Nutzenbewertung

Gemeinsamer Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Velmanase alfa

Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 3
Abbildungsverzeichnis 4
Abkürzungsverzeichnis 5
Hintergrund 6
1 Einführung 7
2 Nutzenbewertung 9
2.1 Fragestellung 9
2.2 Zulassungsbegründende Studien 9
2.3 Liste der verwendeten Quellen 9
2.4 Studiencharakteristika 10
2.5 Endpunkte und statistische Methoden 16
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte 16
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene 19
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz 20
2.5.4 Statistische Methoden 28
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen 29
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation 29
2.6.2 Mortalität 34
2.6.3 Morbidität 34
2.6.4 Lebensqualität 44
2.6.5 Sicherheit 45
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen 48
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Velmanase alfa 48
3.2 Design und Methodik der Studien 49
3.3 Wirksamkeit 50
3.4 Lebensqualität 51
3.5 Sicherheit 51
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung 52
5 Zusammenfassung der Bewertung 53
Referenzen 55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie rhLAMAN-05 ... 10
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie rhLAMAN-05 ... 15
Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte ... 16
Tabelle 4: Verzerrungspotential der Studie rhLAMAN-05 ... 19
Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie rhLAMAN-05 ... 19
Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität ... 20
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit ... 27
Tabelle 8: Allgemeine Angaben zur Studienpopulation der Studie rhLAMAN-05 ... 30
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie rhLAMAN-05 ... 30
Tabelle 10: Zusammenfassung der Serum-Oligosaccharid-Konzentration der Studie rhLAMAN-05 ... 34
Tabelle 11: Zusammenfassung des 3MSCT der Studie rhLAMAN-05 ... 35
Tabelle 12: Zusammenfassung des 6MWT der Studie rhLAMAN-05 ... 36
Tabelle 13: Zusammenfassung des BOT-2 der Studie rhLAMAN-05 ... 37
Tabelle 14: Zusammenfassung der Reintonaudiometrie der Studie rhLAMAN-05 ... 40
Tabelle 15: Zusammenfassung der Beeinträchtigungen im Alltag der Studie rhLAMAN-05 ... 42
Tabelle 16: Zusammenfassung des Gesundheitszustands der Studie rhLAMAN-05 ... 44
Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase der Studie rhLAMAN-05 ... 45
Tabelle 18: UE mit Inzidenz berichtet von mindestens 2 Patienten (in beiden Gruppen zusammen) der Studie rhLAMAN-05 ... 46
Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 ... 53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenfluss der Studie rhLAMAN-05 13
Abbildung 2: Patientenfluss der Studie rhLAMAN-10 14

Abkürzungsverzeichnis

3MSCT	3-Minuten-Treppensteigen-Test (3-Minute Stair Climb Test)
6MWT	6-Minuten-Gehtest (Six-Minute Walk Test)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
dBHL	Dezibel-Hörverlust (decibel hearing loss)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FEV1	Einsekundenkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
Leiter R	Leiter Internationale Leistungsskala – überarbeitet (Leiter International Performance Scale-Revised)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Velmanase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Velmanase alfa zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Velmanase alfa in seiner Sitzung am 25. September 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 26. Juni 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Oktober 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Dieser Abschnitt gibt einen kurzen Einblick in die Erkrankung, die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten und den Wirkstoff Velmanase alfa.

Krankheitsbild

Alpha-Mannosidose ist eine autosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Beide Kopien des MAN2B1-Gens auf Chromosom 19 tragen Mutationen. Dieses Gen kodiert für das Enzym Alpha-Mannosidase. Der folgende Alpha-Mannosidase-Mangel führt zur systemischen Anreicherung von Oligosacchariden in verschiedenen Geweben, insbesondere im zentralen Nervensystem, in der Leber und im Knochenmark. Gemäß Angaben im Herstellerdossier ist die Erkrankung t mit einer Inzidenz von 0 bis 3 Alpha-Mannosidose-Fällen in Deutschland im Jahr 2018 und einer Prävalenz von 0,01 bis 0,02:10.000 extrem selten.

Die Diagnose wird durch Messung der Alpha-Mannosidase-Aktivität in Leukozyten oder anderen kernhaltigen Zellen gestellt und durch eine molekulare Analyse bestätigt.

Schwere Formen manifestieren sich bereits im Säuglingsalter, verbunden mit schnellem und tödlichem Fortschreiten der Erkrankung, die zu frühzeitigem Tod und schlechten Überlebensraten führen. Moderatere Verlaufsformen sind durch ein langsames Fortschreiten mit einem Überleben bis ins Erwachsenenalter gekennzeichnet. Sie gehen mit einem sehr breiten Spektrum von Beeinträchtigungen, Infektionen und Komorbiditäten einher, die mit der Zeit zunehmen. Alpha-Mannosidose ist sehr heterogen. Zu häufigen Symptomen und Komplikationen gehören Gesichts- und Skelettdeformitäten (insbesondere Skoliose und Verformung der Hüften und Füße), Hör- und Entwicklungsstörungen mit beeinträchtigten Sprech- und Sprachfähigkeiten, psychische Probleme, Abbau von Knochen und Gelenken und Muskelschwäche, Schmerzen durch die Beeinträchtigungen, verminderte Lungenfunktion durch vergrößerte Leber und Milz sowie Wirbelsäulenanomalien, Immunschwäche und wiederkehrende Infektionen (hauptsächlich Atemwegs- und Ohrinfektionen). Infektionen sind eine der Hauptursachen für die Mortalität.

Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten

Derzeit sind keine medikamentösen krankheitsmodifizierenden Behandlungsmöglichkeiten zugelassenen. Daher kommen Behandlungsmöglichkeiten zum Einsatz, die darauf abzielen, Symptome zu lindern, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und die Lebensqualität zu verbessern. Zu nennen sind Gehhilfen, Physiotherapie, Infektionsmanagement, Beatmungsunterstützung, allgemeine Behandlung von Komorbiditäten, unterstützende Maßnahmen zu Hause (Hebevorrichtung etc.), größere chirurgische Eingriffe (Ventrikuloperitoneale Shunts, Halswirbelsäulendekompression, Gelenkersatz). Obwohl sie mit erheblichen Risiken verbunden ist, ist die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation für einige Erkrankte eine Behandlungsoption.

Velmanase alfa

Der Wirkstoff Velmanase alfa wirkt wie Alpha-Mannosidase und soll als Enzymersatztherapie den entstehenden Mangel an funktionsfähiger Alpha-Mannosidase ausgleichen und die Folgen verhindern. Er wird als wöchentliche Infusion in der Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Diese erfolgt über mindestens 50 Minuten mit einer Pumpe zur Steuerung der Infusionsgeschwindigkeit.

Velmanase alfa wurde unter besonderen Umständen von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen. Der pU ist aufgefordert, ein Register aufzubauen. Ziel ist es, zusätzliche Informationen über die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Velmanase alfa sowie die Auswirkungen des Medikaments auf die heterogenen Erscheinungsformen der Erkrankung zu liefern. Zudem werden Ergebnisse einer Studie mit zweijähriger Laufzeit zu Wirksamkeit und Sicherheit von Velmanase alfa bei Kindern bis zum Alter von sechs Jahren erwartet (siehe auch Abschnitt 3.1). Die EMA überprüft jährlich alle neu verfügbaren Informationen.

2 Nutzenbewertung

In diesem Abschnitt werden die im Herstellerdossier vorgelegten Nachweise des Zusatznutzens im Hinblick auf ihre Aussagekraft dargelegt.

