedoch Episoden einer akuten Psychose, die nach 5 Jahren Behandlung mit Velmanase alfa nicht mehr auftraten. Dies hat sowohl relevanten positiven Einfluss auf die Eltern, die jedoch ebenso besorgt sind, eine Dosis von Velmanase alfa zu versäumen, da befürchtet wird, die psychotischen Episoden könnten wiederkehren. Schlussendlich zeigt sich die Schlafqualität bei Patienten, die Probleme hatten, verbessert. Die Verbesserung könnte mit einer verringerten Verstopfung der Nase zusammenhängen. Dies führt indirekt auch zu einem besseren Schlaf der Eltern, da diese nicht von ihren wachen Kindern aufgeweckt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 sind aus mehreren Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studie wurde zum einen in Deutschland selbst und zum anderen in anderen westlichen Industrieländern Europas durchgeführt, die mit Deutschland vergleichbar sind (Belgien, Dänemark, Frankreich, Schweden und Spanien). Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung werden Patienten mit α -Mannosidose derzeit nur von sehr erfahrenen Ärzten behandelt. Dieses Vorgehen entspricht der Versorgung in dem deutschen Versorgungskontext. Darüber hinaus entsprechen die Patientencharakteristika (Ethnie etc.) ebenfalls der deutschen Bevölkerungsgruppe mit α -Mannosidose. Die Dosierung der Behandlung entsprach den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation. Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Velmanase alfa (Lamzede®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Demzufolge gilt gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA nachzuweisen (G-BA 2018b).

In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis der Verbesserung des Gesamtzustandes und der guten Verträglichkeit ein Zusatznutzen mit nicht quantifizierbarem Ausmaß von Velmanase alfa gegenüber *Best Supportive Care* bei der Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose und nicht neurologischen Manifestationen	nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche vorgelegt werden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die α -Mannosidose ist eine Erkrankung mit einer sehr geringen Prävalenz von 1 bis 2 Fällen pro 1.000.000 Einwohnern. Somit kommen nur sehr wenige Patienten für eine Behandlung mit Velmanase alfa in Frage. Dies führt dazu, dass die placebo-kontrollierte RCT rhLAMAN-05 mit 25 Patienten sehr klein ist und der Nachweis von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der geringen Power nur eingeschränkt möglich ist. α -Mannosidose ist zudem eine langsam fortschreitende Erkrankung. Daher ist auch von einer langen Latenzzeit zwischen einer durch Velmanase alfa bewirkten Senkung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels und einer Verbesserung der klinischen Symptomatik auszugehen. Deshalb wird die zulassungsrelevante Studie rhLAMAN-10 vorgelegt, in der die im vorhergehenden klinischen Studien (u. a. rhLAMAN-05) beobachteten Patienten eingeschlossen sind. Dies erlaubt die Untersuchung von Langzeitsicherheitsparametern für Velmanase alfa.

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. 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.

Die beiden Studien rhLAMAN-10 und -05 stellen die einzige und bestverfügbare Evidenz für Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose dar, die letztendlich auch zur Zulassung von Velmanase alfa unter besonderen Umständen (*approval under exceptional circumstances*) geführt hat. Die Ergebnisse der beiden zulassungsbegründenden Studien ergeben in der Gesamtschau – und nicht ausschließlich durch die Einzelbetrachtung – einen klinisch relevanten Zusatznutzen für Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose mit nicht neurologischer Manifestation.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-82: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienregistereinträge	Studienberichte	Publikationen
rhLAMAN-05	clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.Gov 2017a) ICTRP (ICTRP 2015b) EU-CTR (EU-Clinical Trials Register 0000b) PharmNet.Bund (Pharmnet.Bund 0000b)	Chiesi 2016b	Borgwardt et al. 2018; Harmatz et al. 2018
rhLAMAN-10	clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.Gov 2017b) ICTRP (ICTRP 2015c, 2017b) EU-CTR (EU-Clinical Trials Register 0000e)	Chiesi 2016c	Borgwardt et al. 2016; Borgwardt et al. 2017a; Borgwardt et al. 2017b; Lund et al. 2017; Borgwardt et al. 2018; Harmatz et al. 2018; Lund et al. 2018

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Almeida G. J., Schroeder C. A., Gil A. B., Fitzgerald G. K. und Piva, Sara R. 2010. *Interrater reliability and validity of the stair ascend/descend test in subjects with total knee arthroplasty*. Archives of physical medicine and rehabilitation 91 (6), S. 932–938.
2. Alvarado-Bolanos A., Cervantes-Arriaga A., Rodriguez-Violante M., Llorens-Arenas R., Calderon-Fajardo H., Millan-Cepeda R., Leal-Ortega R., Estrada-Bellmann I. und Zuniga-Ramírez, Carlos 2015. *Convergent validation of EQ-5D-5L in patients with Parkinson's disease*. Journal of the neurological sciences 358 (1-2), S. 53–57.
3. 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.
4. Arvio M., Hautamaki J. und Tilikka, P. 1993. *Reliability and validity of the Portage assessment scale for clinical studies of mentally handicapped populations*. Child: Care, Health and Development 19 (2), S. 89–98.
5. 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.
6. Bennell K., Dobson F. und Hinman, Rana 2011. *Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task*. Arthritis care & research 63 (Suppl 11), S. 350–370.
7. Beydon N., Davis S. D., Lombardi E., Allen J. L., Arets H. G. M. und Aurora, P. 2006. *An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children*. Verfügbar unter: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200605-642ST#readcube-epdf>, abgerufen am: 14.08.2017.
8. Biomarin Deutschland GmbH 2014. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Elosulfase alfa (Vimizim®) - Modul 3A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-538/2014-05-18_Modul3A_Elosulfase%20alfa.pdf, abgerufen am: 14.02.2018.
9. 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.
10. Borgwardt L., Guffon N., Amraoui Y., Dali C. I., Meirleir L. de, Gil-Campos M., Heron B., Geraci S., Ardigò D., Cattaneo F., Fogh J., Hout J. M.P. Van Den, Beck M., Jones S. A., Tylki-Szymanska A., Haugsted U. und Lund, A. M. 2018. *Efficacy and safety of*

- Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.* Journal of Inherited Metabolic Disease n.A. (n.A.), S. n.A.
11. 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.
 12. Borgwardt L., Lund A. M., Amraoui Y., Andersen O., Meirleir L. de, Dolhem P., Campos M. G., Guffon N., Héron B., Jameson E., Jones S. A., Laroche C., Lindberg C., Marquardt T., Mengel K.-E., Muschol N., Tylki-Szymanska A., Den Hout, Johanna MP Van, van Der Ploeg A., Welling L., Wijburg F., Fogh J., Geraci S., Ardigo D., Cattaneo F. und Phillips, Dawn 2017a. *Improvement in fine and gross motor proficiency after long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha mannosidase) in alpha-mannosidosis patients.* Molecular Genetics and Metabolism 120 (1), S. S29-S30.
 13. Borgwardt L., Lund A. M., Meirleir L. de, Amraoui Y., Andersen O., Dolhem P., Campos M. G., Guffon N., Héron B., Jameson E., Jones S. A., Laroche C., Lindberg C., Marquardt T., Mengel K.-E., Muschol N., Van Den Hout, Johanna MP, Welling L., Wijburg F., Cole D., van Der Ploeg A., Tylki-Szymanska A., Fogh J., Geraci S., Ardigò D. und Cattaneo, Federica 2017b. *Improvement in pulmonary function and serum immunoglobulin G in long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa(human recombinant alpha-mannosidase) in alpha-mannosidosis patients.* Molecular Genetics and Metabolism 120 (1), S. S29.
 14. 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.
 15. British Society of Audiology 2015. *Recommended Procedure: Pure-tone air-conduction and bone-conduction threshold audiometry with and without masking.* Verfügbar unter: <http://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2011/04/Pure-Tone-Audiometry-1.pdf>, abgerufen am: 13.12.2016.
 16. Brunner H. I., Maker D., Grundland B., Young N. L., Blanchette V., Stain A. M. und Feldman, B. M. 2003. *Preference-based measurement of health-related quality of life (HRQL) in children with chronic musculoskeletal disorders (MSKDs).* Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making 23 (4), S. 314–322.
 17. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV).* Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>, abgerufen am: 01.08.2017.
 18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015. *Common Drug Review - Clinical Review Report: Elosulfase alfa.* Verfügbar unter:

- https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0389_Vimizim_CL_Report_e.pdf,
abgerufen am: 17.08.2017.
19. Chiesi 2013. *Clinical Study Protocol rhLAMAN-05 - Data on file*. Version 1.0.
 20. Chiesi 2016a. *CHF-LMZYMAA1 10 mg Powder for solution for infusion: Common Technical Document Module 2.5 Clinical Overview*,
 21. Chiesi 2016b. *Clinical Study Report rhLAMAN-05* Version 2.0.
 22. Chiesi 2016c. *Clinical Study Report rhLAMAN-10* Version No.: 1.0.
 23. Chiesi 2017. *Responses to Day 120 List of Questions - Clinical Question 137* Product Name: LAMZEDE (velmanase alfa) Application Number: EMEA/H/C/003922. *data on file*.
 24. Clinicaltrials.Gov 2012. *Dose Finding Study of Recombinant Human Alpha-mannosidase for the Treatment of Patients With Alpha-mannosidosis: NCT01285700 / rhLAMAN-03 / 2010-022085-26*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285700>,
abgerufen am: 02.05.2018.
 25. Clinicaltrials.Gov 2017a. *A Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Repeated Lamazym Treatment of Subjects With Alpha-Mannosidosis: NCT01681953 / rhLAMAN-05 / 2012-000979-17*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681953>, abgerufen am: 02.05.2018.
 26. Clinicaltrials.Gov 2017b. *Evaluation of Long-term Efficacy of Treatment With Lamazym: NCT02478840 / rhLAMAN-10*. Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478840>, abgerufen am: 02.05.2018.
 27. Clinicaltrials.Gov 2017c. *Lamazym Aftercare Study: NCT01908725 / rhLAMAN-09 / 2013-000321-31*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908725>,
abgerufen am: 02.05.2018.
 28. Clinicaltrials.Gov 2017d. *Long-term Efficacy and Safety of Lamazym for the Treatment of Patients With Alpha-Mannosidosis: NCT01681940 / rhLAMAN-04 / 2011-004355-40*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681940>, abgerufen am: 02.05.2018.
 29. Clinicaltrials.Gov 2017e. *Safety Study of Recombinant Human Alpha-mannosidase for the Treatment of Patients With Alpha-mannosidosis: NCT01268358 / rhLAMAN-02 / 2010-022084-36*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01268358>, abgerufen am: 02.05.2018.
 30. Clinicaltrials.Gov 2018a. *Lamazym Aftercare Study FR Designed to Provide Treatment for French Patients: NCT01908712 / rhLAMAN-07 / 2013-000336-97*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908712>, abgerufen am: 02.05.2018.
 31. Clinicaltrials.Gov 2018b. *Trial on Safety and Efficacy of Velmanase Alfa Treatment in Pediatric Patients With Alpha-Mannosidosis (rhLaman-08): NCT02998879 / CCD-LMZYMAA1-08 / 2016-001988-36*. Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998879>, abgerufen am: 02.05.2018.
 32. Conner-Spady B. L., Marshall D. A., Bohm E., Dunbar M. J., Loucks L., Al Khudairy A. und Noseworthy, Tom W. 2015. *Reliability and validity of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L in patients with osteoarthritis referred for hip and knee replacement*. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 24 (7), S. 1775–1784.