2.1 Fragestellung

Velmanase alfa (Lamzede®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden Patienten entsprechend der Zulassung von Velmanase alfa eingeschlossen:

> Enzymersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Das Herstellerdossier beinhaltet Unterlagen zum Zulassungsverfahren und zahlreicher klinischer Studien. Für den Nachweis des Zusatznutzens macht der pharmazeutische Unternehmer (pU) Ergebnisse der beiden Hauptstudien geltend.

rhLAMAN-05

Titel: Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit wiederholter Behandlungen mit Velmanase alfa bei Patienten mit Alpha-Mannosidose

rhLAMAN-10

Titel: Eine monozentrische, offene Phase-IIIa-Studie zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit der Velmanase-alfa-Behandlung (rekombinante humane Alpha-Mannosidase) bei Patienten mit Alpha-Mannosidose, die zuvor an Lamzede®-Studien teilgenommen haben.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Velmanase alfa wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Modul 4 des Herstellerdossiers zu Velmanase alfa [4]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [15]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien rhLAMAN-05 [5,8,9] und rhLAMAN-10 [7,10,11]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Velmanase alfa basieren auf der Zulassungsstudie **rhLAMAN-05** („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.") Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert. Eine weitere Studie, die zur Nutzenbewertung herangezogen wird, ist **rhLAMAN-10**. Eine Beschreibung der Studie erfolgt im Freitext unter den jeweiligen Tabellen.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie rhLAMAN-05

Charakteris-tikum	Beschreibung
Design	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, Phase III-Studie über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten mit zwei parallelen Gruppen. Die Gruppen-zuteilung ist eine nach Alter stratifizierte (< 18 und ≥ 18 Jahre) Blockrandomisierung mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:2 in die parallelen Behandlungsgruppen Velmanase alfa und Placebo. **Ziele der Studie** Das primäre Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit von Velmanase alfa im Vergleich zu Placebo anhand der Endpunkte • Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels und • Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT über eine 52-wöchige Behandlung zu zeigen.
Population	**Einschlusskriterien** • Diagnose Alpha-Mannosidose bestätigt: definiert durch Alpha-Mannosidase-Aktivität von weniger als 10 % der normalen Aktivität • Alter zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 5 Jahre und maximal 35 Jahre • Physisch und mental fähig an Tests mitzuwirken • Ohne Anomalien beim Elektrokardiogramm nach Überprüfung durch das Studienpersonal **Ausschlusskriterien** • Diagnose Alpha-Mannosidose nicht bestätigt • Nicht ohne Unterstützung fähig zu gehen • Vorliegen bekannter chromosomaler Anomalien und Syndrome, welche die psychomotorische Entwicklung beeinflussen (außer Alpha-Mannosidose) • Vorhergegangene Knochenmarkstransplantation (BMT) • Vorliegen klinisch signifikanter kardiovaskulärer, hepatischer, pulmonaler, renaler oder anderer Gesundheitszustände, die nach Ansicht des Studienpersonals eine Studienteilnahme verhindern • Anderer Gesundheitszustand oder schwere zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung oder anderer Umstand, der nach Ansicht des Studienpersonals eine Studienteilnahme verhindert • Schwangere Frauen • Jede psychotische Erkrankung, auch in Remission • Geplante größere chirurgische Eingriffe, die nach Ansicht des Studienpersonals eine Studienteilnahme verhindern • Teilnahme an anderen interventionellen Studien mit Prüfpräparaten (inklusive Velmanase alfa) in den letzten drei Monaten • Erwachsene, welche nach Ansicht des Studienpersonals nicht in der Lage sind eine Zustimmung zu geben und keine gesetzliche Vertretung oder eine Betreuung haben • Gesamtes Immunglobulin E (IgE) > 800 IU/ml • bekannte Allergie gegen das Prüfpräparat oder jegliche andere Hilfsstoffe (Natrium-Phosphat, Glycin, Mannitol)

Charakteris-tikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patienten	**Behandlungsgruppen** • Velmanase alfa: 15 Patienten • Placebo: 10 Patienten Alle eingeschlossenen Patienten haben tatsächlich, wie randomisiert, die geplante Behandlung/Intervention erhalten und wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (nähere Angaben siehe Abbildung 1).
Ort und Zeitraum der Durchführung	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. **Weitere Orte der Durchführung (sieben Studienzentren in sechs EU-Ländern)** 1. Belgien (1) 2. Dänemark (1) 3. Deutschland (1) 4. Frankreich (2) 5. Schweden (1) 6. Spanien (1) **Zeitraum der Durchführung** Die Studie wurde im Zeitraum vom 10.09.2012 bis 02.05.2014 durchgeführt. **Studienverlauf** 1. eine Screening-Visite (Visite -1) 2. eine Baseline-Visite (Visite 0) 3. Visite 1 bis Visite 55 zur Medikationsgabe 4. eine Evaluationsvisite zu Woche 52 (Visite 52a) 5. eine Visite zum Studienende zu Woche 56 **Zwischenanalyse** 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 eingeschlossenen Patienten der aktivbehandelten Gruppe zugeordnet worden. Andernfalls bleibt die Studie bis zu Visite 52a verblindet. **Finale Auswertung** Die finale Auswertung basiert auf den erhobenen Daten zu Baseline und zu Visite 52a.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studien-protokoll	**Primäre Endpunkte** • Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels von Baseline zu Woche 52 • Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT von Baseline zu Woche 52 **Priorisierte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** • Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT von Visite 0 zu Visite 52a • Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC in % des prognostizierten Normalwerte (FVC%) von Visite 0 zu Visite 52a **Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** • Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT-2 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 (cerebrospinal fluid, CSF) und von Biomarkern (Tau-Protein, Neurofilamente (NFL)

Charakteris-tikum	Beschreibung
	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-Beeinträchtigungs-index, CHAQ-VAS „Schmerz“, CHAQ-VAS „Allgemeines Wohlbefinden“ und der Lebensqualität mittels Index und VAS des EQ-5D-5L von Visite 0 zu Visite 26 und Visite 52a (Gesamtpunktzahl und Punktzahl in den Einzeldomänen) **Sicherheitsrelevante Endpunkte** • 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
Subgruppen-analysen	Die Endpunkte • Veränderung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels, • Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT und 6MWT, • Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels FVC% und FEV1 und • Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeit mittels BOT-2 wurden deskriptiv nach dem Subgruppenmerkmal Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) dargestellt. Diese Analysen waren a priori geplant.
Änderungen im Studien-protokoll	Insgesamt gibt es vier Protokolländerungen, wovon zwei (16.07.2012; 26.07.2012) vor Studienbeginn erfolgt sind und zwei weitere (26.10.2012; 19.03.2013) während der Studienphase. 1. 16.07.2012: Ausschlusskriterien und die elektronische Datenerfassung (Electronic Data Capture, EDC) ergänzt 2. 26.07.2012: Ausschlusskriterien ergänzt 3. 26.10.2012: Zahl der einzuschließenden Patienten von 20 auf 25 erhöht, da mehr Patienten mit Alpha-Mannosidose identifiziert werden konnten, die die Einschlusskriterien erfüllen; entsprechend weitere Studienzentren aufgenommen 4. 19.03.2013: weitere Studienzentren aufgenommen, Behandlung in der Nähe des Wohnortes möglich <u>Für die Nutzenbewertung relevante Änderungen in der statistischen Analyse</u> Folgende Änderung ist im SAP vom 29.08.2014 vorgenommen: • Fehlende Werte sind nicht mit der Methode last observation carried forward (LOCF) ersetzt, sondern mit multipler Imputation. <u>Multi-Domänen-Responderanalyse:</u> Für das Zulassungsverfahren wurde post hoc eine Multi-Domänen-Responderanalyse aus pharmakodynamischen Domänen, Domänen der körperlichen Leistungsfähigkeit und Domänen der Lebensqualität durchgeführt (nähere Angaben siehe Abschnitt 2.5.3).