33. Dempster H., Porepa M., Young N. und Feldman, B. M. 2001. *The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis*. Arthritis & Rheumatology 44 (8), S. 1768–1774.
34. Des Jarlais D. C., Lyles C. und Crepaz, Nicole 2004. *Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement*. American journal of public health 94 (3), S. 361–366.
35. Deutsches Cochrane Zentrum (DCZ) 2013. *Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien*. Verfügbar unter:
http://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/public/uploads/20130523_Manual_Literaturrecherche_Final.pdf, abgerufen am: 18.04.2018.
36. Dhanani S., Quenneville J., Perron M., Abdoell M. und Feldman, Brian M. 2002. *Minimal difference in pain associated with change in quality of life in children with rheumatic disease*. Arthritis and rheumatism 47 (5), S. 501–505.
37. EU-Clinical Trials Register 0000a. *A 24-month Multicenter, Open-label Phase II Trial Investigating the Safety and Efficacy of Repeated velmanase alfa (recombinant human alpha-mannosidase) Treatment in Pediatric Patients below 6 years of age with Alpha-Mannosidosis: 2016-001988-36 / CCD-LMZYMAA1-08*. Verfügbar unter:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001988-36/DK>, abgerufen am: 02.05.2018.
38. EU-Clinical Trials Register 0000b. *A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial, Investigating the Efficacy and Safety of Repeated Lamazym Treatment of Subjects with alpha-Mannosidosis: 2012-000979-17 / rhLAMAN-05 / NCT01681953*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000979-17/DE>, abgerufen am: 02.05.2018.
39. EU-Clinical Trials Register 0000c. *A multi-center, open-label trial of the long-term efficacy and safety of Lamazym for the treatment of patients with alpha-Mannosidosis.: 2011-004355-40 / rhLAMAN-04 / NCT01681940*. Verfügbar unter:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004355-40/DK>, abgerufen am: 02.05.2018.
40. EU-Clinical Trials Register 0000d. *A multi-center, un-controlled, open-labeled trial of the long-term safety of Velmanase Alfa aftercare treatment of subjects with alpha-Mannosidosis whom previously participated in Velmanase Alfa - trials: 2013-000321-31 / rhLAMAN-09*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000321-31/DK>, abgerufen am: 02.05.2018.
41. EU-Clinical Trials Register 0000e. *A single center, open label clinical trial investigating the long-term efficacy of rhLAMAN (recombinant human alpha-mannosidase or Lamazym) treatment in subjects with alpha-Mannosidosis who previously participated in Lamazym trials: 2014-003950-15 / rhLAMAN-10 / NCT02478840*. Verfügbar unter:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003950-15/DK>, abgerufen am: 02.05.2018.
42. EU-Clinical Trials Register 0000f. *A single center, open-label, dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of rhLAMAN (recombinant human alphasamannosidase or Lamazym) for the treatment of patients with alpha-mannosidosis.: 2010-022084-36 /*

- rhLAMAN-02 / NCT01268358*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022084-36/DK>, abgerufen am: 02.05.2018.
43. EU-Clinical Trials Register 0000g. *A single center, randomized, open-label, multiple-dose study of the efficacy and long-term safety of rhLAMAN (recombinant human alphanmannosidase or Lamazym) for the treatment of patients with alpha-mannosidosis: 2010-022085-26 / rhLAMAN-03 / NCT01285700*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022085-26/DK>, abgerufen am: 02.05.2017.
44. 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.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Nutzenbewertung - Asfotase alfa*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23_Nutzenbewertung-G-BA_Asfotase%20alfa.pdf, abgerufen am: 14.08.2017.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Asfotase alfa*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_TrG.pdf, abgerufen am: 25.01.2018.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-002. Data on file*.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elosulfase alfa (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4871/2018-03-16_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_D-320_TrG.pdf, abgerufen am: 25.06.2018.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Verfahrensordnung*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1554/VerfO_2017-11-17_iK-2018-04-12.pdf, abgerufen am: 17.05.2018.
50. Harada N., Chui V. und Stewart, A. 1999. *Mobility-related function in older adults: Assessment with a 6-minute walk test*. Archives of physical medicine and rehabilitation 80 (7), S. 837–841.
51. 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.
52. Hendriksz C. J., Lavery C., Coker M., Ucar S. K., Jain M., Bell L. und Lampe, Christina 2014. *Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an*

- international patient-reported outcomes survey*. Orphanet Journal of Rare Diseases 9 (32), S. 1–8.
53. Higgins J. P.T. und Green S. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons, Chichester (UK).
54. 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.
55. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012. *A single center, open-label, dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of rhLAMAN (recombinant human alpha-mannosidase or Lamazym) for the treatment of patients with alpha-mannosidosis.: EUCTR2010-022084-36 / rhLAMAN-02*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022084-36-DK>, abgerufen am: 02.05.2018.
56. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013. *A single center, randomized, open-label, multiple-dose study of the efficacy and long-term safety of rhLAMAN (recombinant human alpha-mannosidase or Lamazym) for the treatment of patients with alpha-mannosidosis: EUCTR2010-022085-26 / rhLAMAN-03*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022085-26-DK>, abgerufen am: 02.05.2018.
57. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015a. *A multi-center, open-label trial of the long-term efficacy and safety of Lamazym for the treatment of patients with alpha-Mannosidosis.: EUCTR2011-004355-40 / rhLAMAN-04*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004355-40-DE>, abgerufen am: 02.05.2018.
58. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015b. *A Placebo-Controlled phase 3 trial of repeated Lamazym treatment of subjects with Alpha-Mannosidosis: EUCTR2012-000979-17-DE / rhLAMAN-05*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000979-17-DE>, abgerufen am: 02.05.2018.
59. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015c. *Medical research trial for testing drug treatment of alpha-Mannosidosis: EUCTR2014-003950-15 / rhLAMAN-10*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003950-15-DK>, abgerufen am: 02.05.2018.
60. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2016a. *A Multicenter, Multinational Study That Will Evaluate Clinical and Surrogate Parameters Known to be Affected in Alpha-Mannosidosis Patients: NCT00498420 / rhLAMAN-01 / 2004-2.1.1-10*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00498420>, abgerufen am: 02.05.2018.
61. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2016b. *Lamazym Aftercare Study FR Designed to Provide Treatment for French Patients rhLAMAN-07: NCT01908712 / rhLAMAN-07 / 2013-000336-97*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01908712>, abgerufen am: 02.05.2018.

62. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2017a. *A study, conducted in several sites, with a duration of 2 years to evaluate the Safety and Efficacy of a new drug named velmanase alfa used in children with Alpha-Mannosidosis below 6 years of age: EUCTR2016-001988-36 / CCD-LMZYMAA1-08*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001988-36-DK>, abgerufen am: 02.05.2018.
63. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2017b. *Evaluation of Long-term Efficacy of Treatment With Lamazym rhLAMAN-10: NCT02478840 / rhLAMAN-10*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478840>, abgerufen am: 17.05.2018.
64. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2018a. *A long-term safety trial of repeated Velmanase Alfa treatment of subjects with Alpha-Mannosidosis: EUCTR2013-000321-31 / rhLAMAN-09*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000321-31-DK>, abgerufen am: 02.05.2018.
65. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2018b. *Trial on Safety and Efficacy of Velmanase Alfa Treatment in Pediatric Patients With Alpha-Mannosidosis rhLaman-08: NCT02998879 / CCD-LMZYMAA1-08*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998879>, abgerufen am: 02.05.2018.
66. Kakkis E. D., O'Donovan M., Cox G., Hayes M., Goodsaid F., Tandon P. K., Furlong P., Boynton S., Bozic M., Orfali M. und Thornton, Mark 2015. *Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints*. Orphanet Journal of Rare Diseases 10 (n.a.), S. 16.
67. Kennedy D. M., Stratford P. W., Wessel J., Gollish J. D. und Penney, Dianne 2005. *Assessing stability and change of four performance measures: a longitudinal study evaluating outcome following total hip and knee arthroplasty*. BMC musculoskeletal disorders 6 (3), S. 1–12.
68. Klepper S. 2003. *Measures of pediatric function: Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS), Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI), and Activities Scale for Kids (ASK)*. Arthritis & Rheumatism 49 (5S), S. S5-S14.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Lachmann R. und Schoser, Benedikt 2013. *The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better?* Orphanet Journal of Rare Diseases 8 (n.a.), S. 160.
74. Löhle M., Hughes D., Milligan A., Richfield L., Reichmann H., Mehta A. und Schapira, Anthony H. V. 2015. *Clinical prodromes of neurodegeneration in Anderson-Fabry disease*. Neurology 84 (14), S. 1454–1464.
75. Lund A. M., Borgwardt L., Amraoui Y., Andersen O., Meirleir L. de, Dolhem P., Campos M. G., Guffon N., Héron B., Jameson E., Jones S. A., Laroche C., Lindberg C., Marquardt T., Mengel K.-E., Muschol N., Tylki-Szymanska A., Den Hout, Johanna MP Van, van Der Ploeg A., Welling L., Wijburg F., Fogh J., Geraci S., Ardigò D. und Cattaneo, Federica 2017. *Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) improves mobility in alpha-mannosidosis patients*. Molecular Genetics and Metabolism 120 (1), S. S88-S89.
76. Lund A. M., Borgwardt L., Cattaneo F., Ardigò D., Geraci S., Gil-Campos M., Meirleir L. de, Laroche C., Dolhem P., Cole D., Tylki-Szymanska A., Lopez-Rodriguez M., Guillén-Navarro E., Dali C. I., Héron B., Fogh J., Muschol N., Phillips D., van den Hout J. M. H., Jones S. A., Amraoui Y., Harmatz P. und Guffon, Nathalie 2018. *Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis*. Journal of Inherited Metabolic Disease 36 (n.a.), S. n.a.
77. 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.
78. Malm D. und Nilssen, O. 2008. *Alpha-mannosidosis*. Orphanet Journal of Rare Diseases 3 (21), S. 1–10.
79. 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.
80. McDonald A., Steiner R., Kuehl K. und Turbeville, Sean 2010. *Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis*

- VI (*Maroteaux-Lamy syndrome*). *Journal of pediatric rehabilitation medicine* 3 (2), S. 119–127.
81. McDonald C. M., Henricson E. K., Abresch R. T., Florence J. M., Eagle M., Gappmaier E., Glanzman A. M., Spiegel R., Barth J., Elfring G., Reha A. und Peltz, Stuart 2013. *The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study*. *Muscle & nerve* 48 (3), S. 343–356.
82. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F., Montori V., Gotzsche P. C., Devereaux P. J., Elbourne D., Egger M. und Altman, Douglas G. 2010. *CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. *BMJ (Clinical research ed.)* 340 (n.a.), S. c869.
83. 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.
84. Noonan V. und Dean, E. 2000. *Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation*. *Journal of Physical Therapy Science* 80 (8), S. 782–807.
85. Pharmnet.Bund 0000a. *A 24-month Multicenter, Open-label Phase II Trial Investigating the Safety and Efficacy of Repeated velmanase alfa (recombinant human alpha-mannosidase) treatment in Pediatric Patients below 6 years of age with Alpha-Mannosidosis: 2016-001988-36 / CCD-LMZYMAA1-08*. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de>, abgerufen am: 18.04.2018.
86. Pharmnet.Bund 0000b. *A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial, Investigating the Efficacy and Safety of Repeated Lamazym Treatment of Subjects with alpha-Mannosidosis: 2012-000979-17 / rhLAMAN-05*. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de>, abgerufen am: 18.04.2018.
87. Pharmnet.Bund 0000c. *A multi-center, open-label trial of the long-term efficacy and safety of Lamazym for the treatment of patients with alpha-Mannosidosis.: 2011-004355-40 / rhLAMAN-04*. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de>, abgerufen am: 18.04.2018.
88. 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.
89. Roig M., Eng J. J., MacIntyre D. L., Road J. D. und Reid, W. Darlene 2010. *Associations of the Stair Climb Power Test with muscle strength and functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study*. *Physical therapy* 90 (12), S. 1774–1782.
90. Schenkman M., Cutson T. M., Kuchibhatla M., Chandler J. und Pieper, Carl 1997. *Reliability of Impairment and Physical Performance Measures for Persons With Parkinson's Disease*. *Physical therapy* 77 (1), S. 19–27.
91. 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.
92. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher, David 2010. *CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials*. *Annals of Internal Medicine* 152 (11), S. 726–732.