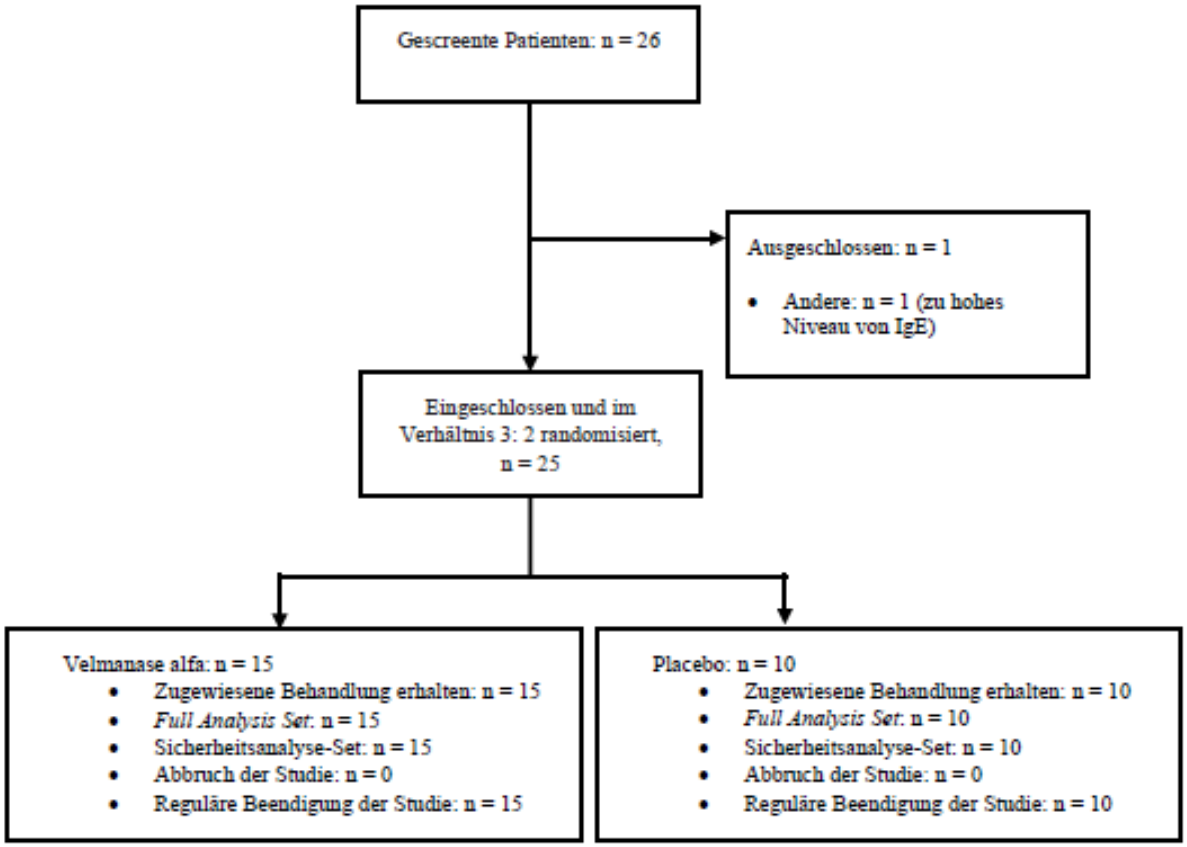
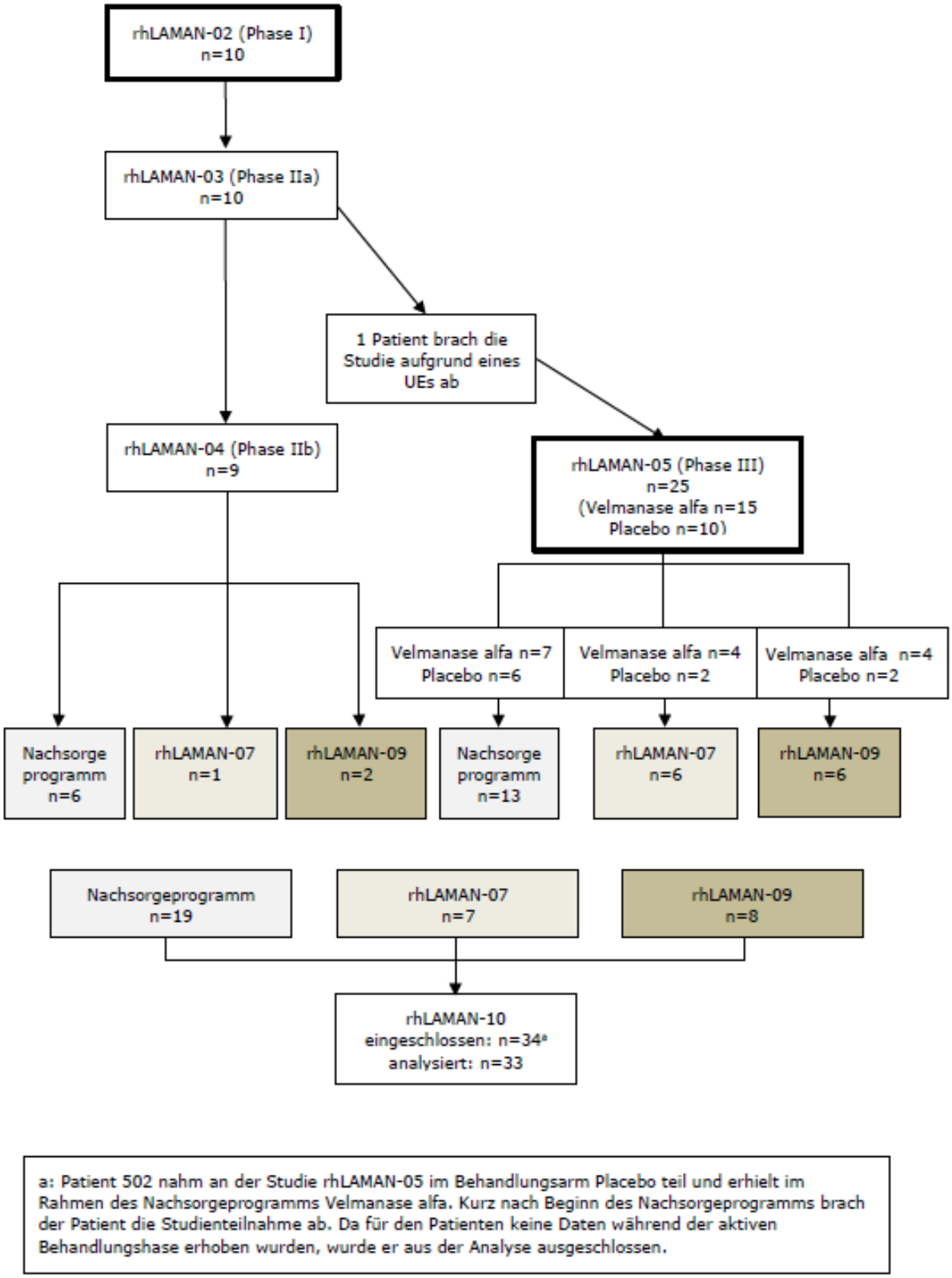


Abbildung 1: Patientenfluss der Studie rhLAMAN-05

Die Phase-IIIa-Studie **rhLAMAN-10** hat den Titel „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." Es handelt sich um eine einarmige Studie mit allen Patienten, die bereits in vorherigen Studien zu Velmanase alfa eingeschlossen waren und die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung im Rahmen eines Nachsorgeprogramms gemäß Vorgaben der staatlichen Behörden weiterhin unter Behandlung stehen (siehe Abbildung 2). Ausgenommen waren Patienten, die für zwei aufeinanderfolgende Wochen während des letzten Monats die Studienmedikation pausierten. Für die Auswertung der Studie **rhLAMAN-10** wurden Daten des **Nachsorgeprogramms** (n=19) mit Daten der Studien **rhLAMAN-07** (n=7) und **rhLAMAN-09** (n=8) zusammengefasst. Stichtag für die Analysen war nach Abschluss aller Studien.