93. 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.
94. 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.
95. Stanojevic S., Wade A., Stocks J. und Hankinson, J. 2008. *Reference Ranges for Spirometry Across All Ages - A New Approach.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 177 (1), S. 253–260.
96. Steffen T. und Seney, Megan 2008. *Test-retest reliability and minimal detectable change on balance and ambulation tests, the 36-item short-form health survey, and the unified Parkinson disease rating scale in people with parkinsonism.* Physical therapy 88 (6), S. 733–746.
97. Tappen R. M., Roach K. E., Buchner D., Barry C. und Edelstein, J. 1997. *Reliability of Physical Performance Measures in Nursing Home Residents With Alzheimer's Disease.* The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences 52 (1), S. 52–55.
98. 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.
99. 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.
100. Wells A. U., Behr J. und Silver, R. 2008. *Outcome measures in the lung.* Rheumatology 47 (1), S. v48-v50.
101. Wuang Y.-P. und Su, Chwen-Yng 2009. *Reliability and responsiveness of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-Second Edition in children with intellectual disability.* Research in Developmental Disabilities 30 (5), S. 847–855.
102. Zaino C. A., Marchese V. G. und Westcott, Sarah L. 2004. *Timed up and down stairs test: preliminary reliability and validity of a new measure of functional mobility.* Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association 16 (2), S. 90–98.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-83: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2018	
Zeitsegment	1974 bis 16.04.2018	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp mannosidosis/	588
2	(mannosidos* or mannosidase deficiency).af.	793
3	1 or 2	793
4	exp velmanase alfa/ or exp alpha-Mannosidase/ or exp Enzyme Replacement Therapy/	9933
5	(velmanase* or lamazym or lamzede or alpha mannosidase or enzyme replacement therapy or recombinant human alpha-mannosidas* or rhLAMAN).af.	9447
6	4 or 5	12291
7	3 and 6	298
8	remove duplicates from 7	296

Tabelle 4-84: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2018	
Zeitsegment	1946 to present	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp alpha-Mannosidosis/	240
2	(mannosidos* or mannosidase deficiency).af.	574
3	1 or 2	574
4	exp alpha-Mannosidase/ or exp Enzyme Replacement Therapy/	2435
5	(velmanase* or lamazym or lamzede or alpha mannosidase or enzyme replacement therapy or recombinant human alpha-mannosidas* or rhLAMAN).af.	6546
6	4 or 5	6546
7	3 and 6	200
8	remove duplicates from 7	200

Tabelle 4-85: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2018	
Zeitsegment	1991 – März 2018	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp alpha-Mannosidosis/	1
2	(mannosidos* or mannosidase deficiency).af.	3
3	1 or 2	3
4	exp alpha-Mannosidase/ or exp Enzyme Replacement Therapy/	49
5	(velmanase* or lamazym or lamzede or alpha mannosidase or enzyme replacement therapy or recombinant human alpha-mannosidas* or rhLAMAN).af.	329
6	4 or 5	329
7	3 and 6	3
8	remove duplicates from 7	3

Tabelle 4-86: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2018	
Zeitsegment	2005 bis 11.04.2018	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(mannosidos* or mannosidase deficiency).af.	0
2	(lysosomal storage disease or lysosomal storage disorder).af.	3
3	1 or 2	3
4	(velmanase* or lamazym or lamzede or alpha mannosidase or enzyme replacement therapy or recombinant human alpha-mannosidas or rhLAMAN).af.	20
5	3 and 4	3

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-87: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2018	
Zeitsegment	1974 bis 16.04.2018	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp mannosidosis/	588
2	(mannosidos* or mannosidase deficiency).af.	793
3	1 or 2	793
4	exp velmanase alfa/ or exp alpha-Mannosidase/ or exp Enzyme Replacement Therapy/	9933
5	(velmanase* or lamazym or lamzede or alpha mannosidase or enzyme replacement therapy or recombinant human alpha-mannosidas* or rhLAMAN).af.	9447
6	4 or 5	12291
7	3 and 6	298
8	remove duplicates from 7	296

Tabelle 4-88: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2018	
Zeitsegment	1946 to present	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp alpha-Mannosidosis/	240
2	(mannosidos* or mannosidase deficiency).af.	574
3	1 or 2	574
4	exp alpha-Mannosidase/ or exp Enzyme Replacement Therapy/	2435
5	(velmanase* or lamazym or lamzede or alpha mannosidase or enzyme replacement therapy or recombinant human alpha-mannosidas* or rhLAMAN).af.	6546
6	4 or 5	6546
7	3 and 6	200
8	remove duplicates from 7	200

Tabelle 4-89: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2018	
Zeitsegment	1991 – März 2018	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp alpha-Mannosidosis/	1
2	(mannosidos* or mannosidase deficiency).af.	3
3	1 or 2	3
4	exp alpha-Mannosidase/ or exp Enzyme Replacement Therapy/	49
5	(velmanase* or lamazym or lamzede or alpha mannosidase or enzyme replacement therapy or recombinant human alpha-mannosidas* or rhLAMAN).af.	329
6	4 or 5	329
7	3 and 6	3
8	remove duplicates from 7	3

Tabelle 4-90: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2018	
Zeitsegment	2005 bis 11.04.2018	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(mannosidos* or mannosidase deficiency).af.	0
2	(lysosomal storage disease or lysosomal storage disorder).af.	3
3	1 or 2	3
4	(velmanase* or lamazym or lamzede or alpha mannosidase or enzyme replacement therapy or recombinant human alpha-mannosidas or rhLAMAN).af.	20
5	3 and 4	3

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-91: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in *clinicaltrials.gov*

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.05.2018
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=alpha-mannosidosis&term=&intr=Velmanase-alfa+OR+%22Velmanase+alfa%22+OR+Lamzede+OR+Lamazym+OR+79189146+OR+5075931+OR+%22recombinant+human+alpha-mannosidase%22+OR+rhLAMAN&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&show_xprt=Y
Suchstrategie	alpha-mannosidosis [DISEASE] AND (Velmanase-alfa OR "Velmanase alfa" OR Lamzede OR Lamazym OR 79189146 OR 5075931 OR "Recombinant human alpha-mannosidase OR rhLAMAN") [TREATMENT]
Anzahl der Treffer	8

Tabelle 4-92: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.05.2018
Suchstrategie	alpha-mannosidosis AND Velmanase alfa OR alpha-mannosidosis AND Lamzede OR alpha-mannosidosis AND Lamazym OR alpha-mannosidosis AND 79189146 OR alpha-mannosidosis AND 5075931 OR alpha-mannosidosis AND recombinant human alpha-mannosidase OR alpha-mannosidosis AND rhLAMAN
Anzahl der Treffer	26 Einträge für 11 Studien

Tabelle 4-93: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	02.05.2018
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=alpha-mannosidosis+AND+%28Velmanase-alfa+OR+%22Velmanase+alfa%22+OR+Lamzede+OR+Lamazym+OR+79189146+OR+5075931+OR+%22recombinant+human+alpha-mannosidase%22+OR+rhLAMAN%29
Suchstrategie	alpha-mannosidosis AND (Velmanase-alfa OR Velmanase alfa OR Lamzede OR Lamazym OR 79189146 OR 5075931 OR recombinant human alpha-mannosidase OR rhLAMAN)
Anzahl der Treffer	7

Tabelle 4-94: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.04.2018
Suchstrategie (1)	?Alpha-Mannosidos? [Medical condition] ODER ?Alpha-Mannosidos? [Title] ODER ?Velmanase? [Active substance] ODER ?Velmanase? [Product name/code] ODER ?Velmanase? [Textfelder] ODER ?Velmanase? [Title] ODER ?lamzede? [Active substance] ODER ?lamzede? [Product name/code] ODER ?lamzede? [Textfelder]
Treffer	3
Suchstrategie (2)	?Lamazym? [Active substance] ODER ?Lamazym? [Product name/code] ODER ?Lamazym? [Textfelder]

	ODER ?Lamazym? [Title] ODER 79189146 [Title] ODER 79189146 [Textfelder] ODER 5075931 [Title] ODER 5075931 [Textfelder] ODER ?lamzede? [Title]
Treffer	2
Suchstrategie (3)	?Recombinant human alpha-mannosidas? [Title] ODER ?Recombinant human alpha-mannosidas? [Active substance] ODER ?Recombinant human alpha-mannosidas? [Product name/code] ODER ?Recombinant human alpha-mannosidas? [Textfelder] ODER ?rhLAMAN? [Title] ODER ?rhLAMAN? [Active substance] ODER ?rhLAMAN? [Product name/code] ODER ?rhLAMAN? [Textfelder]
Treffer	3
Treffer (1-3)^a	3
^a : Nach Ausschluss der Duplikate	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-95: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.05.2018
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=alpha-mannosidosis&term=&intr=Velmanase-alfa+OR+%22Velmanase+alfa%22+OR+Lamzede+OR+Lamazym+OR+79189146+OR+5075931+OR+%22recombinant+human+alpha-mannosidase%22+OR+rhLAMAN&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&show_xprt=Y
Suchstrategie	alpha-mannosidosis [DISEASE] AND (Velmanase-alfa OR "Velmanase alfa" OR Lamzede OR Lamazym OR 79189146 OR 5075931 OR "Recombinant human alpha-mannosidase OR rhLAMAN") [TREATMENT]
Anzahl der Treffer	8

Tabelle 4-96: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.05.2018
Suchstrategie	alpha-mannosidosis AND Velmanase alfa OR alpha-mannosidosis AND Lamzede OR alpha-mannosidosis AND Lamazym OR alpha-mannosidosis AND 79189146 OR alpha-mannosidosis AND 5075931 OR alpha-mannosidosis AND recombinant human alpha-mannosidase OR alpha-mannosidosis AND rhLAMAN
Anzahl der Treffer	26 Einträge für 11 Studien

Tabelle 4-97: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	02.05.2018
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=alpha-mannosidosis+AND+%28Velmanase-alfa+OR+%22Velmanase+alfa%22+OR+Lamzede+OR+Lamazym+OR+79189146+OR+5075931+OR+%22recombinant+human+alpha-mannosidase%22+OR+rhLAMAN%29
Suchstrategie	alpha-mannosidosis AND (Velmanase-alfa OR Velmanase alfa OR Lamzede OR Lamazym OR 79189146 OR 5075931 OR recombinant human alpha-mannosidase OR rhLAMAN)
Anzahl der Treffer	7