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 Behandlungshase erhoben wurden, wurde er aus der Analyse ausgeschlossen.

Abbildung 2: Patientenfluss der Studie rhLAMAN-10

Das primäre Ziel der Studie ist, den Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa bei Patienten mit Alpha-Mannosidose auf die Endpunkte Serum-Oligosaccharid-Spiegel und zusätzlich körperliche Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT (3-Minuten-Treppensteigen-Test) zu untersuchen.

Die sekundären Ziele der Studie sind, den Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa bei Patienten mit Alpha-Mannosidose auf die Endpunkte körperliche Leistungsfähigkeit mittels 6MWT (6-Minuten-Gehtest), körperliche Leistungsfähigkeit mittels FVC (Forcierte Vitalkapazität), grob- und feinmotorische Fähigkeiten (BOT-2; Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition), Hörleistung; kognitive Eigenschaften (Leiter-R), alltägliche Beeinträchtigung, Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit zu überprüfen. Zusätzlich zu den Endpunkten, wie in der Studie rhLAMAN-05, wurden Veränderung des zentralen Nervensystems und der neurologischen Struktur evaluiert. Auch hier wurde die Multi-Domänen-Responderanalyse durchgeführt.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie rhLAMAN-05

Intervention	**Kontrolle**
Intravenöse Behandlung mit Studienmedikation: • Velmanase alfa wird gefriergetrocknet in Einwegbehältern 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 United States Pharmacopeia (USP) hergestellt und mit isotonischem Phosphatpuffer mit Glyzin und Mannitol verabreicht. Dosierung: 1 mg/kg Körpergewicht • Gabe: einmal pro Woche (jeden 7. Tag ± 3 Tage) über 12 Monate • Konzentration der Infusionslösung: 2 mg/ml • Infusionsrate wird individuell berechnet und beträgt maximal 45 ml/Stunde	Intravenöse Behandlung mit Placebo: • Placebo wird in 5,0 ml WFI gemäß Vorgaben des USP hergestellt und mit isotonischem Phosphatpuffer mit Glyzin und Mannitol verabreicht. • Gabe: einmal pro Woche (jeden 7. Tag ± 3 Tage) über 12 Monate • Konzentration der Infusionslösung: 2 mg/ml • Infusionsrate wird individuell berechnet und beträgt maximal 45 ml/Stunde
Nicht erlaubte Begleitmedikation Es gibt keine Beschränkung bei der Verwendung von Begleitmedikationen/-therapien während der Studie. Wechselwirkungen von Velmanase alfa mit anderen Medikamenten sind derzeit nicht bekannt. **Erlaubte Begleitmedikation** Medikamente, die im Zusammenhang mit den Infusionen verwendet werden, dienen der Prophylaxe und werden als Begleitmedikation dokumentiert. Dazu gehört die Behandlung mit Antihistaminika oder niedrig dosierten Steroiden, Ibuprofen oder Paracetamol. Im Zusammenhang mit Lumbalpunktionen notwendige Narkosen werden dokumentiert. Alle zusätzlichen Medikamente, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung bis zum Abschluss der Studie eingenommen werden, gelten als Begleitmedikamente/ Therapien.	

Alle Patienten erhalten während der Studie **rhLAMAN-10** einmal wöchentlich 1 mg/kg Körpergewicht Velmanase alfa intravenös. Die Infusionsdauer wird individuell berechnet; es werden maximal 45 ml innerhalb eines Zeitraumes von 50 bis 60 Minuten verabreicht, um die Proteinlast zu kontrollieren. Die wöchentlichen Infusionen wurden im Rahmen des Nachsorgeprogramms oder der Studien rhLAMAN-07 und rhLAMAN-09 in den jeweils lokalen Studienzentren verabreicht. Zur Evaluierung wird die Behandlung mit Velmanase alfa alle 6 Monate an den dänischen Studienzentren des Departments of Clinical Genetics des Copenhagen University Hospital, des Rigshospitalet und des Bispebjerg Hospital durchgeführt.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

In diesem Abschnitt wird sowohl die interne Validität der vorgelegten Studien als auch die Validität der herangezogenen Endpunkte geprüft und bewertet.

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Serum-Oligosaccharid-Spiegel	Morbidität	●	○
Körperliche Leitungsfähigkeit			
3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT)	Morbidität	●	○
6-Minuten-Gehtest (6MWT)		●	●
Forcierte Vitalkapazität (FVC%)		●	-
Einsekundenkapazität (FEV1)		●	-
Beeinträchtigung im Alltag			
Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)	Morbidität[1)]	●	●
Lebensqualität			
European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire (EQ-5D-5L)	Morbidität[1)]	●	●[2)]
Multi-Domänen-Respondermodell	Morbidität	●	-
Grob- und feinmotorische Fähigkeiten			
Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2)	Morbidität	●	●
Kognitive Fähigkeiten			
Leiter Internationale Leistungsskala – überarbeitet (Leiter R)	Morbidität	●	-
Hörleistung			
Reintonaudiometrie	Morbidität	●	●
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Sicherheit	●	●
Vitalzeichen und Veränderung in der körperlichen Untersuchung		-	-

● Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
○ Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.
[1)] Beide Instrumente wurden vom pU der Kategorie Lebensqualität zugeordnet.
[2)] Aus dem EQ-5D-5L werden die Ergebnisse der VAS zur Einschätzung des Gesundheitszustandes berücksichtigt.
Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: visuelle Analogskala.

Die Lungenfunktionswerte Forcierte Vitalkapazität und Einsekundenkapazität werden zur Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingestuft. Kritisiert wird vor allen Dingen die geringfügige Diskussion im Herstellerdossier zur Validität von spirometrischen Parametern als Surrogate

für patientenrelevante Ereignisse. Fraglich bleibt, inwiefern die Einschränkungen in der respiratorischen Funktion charakteristisch sind für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose. Zur Auffassung des pU, die Situation bei Alpha-Mannosidose ist vergleichbar mit dem Krankheitsbild Mucopolysaccharidose vom Typ IVA [16], gibt es im Herstellerdossier keine Argumentation.

Der European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire (EQ-5D-5L) besteht aus einem Index und einer visuellen Analogskala (VAS) zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Der Berechnung des Index liegen Gewichte zugrunde, die durch Erhebungen anhand der Allgemeinbevölkerung gewonnen wurden. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für die vorliegende Indikation ist nicht gegeben. Aus diesem Grund wird der Index-Wert nicht als bewertungsrelevant eingestuft. [18]

Für das Zulassungsverfahren wurde eine Multi-Domänen-Responderanalyse durchgeführt, die nicht per Protokoll geplant war. In den drei Einzeldomänen „Pharmakodynamik“, „Körperliche Leistungsfähigkeit“ und „Lebensqualität“ sind Daten von insgesamt sechs ausgewählten Endpunkten ungewichtet aggregiert. Zuvor wurden für die eingeschlossenen Endpunkte individuelle Relevanzschwellen festgelegt. Eine Gesamtresponse ist erreicht, wenn in mindestens zwei Einzeldomänen eine Response erzielt werden konnte.

Aus folgenden Gründen werden die Ergebnisse des Multi-Domänen-Respondermodells in dieser Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft:

- die Post-hoc-Entwicklung des Modells (als Antwort auf die Fragen der EMA von Tag 120 des Bewertungsverfahrens [6]),
- die Einbeziehung der nicht validierten Surrogatendpunkte „Serum-Oligosaccharid-Spiegel“ und „FVC%“ in das Modell,
- die teilweise Kombination von patientenrelevanten Endpunkten mit nicht validierten Surrogatendpunkten,
- die fragliche Auswahl der Endpunkte für das Modell,
- die fehlende Diskussion zu einer möglicherweise notwendigen Gewichtung der Variablen im Modell und
- die Nutzung des CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) für Endpunkte der Domäne „Lebensqualität“, obwohl es sich dabei um ein Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (Kategorie „Morbidität“) handelt.