Tabelle 4-98: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.04.2018
Suchstrategie (1)	?Alpha-Mannosidos? [Medical condition] ODER ?Alpha-Mannosidos? [Title] ODER ?Velmanase? [Active substance] ODER ?Velmanase? [Product name/code] ODER ?Velmanase? [Textfelder] ODER ?Velmanase? [Title] ODER ?lamzede? [Active substance] ODER ?lamzede? [Product name/code] ODER ?lamzede? [Textfelder]
Treffer	3
Suchstrategie (2)	?Lamazym? [Active substance] ODER ?Lamazym? [Product name/code] ODER ?Lamazym? [Textfelder] ODER ?Lamazym? [Title] ODER 79189146 [Title] ODER 79189146 [Textfelder] ODER 5075931 [Title] ODER 5075931 [Textfelder] ODER ?lamzede? [Title]
Treffer	2
Suchstrategie (3)	?Recombinant human alpha-mannosidas? [Title] ODER ?Recombinant human alpha-mannosidas? [Active substance]

	ODER ?Recombinant human alpha-mannosidas? [Product name/code] ODER ?Recombinant human alpha-mannosidas? [Textfelder] ODER ?rhLAMAN? [Title] ODER ?rhLAMAN? [Active substance] ODER ?rhLAMAN? [Product name/code] ODER ?rhLAMAN? [Textfelder]
Treffer	3
Treffer (1-3)^a	3
^a : Nach Ausschluss der Duplikate	

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche ergab insgesamt 502 Treffer, von denen n = 178 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n = 324 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n = 324 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Es wurde keine Publikation auf Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Recherche ergab insgesamt 502 Treffer, von denen n = 178 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n = 324 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n = 320 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Es wurden vier Publikationen im Volltext gesichtet und eingeschlossen. Es wurde keine Publikation bei der Sichtung im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-99: Liste der ausgeschlossenen Studien – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
1	rhLAMAN-01	ICTRP 2016a	E2 nicht erfüllt
2	rhLAMAN-02	EU-Clinical Trials Register 0000f; ICTRP 2012; Clinicaltrials.Gov 2017e	E2 nicht erfüllt
3	rhLAMAN-03	EU-Clinical Trials Register 0000g; Clinicaltrials.Gov 2012; ICTRP 2013	E2 nicht erfüllt
4	rhLAMAN-04	EU-Clinical Trials Register 0000c; Pharmnet.Bund 0000c; ICTRP 2015a; Clinicaltrials.Gov 2017d	E3 nicht erfüllt
5	rhLAMAN-07	ICTRP 2016b; Clinicaltrials.Gov 2018a	E3 nicht erfüllt
6	CCD-LMZYMAA1-08	EU-Clinical Trials Register 0000a; Pharmnet.Bund 0000a; ICTRP 2017a; Clinicaltrials.Gov 2018b; ICTRP 2018b	E3 nicht erfüllt
7	rhLAMAN-09	EU-Clinical Trials Register 0000d; Clinicaltrials.Gov 2017c; ICTRP 2018a	E3 nicht erfüllt
8	rhLAMAN-10	EU-Clinical Trials Register 0000e; ICTRP 2015c; Clinicaltrials.Gov 2017b; ICTRP 2017b	E3 nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-100: Liste der ausgeschlossenen Studien – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
1	rhLAMAN-01	ICTRP 2016a	E2 nicht erfüllt
2	rhLAMAN-02	EU-Clinical Trials Register 0000f; ICTRP 2012; Clinicaltrials.Gov 2017e	E2 nicht erfüllt
3	rhLAMAN-03	EU-Clinical Trials Register 0000g; Clinicaltrials.Gov 2012; ICTRP 2013	E2 nicht erfüllt
4	rhLAMAN-04	EU-Clinical Trials Register 0000c; Pharmnet.Bund 0000c; ICTRP 2015a; Clinicaltrials.Gov 2017d	E5 nicht erfüllt
5	rhLAMAN-05	EU-Clinical Trials Register 0000b; Pharmnet.Bund 0000b; ICTRP 2015b; Clinicaltrials.Gov 2017a	E5 nicht erfüllt
6	rhLAMAN-07	ICTRP 2016b; Clinicaltrials.Gov 2018a	E4 nicht erfüllt
7	CCD-LMZYMAA1-08	EU-Clinical Trials Register 0000a; Pharmnet.Bund 0000a; ICTRP 2017a; Clinicaltrials.Gov 2018b; ICTRP 2018b	E4 nicht erfüllt
8	rhLAMAN-09	EU-Clinical Trials Register 0000d; Clinicaltrials.Gov 2017c; ICTRP 2018a	E4 nicht erfüllt

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-101 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-101 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie rhLAMAN-05

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie rhLAMAN-05 hat den Titel „A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group trial, investigating the efficacy and safety of repeated Lamazym treatment of subjects with alpha-mannosidosis.“ Das übergeordnete Ziel der Phase-III-Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholter Velmanase alfa-Behandlungen (intravenös, i.v.) im Vergleich zu Placebo bei Patienten im Alter von 5 bis 35 Jahren mit α-Mannosidose. Das primäre Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit von Velmanase alfa im Vergleich zu Placebo anhand der Endpunkte Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels und der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT über eine 52-wöchige Behandlung zu zeigen. Das priorisierte sekundäre Ziel der Studie ist, einen positiven Trend von Velmanase alfa im Vergleich zu Placebo bezüglich der Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT, und FVC (% des prognostizierten Normalwertes) über eine 52-wöchige Behandlung zu zeigen. Weitere sekundäre Ziele sind, die Wirksamkeit von Velmanase alfa im Vergleich zu Placebo in anderen sekundären Wirksamkeitsparameter bezüglich Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Veränderung der Hörleistung, und Veränderung der kognitiven Eigenschaften zu zeigen, die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung zu untersuchen und pharmakokinetische Analysen durchzuführen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, Phase III-Studie über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten mit zwei parallelen Gruppen. Die Gruppenzuteilung ist eine nach Alter stratifizierte (< 18 und $\geq$ 18 Jahre) Blockrandomisierung mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:2 in die parallelen Behandlungsgruppen Velmanase alfa und Placebo.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Studienverlauf für die Patienten besteht aus einer Screening-Visite (Visite -1), einer Baseline-Visite (Visite 0), Visite 1 – Visite 55 zur Medikationsgabe, einer Evaluationsvisite zur Woche 52 (Visite 52a), und einer Visite zum Studienende zu Woche 56. Die finale Auswertung basiert auf den erhobenen Daten zu Baseline und zu Visite 52a. Für den Fall, dass der Velmanase alfa-Behandlungsarm zu Woche 26 signifikante Verbesserung bezüglich 3MSCT und Serum-Oligosaccharid-Spiegel im Vergleich zum Kontrollarm gezeigt hätte, wären alle Patienten der aktivbehandelten Gruppe zugeordnet worden. Andernfalls bleibt die Studie bis zu Visite 52a verblindet. Die Studie wurde im Zeitraum vom 10.09.2012–02.05.2014 durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Änderungen im Protokoll</u> Insgesamt gibt es vier Protokolländerungen, wovon zwei (16.07.2012; 26.07.2012) vor Studienbeginn erfolgt sind und zwei (26.10.12; 19.03.2013) weitere während der Studienphase. In der ersten Protokolländerung vom 16.07.2012 sind die Ausschlusskriterien und die elektronische Datenerfassung (Electronic Data Capture, EDC) ergänzt. In der zweiten Protokolländerung vom 26.07.2012 sind die Ausschlusskriterien ergänzt. In der dritten Protokolländerung vom 26.10.2012 ist die Zahl der einzuschließenden Patienten von 20 auf 25 erhöht, da mehr als 20 Patienten mit α-Mannosidose identifiziert werden können, die die Einschlusskriterien erfüllen. Entsprechend werden weitere Studienzentren aufgenommen. In der vierten Protokolländerung vom 19.03.2013 sind weitere Studienzentren aufgenommen, damit Patienten in der Nähe ihres Wohnortes behandelt werden können. <u>Änderungen in der statistischen Analyse</u> Folgende Änderungen sind im Statistischen Analyseplan (<i>Statistical Analysis Plan</i>, SAP) vorgenommen: • Fehlende Werte sind nicht mit der Methode <i>last observation carried forward</i> (LOCF) berechnet, sondern mit multipler Imputation. • Eine explorative Analyse der Beziehung zwischen den Variablen wird hinzugefügt. Die Korrelation wird anhand von Diagrammen dargestellt. Die folgenden Post-hoc-Analysen, die nicht im SAP geplant waren, sind ergänzt: • Darstellung der Baseline-Daten für 3MSCT und 6MWT in folgenden Kategorien: - o 3MSCT: 35–44 Stufen/Min., 45–54 Stufen/Min., 55–64 Stufen/Min., ≥ 65 Stufen/Min - o 6MWT: 200–399 m, 400–499 m, ≥ 500 m • Zusammenfassung der primären und priorisierten sekundären Endpunkte, grob- und feinmotorische Fähigkeiten mittels BOT2 und körperlichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Leistungsfähigkeit mittels FVC durch Subgruppen für Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) unter Verwendung deskriptiver Statistiken. Für den Serum-Immunglobulin G-Spiegel (g/l) wird die absolute Veränderung vom Baseline bis zu Woche 52 mit einer ANCOVA untersucht, wobei die Behandlung als fester Faktor sowie der Baseline-Wert und das Alter als kontinuierliche Kovarianten betrachtet werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Der Patient oder sein gesetzlicher Vertreter muss vor Studienbeginn erteilen eine unterschriebene Einwilligungserklärung. - Der Patient und sein gesetzlicher Vertreter müssen den Vorgaben des Studienprotokolls entsprechen können. - Die Diagnose von α-Mannosidose muss bestätigt sein (definiert durch α-Mannosidase-Aktivität von weniger als 10 % der normalen Aktivität) - Der Patient muss zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 5 Jahre und maximal 35 Jahre alt sein. - Der Patient muss physisch und mental in der Lage sein, an den Tests mitzuwirken. - Der Patient weist beim Elektrokardiogramm keine Anomalien auf, die nach Ansicht des Prüfarztes zum Ausschluss führen. <u>Ausschlusskriterien:</u> - Die Diagnose des Patienten kann nicht durch eine α-Mannosidase-Aktivität von < 10 % gegenüber der normalen Aktivität bestätigt werden. - Der Patient kann nicht ohne Unterstützung gehen. - Vorliegen von bekannten chromosomalen Anomalien und Syndromen, welche die psychomotorische Entwicklung beeinflussen (außer α-Mannosidose). - Vorhergegangene Knochenmarkstransplantation (BMT). - Vorhandensein von klinisch signifikanten kardiovaskulären, hepatischen, pulmonalen, renalen oder anderen Gesundheitszuständen, die nach Ansicht des Prüfarztes eine Studienteilnahme verhindern. - Anderer Gesundheitszustand oder schwere zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung oder anderer Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes eine Studienteilnahme verhindert. - Schwangere Frauen werden ausgeschlossen. Vor Behandlungsbeginn führt der Prüfarzt einen Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen durch und entscheidet, ob Verhütungsmaßnahmen erforderlich sind oder nicht. - Jede psychotische Erkrankung, auch in Remission, stellt ein Ausschlusskriterium dar.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Geplante größere chirurgische Eingriffe, die nach Ansicht des Prüfarztes eine Studienteilnahme verhindern. - Teilnahme an anderen interventionellen Studien mit Prüfpräparaten (inklusive Velmanase alfa) in den letzten drei Monaten. - Erwachsene Patienten, welche nach Ansicht des Prüfarztes nicht in der Lage sind, eine Zustimmung zu geben, und keine gesetzliche Vertretung oder einen Betreuer haben. - Gesamtes Immunglobulin E (IgE) > 800 IU/ml. - Bekannte Allergie gegen das Prüfpräparat oder jegliche andere Hilfsstoffe (Natrium-Phosphat, Glycin, Mannitol).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit sieben Studienzentren in sechs EU-Ländern: Belgien (1), Dänemark (1), Deutschland (1), Frankreich (2), Schweden (1) und Spanien (1) Der primäre Standort ist die Pädiatrie des Universitätsklinikums in Kopenhagen. Sponsor der Studie ist Zymenex A/S. Die Studie ist Teil des ALPHA-MAN Projekts, das von der EU finanziert wird.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Intravenöse Behandlung mit Studienmedikation bzw. Placebo:</u> - Velmanase alfa wird gefriergetrocknet in Einweg-Behältern mit 10 ml Volumen und 10 mg Velmanase alfa, bereitgestellt. Für die Injektion wird das Produkt in 5,0 ml sterilem „Wasser für Injektion“ (WFI) gemäß Vorgaben der <i>United States Pharmacopeia</i> (USP) hergestellt und mit isotonischem Phosphatpuffer mit Glyzin und Mannitol verabreicht. Es wird in der Dosierung 1 mg/kg Körpergewicht verabreicht. - Placebo wird in 5,0 ml WFI gemäß Vorgaben des USP hergestellt und mit isotonischem Phosphatpuffer mit Glyzin und Mannitol verabreicht In beiden Armen: - Gabe von Studienmedikation oder Placebo einmal pro Woche (jeden 7. Tag $\pm$ 3 Tage) über 12 Monate - Konzentration der Infusionslösung mit Studienmedikation oder Placebo beträgt 2 mg/ml - Infusionsrate wird individuell berechnet und beträgt maximal 45 ml/Stunde
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Endpunkte</u> - Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels von Baseline zu Woche 52 - Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MST von Baseline zu Woche 52 <u>Priorisierte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> - Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT von Visite 0 zu Visite 52a

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC in Prozent des prognostizierten Normalwerte (FVC%) von Visite 0 zu Visite 52a <u>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> - Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2 von Visite 0 zu Visite 26 und Visite 52a (Gesamtpunktzahl und Punktzahl in den Einzeldomänen) - Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R (Gesamtpunktzahl und Punktzahl in den einzelnen Domänen) von Visite 0 zu Visite 26 und Visite 52a - Veränderung des Oligosaccharid-Spiegels in der Zerebrospinalflüssigkeit (<i>cerebrospinal fluid</i>, CSF) und von Biomarkern (Tau- Protein, Neurofilamente (NFL) und Veränderung des Spiegels von sauren Gliafaserproteinen (GFAP)) in der CSF von Visite 0 zu Visite 26 und Visite 52a - Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1 (l), FEV1 (%), FVC (l) und PEF (l/s) von Visite 0 zu Visite 26 und Visite 52a - Veränderung der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie (Luftleitung des linken und rechten Ohres, Knochenleitung des besseren Ohres) von Visite 0 zu Visite 26 und Visite 52a - Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex, VAS Schmerz, VAS Allgemeines Wohlbefinden und der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L Index und VAS von Visite 0 zu Visite 26 und Visite 52a (Gesamtpunktzahl und Punktzahl in den Einzeldomänen) <u>Demonstration der Wirksamkeit wird definiert als:</u> - Eine statistisch signifikante Verbesserung der beiden primären Endpunkte (unter Signifikanzniveaus von 0,025 bzw. 0,05) bei der Interimsanalyse; - oder - eine statistisch signifikante Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels (unter einem Signifikanzniveau von 0,025) und einen Trend zur Verbesserung der 3MSCT und einen der priorisierten sekundären Endpunkte bei der 52-Wochen-Analyse. <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u> - Unerwünschte Ereignisse (UE) - Vitalzeichen und Veränderung in der körperlichen Untersuchung - Klinische Laborparameter (Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse) - Bildung von Velmanase alfa-Antikörpern und neutralisierenden / inhibitorischen Antikörpern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien sind unverändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für diese Studie wird keine formale Berechnung des Stichprobenumfangs durchgeführt. Die Gesamtzahl von 25 Patienten stellt einen Kompromiss zwischen der Verfügbarkeit von Patienten, die die Zulassungskriterien erfüllen können, und der minimalen Datenmenge, die eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung unterstützen kann, dar.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nach der Hälfte der Studiendauer zum Zeitpunkt Visit 26a wird auf Basis eines separaten Interims-SAP eine Interimsanalyse durchgeführt. Zum Nachweis der Wirksamkeit bei der Hälfte der Studiendauer (Woche 26) sind die folgenden beiden Kriterien zu erfüllen: • Statistisch signifikante Verbesserung der körperliche Leistungsfähigkeit mittels 3MST von Velmanase alfa gegenüber Placebo (zweiseitiger Test, $p \leq 0,05$). • Statistisch signifikante Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels von Velmanase alfa gegenüber Placebo (zweiseitiger Test, $p \leq 0,025$). Im Fall einer statistisch signifikanten Verbesserung ist geplant, auch die Patienten aus der Placebo-Gruppe mit Velmanase alfa zu behandeln und die Studie nur zur Bewertung der Sicherheit weiterzuführen. Die Zwischenauswertung zu Woche 26 zeigt keine statistische Signifikanz, sodass die Studie verblindet bis zur Auswertung bei 12 Monaten (52 Wochen) weitergeführt wird.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die randomisierte Zuteilung erfolgte extern durch Larix A/S und den Vertragshersteller (CMO).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wird eine nach Alter stratifizierte (< 18 und ≥ 18 Jahre) Blockrandomisierung durchgeführt. Innerhalb der zwei Blöcke wird eine Standard-Randomisierung mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:2 in die parallelen Behandlungsgruppen Velmanase alfa und Placebo durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	• Die Blockrandomisierung in die aktive Gruppe und die Placebo Gruppe im Verhältnis 3:2 ist nach Alter stratifiziert. • Die Patientennummer, Identifikation und Randomisierung sind bei Larix A/S dokumentiert. Weiterhin ist die Liste der Randomisierungscodes bei Larix A/S und beim Vertragshersteller (CMO) aufbewahrt. • Drei Sets mit versiegeltem Codes / Label mit der Randomisierungszahl, die Informationen über die Behandlung für die betreffenden Patienten enthalten, werden für jeden Patienten hergestellt. Diese werden jeweils auf das Studienzentrum (während des gesamten Studienzeitraums), bei Larix A/S und beim Sponsor Quality Assurance aufbewahrt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Wenn in einem medizinischen Notfall die Kenntnis der Behandlung notwendig ist, kann die Verblindung aufgehoben werden. In solchen Fällen werden Zeit, Datum und Grund sowie Initialen dokumentiert. Außerdem muss der Sponsor sobald wie möglich kontaktiert und der Vorgang innerhalb von 24 Stunden dem Monitor gemeldet werden. • Alle persönliche Identifikationsnummern (ob entblindet oder nicht) werden während der Studienzeit festgehalten. Die Codes werden vom Monitor bis zum Studienabschluss erfasst. Die Codeliste wird freigegeben, nachdem die Datenbank für die statistische Analyse freigegeben wird
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	• Die Randomisierungsliste für die Zuteilung der Patienten auf die Studienmedikation wird durch Larix A/S erstellt. • Die Verpackungsverteilung und Beschriftung der Studienmedikamente wird durch den Sponsor Zymenex A/S vorgenommen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten sind verblindet, da die Produktverpackung von Velmanase alfa und Placebo keine Unterscheidung der Produkte zulässt, sowie die Verabreichung und Dosierung demselben Schema folgt. b) Behandler sind verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten wird keine Chargennummer mitgeliefert, jedoch wird die Charge durch den Testreferenzcode (rhLAMAN-05) und das Wiederholungsdatum identifiziert. Das Behandlungszentrum und der Prüfarzt können daraus die Patientennummer identifizieren und in der Randomisierungsliste eintragen. c) Die Beurteiler der Zielgröße sind die Patienten selbst oder der Prüfarzt. Wie unter a) und b) bereits beschrieben sind beide entsprechend verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die beiden Interventionen (Velmanase alfa und Placebo) haben ein identisches Aussehen, werden identisch hergestellt und identisch verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre und priorisierte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Die primäre Analyse der beiden primären Endpunkte (Serum-Oligosaccharid-Spiegel und körperliche Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT) und zwei priorisierten sekundären Endpunkte (körperliche Leistungsfähigkeit mittels 6MWT und körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC%) werden für die relative Änderung von Baseline zu Woche 52 durchgeführt. Die Daten werden log-transformiert und einer Kovarianz-Analyse (ANCOVA) unterzogen mit Behandlung als fester Faktor und entsprechende Baselinewerte und Alter als kontinuierliche Kovarianten. Die adjustierten Mittelwerte in jeder Behandlungsgruppe, die adjustierte mittlere Differenz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen Velmanase alfa und Placebo, ihre 95 %-Konfidenzintervalle und die zugehörigen p-Werte werden durch das Modell geschätzt. <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> - Die Analyse der Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2, des Oligosaccharid-Spiegels in der CSF und des Spiegels von Biomarkern (Tau- Protein, NFL und saure Gliafaserprotein(saure GFAP) in der CSF), Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R, der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC, FEV und PEF, sowie der Veränderung der Hörleistung mittels Knochenleitung des besseren Ohres und Luftleitung des linken und rechten Ohres wird für die absoluten und relativen Änderungen von Baseline zu Woche 26 und Woche 52 durchgeführt. Die Veränderungen zu Woche 26 und 52 werden log-transformiert und einer Kovarianz-Analyse (ANCOVA) unterzogen mit Behandlung als fester Faktor und entsprechende Baselinewerte als kontinuierliche Kovarianten. Die adjustierten Mittelwerte in jeder Behandlungsgruppe, die adjustierte mittlere Differenz zwischen Velmanase alfa und Placebo, ihre 95 %-Konfidenzintervalle und die zugehörigen p-Werte werden durch das Modell geschätzt. - Für Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ Beeinträchtigungsindex, VAS Schmerz, VAS Allgemeines Wohlbefinden und der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L Index und VAS wurden bei jedem Visit der Behandlungsgruppe durch deskriptive Statistiken die tatsächlichen Werte und Änderungen gegenüber Baseline zusammengefasst. <u>Sicherheitsvariablen:</u> - Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs), unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, therapiebedingten UEs, und schwerwiegenden UEs (SUE) werden nach Behandlung präsentiert und entsprechend der <i>System Organ Class</i> des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) tabelliert. - Die tatsächlichen Werte und Änderungen von Baseline für Vitalzeichen und Laborparameter werden bei jeder nach-Baseline-Visite durch die Behandlung zusammengefasst. Darüber hinaus werden für Laborparameter Veränderungen in Bezug auf Normbereiche mit Schichttabellen von Baseline bis Woche 26 und Woche 52 dargestellt. <u>Andere Sicherheitsendpunkte:</u> - Körperliche Untersuchung und EKG werden tabelliert nach Visite und Zeitpunkt dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Sensitivitätsanalysen</u> - Das gleiche ANCOVA-Modell, das für die Primäranalyse verwendet wird, wird bei einer absoluten Änderung von Baseline bis zu Woche 52 angewendet. Die adjustierten Mittelwerte in jeder Behandlungsgruppe, die adjustierte mittlere Differenz zwischen Velmanase alfa und Placebo, ihre 95 %-Konfidenzintervalle und die zugehörigen p-Werte werden mit Hilfe des Modells geschätzt. - Das ANCOVA-Modell, das für die Primäranalyse verwendet wird, wird auf die log-transformierte relative und absolute Änderung von Baseline zu Woche 26 angewendet. Die adjustierten Mittel in jeder Behandlungsgruppe, die adjustierte mittlere Differenz zwischen Velmanase alfa und Placebo, deren 95 %-Konfidenzintervalle und zugehörige p-Werte werden durch das Modell geschätzt. <u>Responderanalysen</u> Für die Endpunkte Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels (Reduktion $\geq 70\%$) und für die Endpunkte körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT und 6MWT, sowie Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% (jeweils % Erhöhung um $\geq 10\%$) werden nach den definierten Kriterien in Responder klassifiziert. Der Anteil der Responder wird zwischen den Gruppen mittels des exakten Fisher-Tests verglichen. Zusätzlich wird dieselbe Responderanalyse mit den folgenden Cut-Off-Werten repliziert: Serum-Oligosaccharide (Prozentänderung um $\leq -85\%$, $\leq -90\%$ und $\leq -95\%$); 3MSCT, 6MWT und FVC% (jeweils Prozentänderung um $\geq 0\%$ und $\geq 15\%$). <u>Subgruppenanalysen</u> Die Endpunkte Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels, Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT und 6MWT, sowie Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% und FEV1, sowie Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeit mittels BOT2 wurden deskriptiv nach dem Subgruppenmerkmal Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Ein Flow-Chart findet sich im Anschluss an Tabelle in Abbildung 6 a) Velmanase alfa: n = 15; Placebo: n = 10 b) Velmanase alfa: n = 15; Placebo: n = 10 c) Velmanase alfa: n = 15; Placebo: n = 10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend, da kein Patient <i>lost-to follow up</i> ist oder nach der Randomisierung ausgeschlossen wird.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie beginnt am 10.09.2012 (<i>first patient first visit</i> , FPFV) und endet am 02.05.2014 (<i>last patient last visit</i> , LPLV).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete wie vorgesehen, nachdem alle randomisierten Patienten eine 52-wöchige Behandlung erhalten hatten.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