Trotz der methodischen Schwächen des Multi-Domänen-Respondermodells insgesamt wird für die post hoc durchgeführten Responderanalysen jener Einzelendpunkte des Modells geprüft, ob sie für diese Nutzenbewertung relevant sind.

Die Leiter Internationale Leistungsskala (Leiter) ist ein Erhebungsinstrument zur Erfassung der kognitiven Funktion bzw. Intelligenz bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 21 Jahren 11 Monate) [26]. Sie wird überwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit intellektuellen Einschränkungen wie Autismus, Schädel-Hirn-Trauma oder Hördefiziten eingesetzt [1]. Die Leiter R stellt die gekürzte/ modifizierte Version der Leiter-Skala dar [27], wobei nicht dargelegt ist, welche Testinhalte aus welchem Grund und in welchem Verfahren gekürzt wurden.

Durch den nonverbalen Aufbau ist der Test für den Einsatz bei Kindern und jungen Erwachsenen, die kognitiv oder im Hörvermögen eingeschränkt sind, grundsätzlich geeignet. Dabei ist das Ergebnis der Leiter R unabhängig von Bewegungsfähigkeit und Bearbeitungsgeschwindigkeit. Mit

den Subtests der Leiter R werden entwicklungsäquivalente Lebensalter (äquivalentes Alter) berechnet. Das heißt, der Test drückt aus, wie alt das untersuchte Kind im Vergleich zu einer Normgruppe gemäß seinen entwickelten Fähigkeiten zum Testzeitpunkt ist. Folgende Subtests der Leiter R bestehen laut Studienplanung: Attention and Memory Battery, Associated Pairs, Design Analogies, Form Completion, Figure Ground, Forward Memory, Paper Folding, Repeated Pattern, Sequential Order, Visualisation und Reasoning Battery. Eine Steigerung des äquivalenten Alters gilt als Verbesserung der kognitiven Funktionsfähigkeit.

Aus folgenden Gründen werden die Ergebnisse der Leiter R in dieser Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft:

- Die Informationen zur Validität und Reliabilität der Leiter R liegen nicht ausreichend vor.
- Weder der Entwicklungsprozess der Originalskala noch der der Leiter R ist bekannt. Auch ein Vergleich mit bereits bekannten und validierten patientenrelevanten Endpunkten liegt im Herstellerdossier nicht vor. Folglich kann die Patientenrelevanz nicht bewertet werden.
- Die Originalpublikation zur Entwicklung und Validierung der Leiter R von Tsatsanis et al. 2003 [1] bezieht 26 Kinder mit Autismus eines US-amerikanischen Forschungszentrums ein; davon sind 22 Jungen. Die Korrelation zwischen der Leiter und der Leiter R lag bei r = 0,97. Beide Instrumente messen das gleiche Konstrukt. Die Kriteriumsvalidität der Leiter R wurde zudem mittels Vineland Adaptive Behavoiur Scale festgestellt, welche von den Eltern der untersuchten Kinder und Jugendlichen ausgefüllt wurde. Zur psychometrischen Güte der Vineland-Skala liegen – ebenso wie zur Originalfassung der Leiter-Skala – im Herstellerdossier keine Informationen vor. Zu diskutieren ist zusätzlich die Geeignetheit eines Elternfragebogens zum Vergleich mit Ergebnissen der Kinder selbst. Die Korrelationen der Leiter R mit der Vineland-Skala lagen bei ausreichend hohen r = 0,80.
- Es ist unklar, welche Standardpopulation (gesunde Kinder) als Grundlage der entwicklungsbezogenen Altersberechnung herangezogen wurde. Die Übertragbarkeit, insbesondere sozial und kulturell, auf die Populationen der beiden Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 ist nicht zu prüfen.
- Es ist nicht bekannt, ob der Test in der Lage ist, Änderungen des Entwicklungsstandes des Kindes/Jugendlichen in Lebensjahren adäquat abzubilden (Änderungssensitivität). Ein Schwellenwert für klinische Relevanz von Veränderungen (MID) liegt für die Leiter R nicht vor: Die klinische Relevanz einer Änderung des äquivalenten Alters kann nicht eingeschätzt werden.
- Sämtliche psychometrischen Eigenschaften der Leiter R sind für eine Alpha-Mannosidose-Population unbekannt. Das ist wegen der Seltenheit der Erkrankung nicht unerwartet. Dennoch fehlen im Herstellerdossier Diskussionen zur Geeignetheit der Skala durch Anwendung in vergleichbaren Populationen.
- Es ist nicht begründet, weshalb der pU lediglich die beiden Testbatterien „Aufmerksamkeit und Gedächtnis“ und „Visualisierung und logisches Denken“ darstellt, die Ergebnisse der Einzeltests jedoch nicht.
- Die Leiter R wurde bei allen Patienten der Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 eingesetzt, obwohl sie nur für Patienten zwischen 2 und 21 Jahren validiert ist. Da in der Studie rhLAMAN-05 etwa die Hälfte der Population älter als 18 Jahre ist (maximales Alter zu Beginn liegt bei 35 Jahren), würde mit der Leiter R ein für diese Altersgruppe voll und ganz nicht validiertes Instrument zum Tragen kommen.
- Es ist nicht begründet, weshalb die Leiter R und kein anderer Intelligenztest eingesetzt wird.

Die Endpunkte Vitalzeichen und Veränderung in der körperlichen Untersuchung der Kategorie Sicherheit werden wegen fehlender Belege für die Validität als Surrogate für patientenrelevante Ereignisse und wegen nicht ausreichend nachvollziehbarer Operationalisierung nicht als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens eingestuft.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 4: Verzerrungspotential der Studie rhLAMAN-05

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
rhLAMAN-05	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Da es sich bei der Studie **rhLAMAN-10** um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studie rhLAMAN-05 wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie rhLAMAN-05

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität					
6-Minuten-Gehtest (6MWT)	ja	ja	nein	nein	niedrig
Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)	ja	ja	nein	nein	niedrig
VAS des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire (EQ-5D-5L)	ja	ja	nein	nein	niedrig
Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2)	ja	ja	nein	nein	niedrig
Reintonaudiometrie	ja	ja	nein	nein	niedrig
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja	ja	nein	nein	niedrig

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; VAS: visuelle Analogskala.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6 und 7.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	**Serum-Oligosaccharid-Spiegel**
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. Eine Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels, angegeben in µmol/l, bedeutet eine Verbesserung für die Erkrankten. **Erhebungszeitpunkte:** In der Studie rhLAMAN-05 wurde der Serum-Oligosaccharid-Spiegel zu Beginn, nach 26 und nach 52 Wochen erhoben. In der Studie rhLAMAN-10 erfolgt die Messung alle 6 Monate.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. **Validität und Patientenrelevanz:** Der Serum-Oligosaccharid-Spiegel ist ein Laborparameter und stellt kein validiertes Surrogat für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität oder Lebensqualität dar. Er wird als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Weil er einer der primären Endpunkte beider Studien ist, werden seine Ergebnisse ergänzend in Abschnitt 2.6 dargestellt.
Endpunkt	**3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT)**
Operationalisierung	Der 3MSCT misst die Anzahl der Treppenstufen, die eine Person innerhalb von drei Minuten ersteigen kann. Die erklommenen Treppenstufen werden durch die Zeit in Minuten geteilt. Wird das Ende der Treppe vor 3 Minuten erreicht, wird die Anzahl der Treppenstufen durch die tatsächlich benötigte Zeit dividiert. Wenn der Test aufgrund von Erschöpfung oder ähnlichen Gründen vorzeitig abgebrochen wird, wird die Anzahl der bis dahin erklommenen Stufen durch drei Minuten geteilt. Der Test wird pro Person 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 pro Minute für den 3MSCT gelten als spürbare Verbesserung. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von Alpha-Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind derzeit keine validierten Angaben zu den MID des 3MSCT bei Patienten mit Alpha-Mannosidose verfügbar. Es wurde deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens, aber post hoc – basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der Alpha-Mannosidose ähnelten, berücksichtigt, und unter Beratung von Fachleuten in diesem Feld – ein Schwellenwert (MID) von einer absoluten Steigerung um 7 Stufen pro Minute definiert.