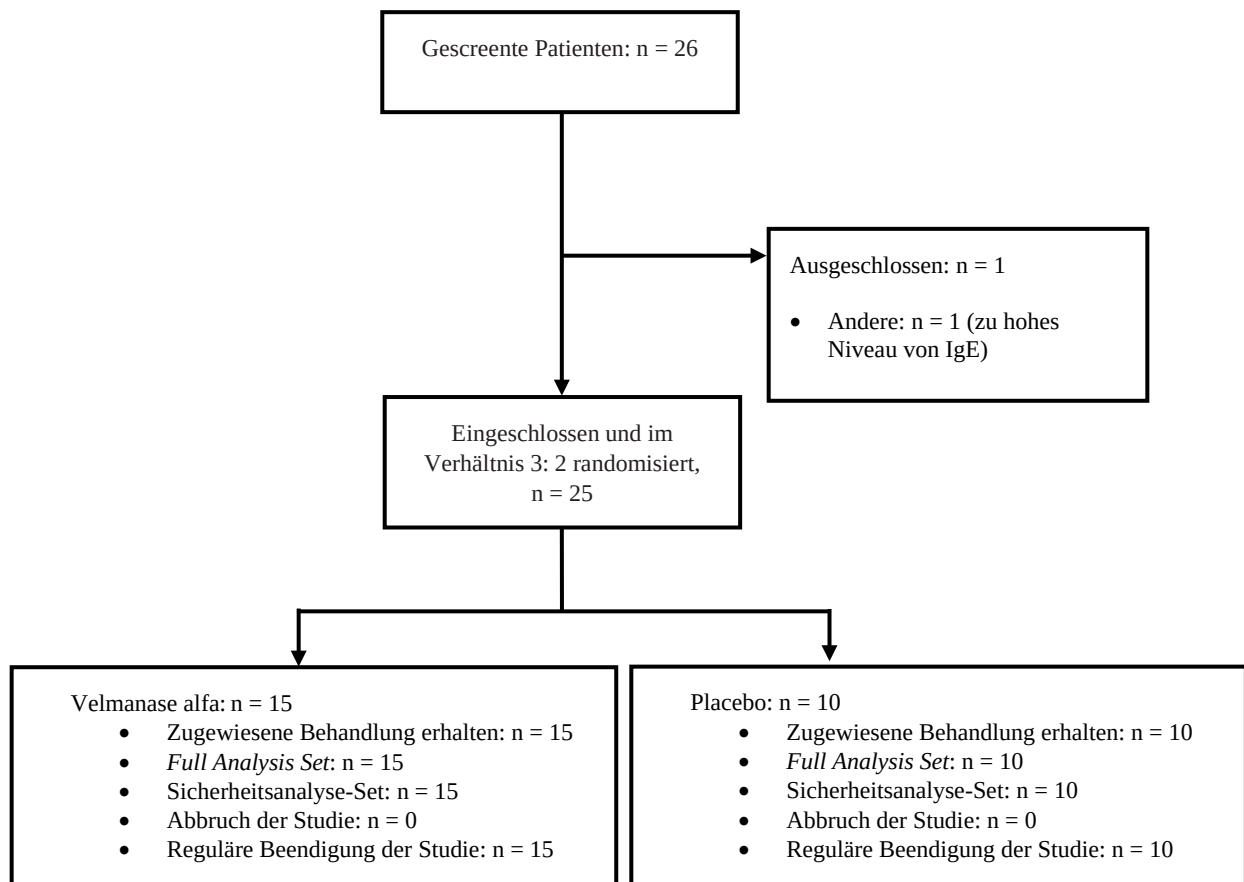


Abbildung 6: Patientenfluss der Studie rhLAMAN-05

Tabelle 4-102 (Anhang): TREND: Studiendesign und -methodik für Studie rhLAMAN-10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	Die Phase IIIa-Studie rhLAMAN-10 hat den Titel „<i>A single center, open label clinical trial investigating the long-term efficacy of rhLAMAN-(recombinant human alpha-mannosidase or Velmanase alfa) treatment in subjects with alpha-mannosidosis who previously participated in Velmanase alfa trials.</i>“ Das Ziel der einarmigen Studie ist die Evaluierung der Langzeitwirksamkeit der Velmanase alfa-Behandlung bei Patienten mit α-Mannosidose, die bereits in vorherigen Velmanase alfa-Studien eingeschlossen waren. Die Wirksamkeit von Velmanase alfa wird anhand von Änderungen im Serum-Oligosaccharid-Spiegel und weiteren Morbiditäts- und Lebensqualitätsparametern zu Baseline gemessen. Die Verträglichkeit wird anhand von unerwünschten Ereignissen betrachtet. Die Oligosaccharid-Spiegel zeigen signifikante Änderungen zu Baseline, ebenso körperliche Leistungsfähigkeit mittels 6MWT und 3MSCT, grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2, körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC und FEV₁, Hörleistung mittels Luftleitung des linken Ohres, kognitive Eigenschaften mittels Leiter R (Visualisierung und logisches Denken) und EQ-5D-5L VAS.
2	Einleitung Hintergrund	α-Mannosidose ist eine seltene lysosomale Speicherkrankheit, bei der sich durch ein Defizit an dem Enzym α-Mannosidase mannosereiche Glykoproteine im Gewebe anreichern. Dies führt zu progressiven, charakteristischen Symptomen im Aussehen, sowie zu intellektueller Eingeschränktheit, Bewegungseinschränkungen und Einschränkungen im Hörvermögen. Das Ziel einer (lebenslangen) Behandlung mit Velmanase alfa ist, die erhöhten Spiegel an mannosereichen Oligosacchariden in den Geweben auf ein annähernd normales Maß zu reduzieren. Damit würde das progressive Fortschreiten der Erkrankung verändert und die Entwicklung von Fehlbildungen verhindert bzw. vermindert werden, womit der Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten verbessert werden können.
Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	<u>Einschlusskriterien:</u> • Der Patient muss in der relevanten Phase I-Studie (EudraCT number: 2010-022084-36), Phase IIa-Studie (EudraCT number: 2010-022085-26), Phase IIb-Studie (EudraCT number: 2011-004355-40) oder Phase III-Studie (EudraCT number: 2012-000979-17) teilgenommen haben. • Der Patient muss im Rahmen des Nachsorgeprogramms weiterhin wöchentlich intravenöse Infusionen mit Velmanase alfa erhalten. • Der Patient oder sein gesetzlicher Vertreter muss eine unterschriebene Einwilligungserklärung vor Studienbeginn erteilen. • Der Patient und sein gesetzlicher Vertreter müssen den Vorgaben des Studienprotokolls entsprechen können. <u>Ausschlusskriterien:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorhergegangene Knochenmarkstransplantation (BMT) • Kardiovaskuläre, hepatische, Lungen- oder Nierenkrankheit oder eine andere Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes zum Studienausschluss geführt hätte. Bei Nichtausführbarkeit der motorischen Endpunkte, werden die Patienten trotzdem eingeschlossen und für die anderen Endpunkte evaluiert. • Anderer Gesundheitszustand oder schwere zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung oder anderer Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes eine Studienteilnahme verhindert. • Schwangere oder stillende Frauen. Bei gebärfähigen Frauen entscheidet der Prüfarzt durch Interviews, ob Verhütungsmaßnahmen erforderlich sind oder nicht. • Teilnahme an anderen interventionellen Studien, die IMP (<i>investigational medicinal product</i>) testen (einschließlich rhLAMAN-07 [EudraCT number: 2013-000336-97]) und rhLAMAN-09 [EudraCT number: 2013-000321-31] mit Velmanase alfa) • Pausieren der Studienmedikation (Velmanase alfa) für zwei aufeinanderfolgende Wochen während des letzten Monats. Patienten dürfen jedoch nochmalig gescreent werden (evaluiert durch patientenspezifischen klinischen Bericht). Rekrutierung Als Teilnehmer kommen Patienten in Frage, die bereits in einer der vorigen Studien rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 und/oder rhLAMAN-05 teilgenommen haben.
4	Intervention	Alle Patienten erhalten während der Studie einmal wöchentlich 1 mg/kg Körpergewicht Velmanase alfa intravenös. Die Infusionsdauer wird individuell berechnet von maximal 45 ml/Stunde bis Minimum 50 Minuten, um die Proteinlast zu kontrollieren. An Tag 1 der Evaluierungswoche wird eine Einzeldosis Velmanase alfa verabreicht. Die verabreichte Dosis ersetzt diejenige Dosis der Studienmedikation, die im Rahmen des Nachsorgeprogramms vorgesehen war. Danach erfolgt die Weiterbehandlung mit Velmanase alfa wöchentlich gemäß des Nachsorgeprogramms. Medizinisches Personal beobachtet Patienten bezüglich des Auftretens eines UE bis zu einer Stunde nach Infusionsgabe. Nach Ermessen des Prüfarztes werden Patienten für eine längere Beobachtung einbehalten. Der Prüfarzt und das medizinische Fachpersonal sind für die Verabreichung des Medikamentes verantwortlich. Die Behandlung mit Velmanase alfa wird an den Studienzentren Departments of Clinical Genetics, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet (RH), und Bispebjerg (BBH), Dänemark durchgeführt.
5	Ziele	Das Ziel der Studie rhLAMAN-10 ist die Evaluierung der Langzeitwirksamkeit einer Velmanase alfa-Behandlung in Patienten mit α-Mannosidose, die bereits in anderen Studien mit Velmanase alfa eingeschlossen sind, und die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung im Rahmen eines Nachsorgeprogramms

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gemäß Vorgaben der staatlichen Behörden weiterhin unter Behandlung stehen. Das primäre Ziel der Studie ist, den Einfluss einer Langzeit-Behandlung mit Velmanase alfa bei α-Mannosidose-Patienten auf die Endpunkte Serum-Oligosaccharid-Spiegel und körperliche Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT zu untersuchen. Die sekundären Ziele der Studie sind, den Einfluss einer Langzeit-Behandlung mit Velmanase alfa bei α-Mannosidose-Patienten auf die Endpunkte körperliche Leistungsfähigkeit mittels 6MWT, körperliche Leistungsfähigkeit mittels FVC, grob- und feinmotorischer Fähigkeiten (BOT-2), Hörleistung; kognitive Eigenschaften (Leiter-R), alltägliche Beeinträchtigung, Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit, sowie das zentrale Nervensystem zu evaluieren.
6	Zielkriterien	<u>Primäre Endpunkte:</u> • Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel ($\mu\text{mol/l}$) von Baseline zu den anderen Visiten • Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT (Stufen/Minute) von Baseline zu den anderen Visiten <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT von Baseline zu den anderen Visiten • Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Baseline zu den anderen Visiten - Mittels forcierter expiratorischer Vitalkapazität (FVC in l und %) - Mittels forciertem Expirationsvolumen (FEV_1) in L – Sekundenvolumen (in l und %) - Mittels Peak Expirationsflussrate (PEF, l/s) • Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2 von Baseline zu den anderen Visiten - Gesamtwert in Punkten - Subtest-Scores - Altersäquivalenz-Scores • Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R von Baseline zu den anderen Visiten - Gesamtäquivalenzalter für Visualisierung und logisches Denken (VR) - Gesamtäquivalenzalter für Aufmerksamkeit und Gedächtnis (AM) • Veränderung der Hörleistung mittels - Knochenleitung des besseren Ohrs (dbHL) - Luftleitung des linken Ohrs (dbHL) - Luftleitung des rechten Ohrs (dbHL) • Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> (CHAQ) von Baseline zu den anderen Visiten, bestehend aus: - Beeinträchtigungsindex - VAS Schmerz - VAS Allgemein • Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D von Baseline zu den anderen Visiten, bestehend aus:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- VAS - Index • Veränderung des Serum-Immunglobulin-Spiegels von Baseline zu den anderen Visiten • Veränderung des zentralen Nervensystems mittels CSF-Oligosaccharid ($\mu\text{mol/l}$)/-GFA-p (ng/l)/- NFL (ng/l)/- Tau Protein (ng/l)- und IgG (g/l)-Spiegels von Baseline zu den anderen Visiten • Veränderung der neurologischen Struktur durch MRI <i>Apparent Diffusion Coefficient</i> (ADC, mm^2/s), des MRS Mannose Komplexes und MRS numerischen Mannose Komplex Indexes Responsekategorie werden für folgende Endpunkte definiert: • Serum-Oligosaccharid-Spiegel ($\mu\text{mol/l}$): relative Änderung um $\leq -70\%$, $\leq -80\%$ und $\leq -90\%$ • 3MSCT (Stufen/Minute), 6MWT (m und % des vorhergesagten Normalwertes), FVC (% des vorhergesagten Normalwertes und l), FEV1 (% des vorhergesagten Normalwertes und l): relative Änderung um $\geq 0\%$, $\geq 10\%$ und $\geq 15\%$ • CHAQ Beeinträchtigungsindex: absolute Änderung um $\leq -0,10$, $\leq -0,13$ und $\leq -0,15$ <u>Informationen zu validierten Instrumenten</u> Informationen zu psychometrischen und biometrischen Eigenschaften der verwendeten Instrumente finden sich im Abschnitt 4.2.5.2 zur Validierung der Instrumente.
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Es wird keine formale Fallzahlbestimmung für diese Studie durchgeführt. Sie ergibt sich aus den Teilnehmern, die bereits in einer der vorigen Studien rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 und/oder rhLAMAN-05 teilgenommen haben und die unter Item 3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Es wird geplant, bis zu 20 Teilnehmer in die Studie rhLAMAN-10 aufzunehmen. Es werden letztlich $n = 18$ Teilnehmer aufgenommen. Für die Datenanalyse werden die im Rahmen der Studie rhLAMAN-10 erhobenen Daten ($n = 18$) mit den Daten der Teilnehmer aus den Studien rhLAMAN-07 ($n = 7$) und rhLAMAN-09 ($n = 8$) gepoolt. Insgesamt wird so ein Analyse-Set mit $n = 34$ Teilnehmern erwartet, von denen letztlich $n = 33$ analysiert werden (<i>Full Analysis Set</i>).
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Es wird keine Randomisierung durchgeführt, da es nur einen Behandlungsarm (Velmanase alfa) gibt.
9	Verblindung	Es wird keine Verblindung durchgeführt, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Da es sich bei der Studie rhLAMAN-10 um keine vergleichende Studie handelt, ist die kleinste Analyseeinheit die Änderung der Endpunktvariablen von Baseline zum Zeitpunkt des letzten beobachteten Wertes auf Ebene der gesamten Studienpopulation.

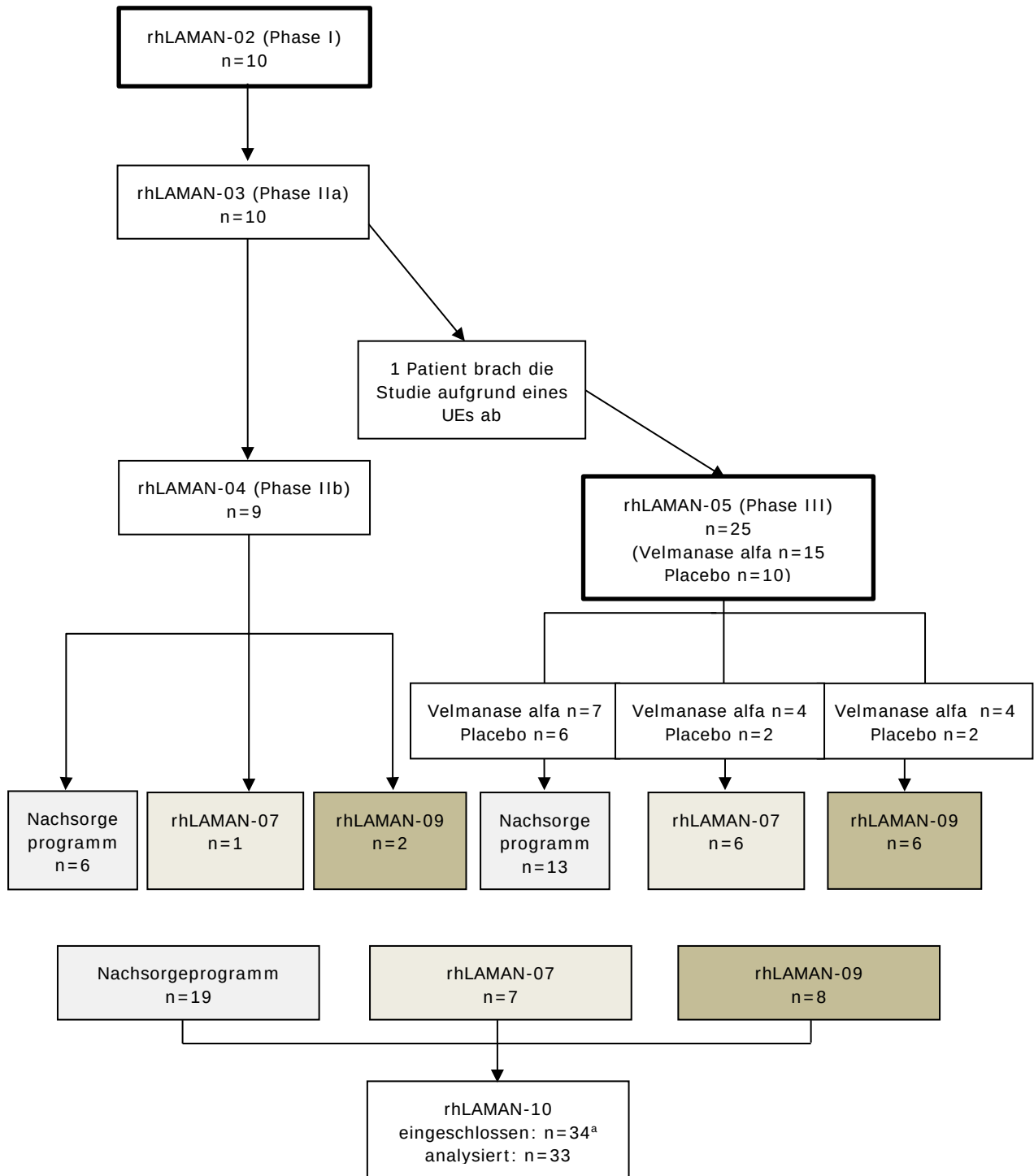
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden	<u>Analyse-Sets</u> Demographische Daten und Effektivitätsparameter werden basierend auf dem <i>Full Analysis Sets</i> (FAS) dargestellt bzw. ausgewertet, das alle Teilnehmer einschließt, die eine Gabe der Studienmedikation erhalten und deren Effektivitätsparameter nach Baseline erhoben werden. Sicherheits-Parameter werden auf Basis des <i>Safety Analysis Sets</i> ausgewertet. <u>Baseline und letzte Beobachtung</u> • Baseline-Werte sind definiert als letzte nicht-fehlende Werte vor der ersten Gabe von Velmanase alfa (die korrespondierenden Werte stammen aus den Studien rhLAMAN-02 und rhLAMAN-05) • Patienten der Studien rhLAMAN-05, die der Placebo-Gruppe zugeordnet sind, werden auf eine Aktivbehandlung umgestellt, sodass der korrespondierende Baseline-Wert dieser Patienten der Studie rhALMAN-05 entspricht <u>Statistische Analyse</u> Es werden keine formellen statistischen Analysen durchgeführt. Ergebnisse werden deskriptiv mit Effektschätzern und zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall und p-Werten dargestellt. Numerische Daten werden in Übersichtstabellen mittels Anzahl an Patienten, arithmetischem Mittel, geometrischem Mittel, 95 %-Konfidenzintervall (wo anwendbar), Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum dargestellt. Kategorische Daten werden anhand der Anzahl an Teilnehmern, des Anteils an Teilnehmern und der Anzahl an Ereignissen (wo anwendbar) dargestellt. Die absolute und relative Änderung der Endpunkte von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung werden mit gepaartem t-Test und zugehörigen p-Wert und 95 %-Konfidenzintervall analysiert. Die Analyse wird basierend auf Änderungen von Baseline zu jeder Visite (Monat 6, 12, 18, 24, 36, 48 und letztem beobachteten Wert am Ende der rhLAMAN-Studie, an der der Patient teilgenommen hatte) durchgeführt. Der 6MWT wurde zusätzlich als Prozentsatz seines prognostizierten normativen Wertes dargestellt (adjustiert für Alter, Größe und Geschlecht). <u>Weitere Darstellung</u> Alle Endpunkte werden zusätzlich numerisch nach Altersgruppen (< 18 / ≥ 18 Jahre), sowie nach ursprünglicher Studie (rhLAMAN-02/ rhLAMAN-05) und Patientenstatus (nicht eingeschränkt, eingeschränkt oder ernsthaft eingeschränkt) stratifiziert dargestellt. Der Serum- und CSF-Oligosaccharid-Spiegel (µmol/l), 3MSCT (Stufen/Minute), 6MWT (m) und der IgG-Spiegel (g/l) werden zusätzlich nach anti-rhLAMAN-Antikörper (ADA) Status (positiv/negativ) dargestellt. Serum-Oligosaccharid-Spiegel (µmol/l) (relative Änderung um ≤ -70 %, ≤ -80 % und ≤ -90 % von Baseline); 3MSCT (Stufen/Minute), 6MWT (m), FVC%, FEV1 (l) (je relative Änderung um ≥ 0 %, ≥ 10 % und ≥ 15 % von Baseline); und CHAQ Beeinträchtigungsindex (je absolute Änderung um