Morbidität	
	Erhebungszeitpunkte: In der Studie rhLAMAN-05 wurde der 3MSCT zu Beginn, nach 26 und nach 52 Wochen erhoben. In der Studie rhLAMAN-10 erfolgt die Messung alle 6 Monate.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Offensichtlich folgte die Durchführung keinem etablierten Standard. **Validität und Patientenrelevanz:** Der 3MSCT wird in dieser Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Kritisiert wird vor allen Dingen die fehlende Standardisierung der Durchführung des Tests [17,22]. Weil er einer der primären Endpunkte beider Studien ist, werden seine Ergebnisse ergänzend in Abschnitt 2.6 dargestellt. Mit der unzureichenden Reliabilität des Instruments fehlt eine wesentliche Voraussetzung für die Validität der Ergebnisse aus der post hoc durchgeführten Responderanalyse. Vor diesem Hintergrund wird sie kritisch gesehen und nicht dargestellt.
Endpunkt	**6-Minuten-Gehtest (6MWT)**
Operationalisierung	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 innerhalb von sechs Minuten auf einem harten, flachen Untergrund (hier: ein 50 m langer Krankenhausflur, vor- und zurückgehend) zurücklegt werden kann. Während des Tests sollen bequeme Kleidung und Schuhe getragen werden, das Benutzen von Gehhilfen ist gestattet. Ein Aufwärmen vor dem Test ist nicht vorgesehen. Innerhalb von zwei Stunden soll kein intensiver Sport gemacht werden. Vor dem Beginn des Tests sollen die Patienten mindestens 10 Minuten in der Nähe der Startposition in Ruhe auf einem Stuhl sitzen. Das Testergebnis wird mithilfe einer Stoppuhr, die auf 6 Minuten gesetzt ist, und einem mechanischen Rundenzähler gemessen. 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. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von Alpha-Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes sind derzeit keine validierten Angaben zu den MID des 6MWT bei Patienten mit Alpha-Mannosidose verfügbar. Es wurde deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens, aber post hoc – basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der Alpha-Mannosidose ähnelten, berücksichtigt, und unter Beratung von Fachleuten in diesem Feld – ein Schwellenwert (MID) von einer absoluten Veränderung ≥ 30 Meter definiert. **Erhebungszeitpunkte:** In der Studie rhLAMAN-05 wurde der 6MWT zu Beginn, nach 26 und nach 52 Wochen durchgeführt. In der Studie rhLAMAN-10 erfolgt die Durchführung alle 6 Monate.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. **Validität und Patientenrelevanz:** Das Instrument gilt als standardisiert, valide und reliabel. Gegenwärtig existieren Untersuchungen zur MID des 6MWT in unterschiedlichen Patientenpopulationen, welche zu heterogenen Ergebnisse gelangen [2,23,24]. Untersuchungen bei Patienten mit Alpha-Mannosidose liegen nicht vor. Zu diesem Zeitpunkt kann keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden, ob eine relative Veränderung (wie % vom Ausgangswert) und/oder absolute Veränderung der Gehstrecke

Morbidität	
	(in m) eine klinisch relevante Veränderung adäquat abbilden. Es ist davon auszugehen, dass eine Schwelle für klinisch relevante Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke erkrankungs- bzw. populationsspezifisch abzuleiten ist, wobei sowohl die Art der Erkrankung, Erkrankungsschwere als auch individuelle Eigenschaften wie Alter, Geschlecht und Anthropometrie relevanten Einfluss auf die klinische Relevanzschwelle haben können. Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit werden als patientenrelevant erachtet. Die Ergebnisse zum Endpunkt 6MWT werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Velmanase alfa eingeschlossen. Die post hoc durchgeführte Responderanalyse wird als nicht valide erachtet und nicht dargestellt.
Endpunkt	**Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)**
Operationalisierung	Der CHAQ ist ein Instrument zur Erfassung des krankheitsspezifischen Funktionsstatus bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen einem und 19 Jahren mit juveniler rheumatoider Arthritis (JRA). Das als Fragebogen konstruierte Instrument kann durch die Kinder selbst oder andere Personen (wie Eltern) mit Papier und Stift ausgefüllt werden. Er besteht aus einem Beeinträchtigungsindex sowie einer VAS „Schmerzen“ und einer VAS „Allgemeines Wohlbefinden“. Der Beeinträchtigungsindex (disability index; 30 Items im Wertebereich von 0–3) setzt sich aus den acht folgenden Subtests zusammen: • Ankleiden und Körperpflege (dressing and grooming) • Aufstehen aus dem Bett oder von einem Sitz (arising) • Nahrungsaufnahme (eating) • Gehen (walking) • Hygiene (hygiene) • Gegenstände erreichen/greifen (reach) • Griffe öffnen/schließen (grip) • Besorgungen erledigen, Fahrzeug nutzen, Haushaltsarbeit, Rennen und Spielen (activities) Zur Messung von Unbehagen/Unbequemlichkeit werden zwei zweipolige VAS-Skalen (Wertebereich 0–100, entspricht 0 bis 10 cm) eingesetzt: • VAS „Schmerzen” („keine Schmerzen“ bis „sehr starke Schmerzen“) • VAS „Allgemeines Wohlbefinden” des Kindes mit der Erkrankung („sehr gut“ bis „sehr schlecht“) Geringe Werte sowohl beim CHAQ-Beeinträchtigungsindex als auch der beiden VAS-Skalen weisen einen guten Gesundheitszustand aus. Der Befragungszeitraum bezieht sich auf die Woche vor Ausfüllen des Fragebogens. Das Instrument wurde sowohl mit Kindern und Jugendlichen als auch deren Eltern und Angehörigen verschiedener Gesundheitsberufe in einem Krankenhaus in Philadelphia (USA) entwickelt. Es liegen Übersetzungen und Validierungen für zahlreiche Länder vor. Laut pU sollen mit dem CHAQ-Beeinträchtigungsindex die Änderungen der alltäglichen Beeinträchtigungen erfasst werden. Responderanalysen erleichtern die Interpretation des Behandlungseffekts. Aufgrund der Seltenheit von Alpha-Mannosidose und der Variabilität des Krankheitsbildes seien keine verlässlichen Angaben zu den MID des CHAQ bei Patienten mit Alpha-Mannosidose verfügbar. Es wurden deshalb im Rahmen des Zulassungsverfahrens, aber post hoc – basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche, die Krankheitsbilder, die dem der Alpha-Mannosidose ähnelten, berücksichtigt, und unter Beratung von Fachleuten in diesem Feld – diskrete Schwellenwerte für den CHAQ-Beeinträchtigungsindex und die CHAQ-VAS „Schmerz“ bei Alpha-Mannosidose definiert. Das Erreichen einer absoluten Veränderung des CHAQ-Beeinträchtigungsindex um mindestens -0,13 wurde seitens des pU als Response gewertet. Die Daten der CHAQ-VAS „Schmerz“ wurden zur Nutzenbewertung vorgelegt, um die Schmerzen der Betroffenen abzubilden. Als MID