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		$\leq -0,10, \leq -0,13, \leq -0,15$ von Baseline) werden außerdem numerisch nach Responsekriterien stratifiziert dargestellt. <u>Fehlende Werte</u> Für die Darstellung/Berechnung von Anteilen werden fehlende Werte im Nenner miteingeschlossen, sofern nicht anders spezifiziert. Für die Darstellung von Summen kontinuierlicher Werte werden nur nicht-fehlende Werte berücksichtigt. Bezüglich weiterer Medikation wird diese bei unklarer Zuordnung zu voriger oder begleitender Medikation, grundsätzlich der Kategorie „gegenwärtig“ zugeordnet. Unerwünschte Ereignisse werden bei unklarer Zuordnung der Kategorie „<i>treatment emergent</i>“ zugeordnet. Datumsangaben zu Beginn- und End-Daten für unerwünschte Ereignisse und begleitender Therapie werden konservativ imputiert, d.h. das Ereignis wird so früh wie möglich beziehungsweise so nah am Behandlungsstart wie möglich imputiert. Medikation wird mit dem breitestmöglichen Einnahmefenster imputiert (die ganze Studiendauer abdeckend). <u>Software</u> Die Analysen werden mittels der Software SAS®, Version 9.3 durchgeführt.
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Ein Flowchart findet sich im Anschluss an die Tabelle in Abbildung 7. <u>Protokollabweichungen bezüglich Patienten</u> Es gibt keine maßgeblichen Protokollabweichungen. Folgende Abweichungen werden dokumentiert: - Visite 1000 wird für n = 10 Patienten (31,3 %) nicht durchgeführt (Visite 1000 sollte nur für Patienten der Studien rhLAMAN-07 und rhLAMAN-09 durchgeführt werden). - Plasma-pharmakokinetische Analysen verzögert bei n = 5 Patienten (15,6 %) - Kein Schwangerschaftstest (auch nicht im Follow-Up) durchgeführt für n = 2 Patienten (6,3 %) - Visite zur Medikationsgabe außerhalb des erlaubten Zeitfensters durchgeführt für n = 1 Patienten (3,1 %). <u>Protokollabweichungen in der Studiendurchführung und in den geplanten Analysen</u> - Die biologische <i>in vivo</i> Aktivität von Velmanase alfa wird zu Visite 1 und 60 min nach Beendigung der Infusion gemessen. Aufgrund der Matrix Interferenz werden Analysen im Plasma anstatt im Serum durchgeführt. - Serum-IgG-Analysen werden als pharmakodynamischer Marker für Velmanase alfa als sekundärer Effektivitätspunkt analysiert statt als biochemischer Sicherheitsparameter. - Die Analyse der Prozentwerte mittels gepaartem t-Test wird direkt für diese ausgeführt anstatt sie davor einer log-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Transformation zu unterziehen. Diese Anpassung wurde vorgenommen, um eine einheitliche Berechnung der prozentualen Patientenanteile und des geometrischen Mittels zu ermöglichen. - Die Subgruppen sind definiert als: Altersgruppe (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), ursprüngliche Studie (rhLAMAN-02 vs. rhLAMAN-05) und ADA Status (ADA+ vs. ADA-). Effektivitätspunkte werden gesamtheitlich präsentiert und stratifiziert nach Altersgruppe und ursprünglicher Studie. Oligosaccharid (Serum und CSF)-Spiegel, 3MSCT, 6MWT und Serum-IgG-Spiegel werden zusätzlich durch den ADA Status präsentiert. - Der 6MWT wird als Prozentsatz seines prognostizierten normativen Wertes präsentiert (adjustiert für Alter, Größe, und Geschlecht) und zusammengefasst dargestellt wie die anderen sekundären Endpunkte. - BOT-2 Gesamtwert, Werte der BOT-2 Subtests (feinmotorische Steuerung, Handkoordination, Körperkoordination und Schnelligkeit & Geschicklichkeit), sowie entsprechende Altersäquivalenzwerte und die Werte der einzelnen BOT-2 Items werden dargestellt. - Patientenstatus-Kategorien für Serum-Oligosaccharide (µmol/l), CSF-Oligosaccharid (µmol/l), Serum-IgG (g/l), 3MSCT (Stufen/Minute), 6MWT (% des vorhergesagten Normalwertes), FVC%, FEV1%, Parameter der Hörleistung (dBHL), CHAQ Beeinträchtigungsindex, CHAQ VAS Schmerz sind folgende: nicht eingeschränkt vs. eingeschränkt vs. ernsthaft eingeschränkt. - Für die Subgruppe an Patienten, die Velmanase alfa mit 25 U/kg oder 1 mg/kg als Dosislevel bei Erstbehandlung erhält, werden zusätzlich Analysen bezüglich der Pharmakokinetik durchgeführt. - Die Vitalzeichen-Parameter sind die folgenden: diastolischer Blutdruck, systolischer Blutdruck, respiratorische Rate und Herzfrequenz. Diastolischer und systolischer Blutdruck werden nach CTCAE Version 4.03 definiert. Die Anzahl und der Anteil an Patienten, die merklich abweichende Werte gemäß diese Wertungssystems aufwiesen, werden nach Zeitperiode stratifiziert, nach Altersgruppe stratifiziert und gesamtheitlich dargestellt. - Die Sicherheits-Laborparameter Albumin, Alkaline Phosphatase, Alanin Aminotransferase, Amylase, Bilirubin (gesamt); Kreatinin, Kreatin Kinase, Kalium, Phosphat, Natrium, Prothrombin <i>International Normalized Ratio</i> (INR), Hämoglobin, Lymphozyten, Neutrophile, Plättchen, Leukozyten und Urinanalyse-Protein werden nach der CTCAE Version 4.03 bewertet. Die Anzahl und der Anteil an Patienten, die merklich abweichende Werte gemäß diese Wertungssystems aufweisen, werden nach Zeitperiode stratifiziert, nach Altersgruppe stratifiziert und gesamtheitlich dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Aufnahme/Rekrutierung	Erste Visite des ersten Patienten: 16.02.2015 Letzte Visite des letzten Patienten: 13.06.2015 Die Behandlungsdauer (Follow-Up Zeitraum) der Patienten variierte zwischen 12 und 48 Monaten.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (<i>baseline data</i>)	Eine detaillierte Beschreibung der Studienpopulation bei Baseline ist unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu finden.
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (<i>baseline equivalence</i>) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Es wird kein Gruppenvergleich durchgeführt. Teilnehmer, die aus den ursprünglichen Studien rhLAMAN-02 und rhLAMAN-05 stammen, unterscheiden sich bezüglich des Alters. Alle 9 Teilnehmer aus der Studie rhLAMAN-02 sind < 18 Jahre, während nur 10 von 24 Teilnehmern aus der Studie rhLAMAN-05 < 18 Jahre alt sind. Geschlechterverteilung, mittlere Größe und mittleres Gewicht sind zwischen den Studienteilnehmern vergleichbar, obwohl mittlere Größe und mittleres Gewicht der ≥ 18-jährigen aus Studie rhLAMAN-05 stammenden Teilnehmer unter den altersbezogen zu erwartenden Werten liegen.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Die Analysen erfolgten auf Basis des <i>Full Analysis Sets</i> , das alle Patienten einschloss, die eine Gabe der Studienmedikation erhielten und deren Effektivität nach Baseline erhoben wird (<i>Intention-To-Treat</i> , n = 33) Die Darstellung der Sicherheitsendpunkte erfolgte auf Basis des Sicherheitsanalyse-Sets, das alle Patienten einschloss, die mindestens eine die eine Gabe der Studienmedikation erhalten hatten (n = 33).
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse zu Änderungen von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung für relevante Endpunkte sind detailliert im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Es sind keine prädefinierten zusätzlichen Analysen durchgeführt worden.
19	Unerwünschte Wirkungen	Ergebnisse zum Auftreten unerwünschter Wirkungen sind in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
Diskussion		
20	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Zusammenfassend wird eine statistisch signifikante relative und absolute Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels von Baseline gezeigt, sowie ein pharmakokinetischer Effekt der Velmanase alfa-Behandlung durch eine signifikante Steigerung des Serum-Immunglobulin-Spiegels. Die Endpunkte der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT und 6MWT, körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% und FEV1, Hörleistung mittels Luftleitung des linken Ohres, kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R (Visualisierung und logisches Denken) und Lebensqualität mittels EQ-5D-5L VAS zeigen signifikante Verbesserungen von Baseline zur letzten verfügbaren Beobachtung. Die Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa wird im Allgemeinen gut vertragen. Die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Informationen zur Generalisierbarkeit finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.
22	Bewertung der Evidenz	Die Studie wird der Evidenzklasse IV (nicht vergleichende Studie) zugeordnet.
a: nach TREND 2004		



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

Abbildung 7: Patientenfluss der Studie rhLAMAN-10

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie rhLAMAN-05

Studie: rhLAMAN-05

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (März 2016) (Chiesi 2016b)	A
Studienprotokoll (April 2012) (Chiesi 2013)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie rhLAMAN-05 ist eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase III-Studie, die mit parallelen Gruppen durchgeführt wird. Patienten sind nach Alter stratifiziert. Innerhalb der zwei Blöcke wird eine Standard-Randomisierung mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:2 in die parallelen Behandlungsgruppen Velmanase alfa und Placebo durchgeführt. (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Full Analysis Set sind Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–5 als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und die Gruppenzuteilung verdeckt ist. Es findet eine ergebnisunabhängige Berichterstattung statt. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. (A, B)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung der Serum-Oligosaccharid-Spiegel

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Full Analysis Set sind Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte zu Behandlungsbeginn, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. (A, B)

Endpunkt: Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Full Analysis Set sind Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. (A, B)

Endpunkt: Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Full Analysis Set sind Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. (A, B)

Endpunkt: Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Full Analysis Set sind Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. (A, B)

Endpunkt: Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FEV1**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Full Analysis Set sind Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. (A, B)

Endpunkt: Veränderung der alltäglichen Beeinträchtigung mittels CHAQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Full Analysis Set sind Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. (A, B)

Endpunkt: Veränderung der Lebensqualität mittels EQ-5D-5L

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Full Analysis Set sind Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. (A, B)

Endpunkt: Multi-Domänen-Respondermodell

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Unausgeglichenheit der Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen im Full Analysis Set wird durch das Multi-Domänen-Respondermodell nivelliert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig und es gibt keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten. (A, B)

Endpunkt: Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Full Analysis Set sind Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. (A, B)

Endpunkt: Veränderung der kognitiven Eigenschaften mittels Leiter R

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Full Analysis Set sind Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. (A, B)

Endpunkt: Veränderung der Hörleistung mittels Knochenleitung des besseren Ohrs und Luftleitung des linken und rechten Ohrs**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Full Analysis Set sind Baselinewerte zwischen den Behandlungsarmen nicht vollständig ausgeglichen. Dies liegt an der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig. Ein sonstiger Verzerrungsaspekt ist die Unausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baselinewerte, welche sich mit der heterogenen Ausprägung des Krankheitsbilds und der kleinen Studienpopulation erklären lässt. (A, B)

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen basierten auf dem Sicherheitsanalyse-Set, das alle Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Behandlung erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–4 als niedrig eingestuft. Die Endpunkterhebung findet sowohl durch geschultes, verblindetes medizinisches Fachpersonal als auch durch den Patienten selbst statt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig und es gibt keine sonstigen Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen könnten. (A, B)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