Morbidität	
	wurde ebenfalls der für Kinder mit JRA ermittelte Wert von mindestens -0,246 herangezogen. Eine Reduktion der Werte der CHAQ-VAS „Allgemeines Wohlbefinden“ wird als Verbesserung für die Betroffenen gewertet. **Erhebungszeitpunkte:** In der Studie rhLAMAN-05 wurde der CHAQ zu Beginn, nach 26 und nach 52 Wochen durchgeführt. In der Studie rhLAMAN-10 erfolgt die Durchführung alle 6 Monate.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Die beiden VAS-Skalen reichen im Original von 0–100. Die Änderung in einen Wertebereich von 0–3 entspricht laut Angaben im Herstellerdossier dem Handbuch des CHAQ. Es gibt dazu weder eine Beschreibung der Berechnungen noch eine Diskussion zur Rationale. Weiterhin ist nicht offensichtlich, wann die Kinder selbst oder wann die Eltern den Fragebogen ausfüllen. **Validität und Patientenrelevanz:** Der CHAQ ist ein Instrument zur Erfassung des Funktionsstatus von Kindern und Jugendlichen. Er wurde als krankheitsspezifisches Instrument zur Bewertung von Beeinträchtigungen infolge der JRA entwickelt und ist hierfür validiert (72 Mädchen und Jungen im Alter von durchschnittlich 9,1 Jahren). Der genaue Prozess der Entwicklung des Instruments ist in der Originalpublikation [25] nicht durchgehend nachvollziehbar dargestellt. Die Augenscheinvalidität wurde durch Einbeziehung von Eltern und Angehörigen der Gesundheitsberufe in den Entwicklungsprozess sichergestellt [25]. Eine Eltern- und eine Kind-Version (im Alter von 8 bis 19 Jahren) wurden parallel erstellt und untersucht. Das Ergebnis des Vergleiches der beiden Versionen lautet, dass Eltern zuverlässig über ihre Kinder berichten können (Spearman’s correlation coefficient = 0,84; p<0,001). Problematisch ist, dass die Eltern im Fragebogen gebeten werden, nur die Schwierigkeiten zu beachten, die sie durch Arthritis verursacht glauben. Solche Formulierungen beinhalten kausale Zuschreibungen, die in standardisierten Erhebungsinstrumenten vermieden werden sollten. Die Skalen wurden mittels Faktorenanalyse gebildet. Die Konstruktvalidität wurde mit den Steinbrockers funktionellen Klassen (Kendall’s tau = 0,77, p<0,0001) ermittelt. Es liegt keine Validierung des CHAQ bei Patienten mit Alpha-Mannosidos vor. Gemäß pU ist die Nutzung des Instruments in der hier zu betrachtenden Patientenpopulation jedoch durch die Ähnlichkeit der motorischen Einschränkungen und Gelenkbeschwerden gerechtfertigt. Fraglich bleibt, ob die kognitiven Einschränkungen, die bei Patienten mit Alpha-Mannosidose auftreten, Einfluss auf die Anwendung und die Ergebnisse des CHAQ haben. Die Prüfung der Reliabilität gemäß Originalpublikation [25] zeigte eine sehr gute interne Reliabilität (Cronbach’s α = 0,94) und eine hohe Retest-Reliabilität (Spearman’s correlation coefficient = 0,8, p<0,002). Allerdings wurde die Änderungssensitivität von Singh et al. nicht untersucht. Dies erfolgte durch Dhanani et al 2002 [14] für eine pädiatrische Patientengruppe mit verschiedenen muskuloskelettalen Erkrankungen. Zur Ermittlung von Änderungssensitivität und MID für die CHAQ-VAS „Schmerz“ wurden retrospektiv Daten von 533 Akten eines Krankenhauses in Kanada zwischen 1995 und 1999 ausgewertet. Die Erkrankungen umfassten neben der JRA (41,4 %) auch andere Diagnosen des Skelett- und Bewegungsapparates. Gleichwohl wurde im Chi-Quadrat Test festgestellt, dass die Änderungswerte abhängig von der Erkrankungsart sind. Für die CHAQ-VAS „Schmerz“ hinsichtlich ihres Beitrages für die Erfassung von Lebensqualitätsänderungen wurde eine MID von Dhanani et al. 2012 ermittelt. Zur Erfassung von Lebensqualitätsänderungen wurde dabei die kategoriale Quality of my Life Scale herangezogen, einer 5-stufigen Likert-Skala. Änderungswerte wurden durch Subtraktion der VAS-Scores ermittelt. Die Differenzen des Schmerzes in Bezug auf „ein wenig

Morbidität	
	mehr“ Lebensqualität betrugen 0,82 Skalenwerte (in cm) und in Bezug auf „viel besser“ 1,45 Skalenwerte (in cm). Änderungssensitivität und MID für den Beeinträchtigungsindex des CHAQ wurden von Dempster et al. 2001 [13] untersucht. Hierzu wurden 136 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen einem und 18 Jahren (Durchschnitt: 9,6 Jahre) in einem Krankenhaus in Kanada rekrutiert. Allerdings wurde die Erkrankung bei keinem der Kinder/Jugendlichen von deren Eltern als „mehr als moderat“ eingestuft; auch nach dem Steinbrocker Score waren überwiegend leicht erkrankte Kinder vertreten. Die CHAQ-Werte 0,13; 0,63 und 1,75 lassen sich als Grenzwerte (cut-offs) zu „mild“, „mild-to-moderate“ und „moderate“ übersetzen. Die MID für Verschlechterung beträgt 0,75 und für Verbesserung -0,13. Bezüglich der Validität der MID des CHAQ- Beeinträchtigungs-index weisen Dempster et al. 2001 auf den Deckeneffekt hin, der das Ergebnis des geringeren Verbesserungswertes begründet. Außerdem geben sie – ohne Nennung von Daten – an, dass die Erkrankungsschwere einen Einfluss auf die MID hat. Zudem weistt die Arbeitsgruppe darauf hin, dass in ihrer Studie die Eltern gute „Ungefährwerte“ für den Gesundheitszustand ihrer Kinder lieferten. Dies wurde auch in einer späteren Studie von Lam et al. 2004 [21] bestätigt. Selbst eingeschätzte Verbesserungen des Funktionsstatus werden als patientenrelevant eingeschätzt. Die Ergebnisse zum Endpunkt CHAQ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Velmanase alfa eingeschlossen. Die post hoc durchgeführte Responderanalyse wird als Schlussfolgerung der methodischen Kritik an den Untersuchungen zu Änderungssensitivität und MID nicht valide erachtet und nicht dargestellt.
Endpunkt	**VAS des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire (EQ-5D-5L)**
Operationalisierung	Der EQ-5D-5L schließt 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 die Befragten gewertet. **Erhebungszeitpunkte:** In der Studie rhLAMAN-05 wurde die VAS des EQ-5D-5L zu Beginn, nach 26 und nach 52 Wochen durchgeführt. In der Studie rhLAMAN-10 erfolgt die Durchführung alle 6 Monate.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. **Validität und Patientenrelevanz:** Das Instrument gilt als standardisiert, valide und reliabel. Selbst eingeschätzte Verbesserungen des Gesundheitszustands werden als patientenrelevant eingeschätzt. Die Beurteilung einer Veränderung ist wegen fehlender Schwellenwerte für klinisch relevante Veränderungen des Instrumentes in der Population begrenzt. Die Ergebnisse zum Endpunkt VAS des EQ-5D-5L werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Velmanase alfa eingeschlossen.

Morbidität	
Endpunkt	**Veränderungen der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2)**
Operationalisierung	Der BOT-2 ist ein Maß für grob- und feinmotorische Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren. Er setzt sich aus vier Subskalen mit jeweils zwei Untertests zusammen, die jeweils unabhängig voneinander durchgeführt werden können. Der Test wird als Punktewert je Subskala sowie als Gesamtwert abgebildet: • Feinmotorische Steuerung (Wertebereich 0–81 Punkte) o feinmotorische Genauigkeit o feinmotorische Verarbeitung • Handkoordination (Wertebereich 0–84 Punkte) o Handgeschicklichkeit o Koordination der oberen Extremitäten (Ballfertigkeiten) • Körperkoordination (Wertebereich 0–61 Punkte) o beidseitige Koordination o Gleichgewicht • Kraft und Geschicklichkeit (Wertebereich 0–57 Punkte) o Schnelligkeit & Geschicklichkeit o Kraft • Gesamtwert (Wertebereich 0–283 Punkte) Alternativ zur Subskala Kraft und Geschicklichkeit wurde in den Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 aufgrund der motorischen Beeinträchtigungen der Studienpopulation nur der Untertest Schnelligkeit & Geschicklichkeit erhoben und ein modifizierter Gesamtwert errechnet. Der BOT-2 wurde von entsprechend geschultem Personal durchgeführt. Steigerungen der BOT-2-Werte gelten als Verbesserung für die Erkrankten. Eine Responderanalyse zum BOT-2 wurde nicht durchgeführt, da aufgrund fehlender Sensitivität des BOT-2-Tests kein MID bestimmt werden konnte [3,12,28,29]. **Erhebungszeitpunkte:** In der Studie rhLAMAN-05 wurde der BOT-2 zu Beginn, nach 26 und nach 52 Wochen durchgeführt. In der Studie rhLAMAN-10 erfolgt die Durchführung alle 6 Monate.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es gibt Diskrepanzen zwischen den Aussagen der Protokolle und sowohl des SAP als auch der Studienberichte. In der Studie rhLAMAN-05 war geplant, die drei Subskalen „feinmotorische Steuerung“, "Handkoordination“ und „Körperkoordination“ zu erheben und auszuwerten. In der Studie rhLAMAN-10 sollten alle Subskalen vollständig erhoben und ausgewertet werden. Im SAP der Studie rhLAMAN-05 wurde zusätzlich der Untertest „Schnelligkeit & Geschicklichkeit“ eingesetzt. Im SAP der Studie rhLAMAN-10 wurde auf die Erhebung des Untertests „Kraft“ entsprechend verzichtet. Die Berechnung des Gesamtwertes wurde für diesen Sonderweg entsprechend angepasst. Dieser modifizierte BOT-2-Gesamtpunktwert unterscheidet sich von einer Standard-BOT-2-Berechnung, da in dieser die Teilergebnisse aller acht Untertest berücksichtigt werden. Zudem wird im Herstellerdossier nicht eindeutig, ob die Durchführung des Tests standardisiert gemäß dem Handbuch erfolgte. **Validität und Patientenrelevanz:** Das Instrument gilt als standardisiert, valide und reliabel für Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 4 und 21 Jahren [19]. Verbesserungen in der motorischen Funktion werden als patientenrelevant eingeschätzt. Die Beurteilung einer Veränderung ist wegen fehlender Nachweise zur Änderungssensitivität und entsprechend fehlender Schwellenwerte für klinisch relevante Veränderungen des Instrumentes begrenzt.

Morbidität	
	Die Ergebnisse zum Endpunkt Veränderungen der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten mittels BOT-2 werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Velmanase alfa eingeschlossen.
Endpunkt	**Veränderungen der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie**
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. Das durchführende Studienpersonal applizierte mittels eines Audiometers Signale, die in ihrer Intensität (Dezibel) und Frequenz (Hertz) variierten. So wird schrittweise der letzte von den Patienten hörbare dB-Wert festgestellt. Dieser stellt gleichzeitig den hörbaren Grenzwert dar. Der Endpunkt wird als Dezibel-Hörverlust (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 die Untersuchten. Für diesen Endpunkt wurde keine Responderanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse werden sowohl kontinuierliche Werte angegeben als auch als Fallzahlen auf der Grundlage folgender Kategorien: • 0–25 dBHL: normales Hörvermögen • 26–40 dBHL: leichte Schwerhörigkeit • 41–55 dBHL: mittlere Schwerhörigkeit • 56–70 dBHL: mittelschwere Schwerhörigkeit • 71–90 dBHL: schwere Schwerhörigkeit • >90 dBHL: erhebliche Schwerhörigkeit **Erhebungszeitpunkte:** In der Studie rhLAMAN-05 wurde Hörleistung mittels Reintonaudiometrie zu Beginn, nach 26 und nach 52 Wochen durchgeführt. In der Studie rhLAMAN-10 erfolgt die Durchführung alle 6 Monate.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Zur Interpretation der erzielten Ergebnisse gibt es im Herstellerdossier keine Anleitung. **Validität und Patientenrelevanz:** Das Instrument gilt als standardisiert, valide und reliabel. Verbesserungen des Hörvermögens werden als patientenrelevant eingeschätzt. Die Beurteilung einer Veränderung ist wegen fehlender Schwellenwerte für klinisch relevante Veränderungen des Instrumentes begrenzt. Die Ergebnisse zum Endpunkt Veränderungen der Hörleistung mittels Reintonaudiometrie werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Velmanase alfa eingeschlossen.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	**Unerwünschte Ereignisse (UE)**
Operationalisierung	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. Das Studienpersonal beobachtet den Zustand der Betroffenen über die gesamte Studie hinweg, von der Unterschrift der Einverständniserklärung bis zum Studienende (Visite zum Ende der Studie). Alle UE und folgende Informationen werden im Case Report Form (CRF) dokumentiert: 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 als • Gesamtrate UE • Rate an schweren UE* • Rate an SUE** • Rate an Studien-/Therapieabbrüche wegen UE*** • Rate an tödlichen UE Zusätzlich werden UE nach Systemorganklassen und deskriptiv nach Preferred Terms dargestellt. Ein UE ist definiert als jegliches unerwartete Auftreten einer medizinischen Wirkung bei Patienten einer klinischen Studie, die die Studienmedikation erhalten haben. 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. Die Beschreibung der UE nach Systemorganklassen und Preferred Terms findet auf Basis der Terminologie des MedDRA (Version 16.0) statt. Die Analyse basiert auf dem Sicherheitsanalyse-Set. ---------- * UE ist als schwer definiert, wenn die Symptome starke Beschwerden bereiten, die zum Abbruch einer Therapie führen können aber auch behandelbar sind. ** 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 untragbare UE und infusionsbedingte Reaktionen, aufgrund derer das Studienpersonal die Betroffenen aus der Studie ausschloss bzw. die Weiterbehandlung mit der Studienmedikation beendete.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Fraglich ist, wie insbesondere für die mehrdeutige Definition schwerer UE (siehe oben) ein einheitliches Vorgehen bei der Bewertung gewährleistet werden konnte. **Validität und Patientenrelevanz:** Der Endpunkt wird als valide einschätzt. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Velmanase alfa eingeschlossen.

2.5.4 Statistische Methoden

Ziel der Studie **rhLAMAN-05** ist die Demonstration der Wirksamkeit von Velmanase alfa im Vergleich zu Placebo. Diese ist erreicht bei:

- Einer statistisch signifikanten Verbesserung der beiden primären Endpunkte (unter Signifikanzniveaus von 0,025 für die Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels oder 0,05 für die Verbesserung des 3MSCT) bei der Interimsanalyse;

  oder
- einer statistisch signifikanten Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels (unter einem Signifikanzniveau von 0,025) und einem Trend zur Verbesserung des 3MSCT und einem der priorisierten sekundären Endpunkte bei der 52-Wochen-Analyse.

Eine formale Berechnung des Stichprobenumfangs wurde nicht durchgeführt. Die Gesamtzahl von 25 Patienten stellt einen Kompromiss zwischen der Verfügbarkeit von Erkrankten, die die Zulassungskriterien erfüllen können, und der minimalen Datenmenge, die eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung unterstützen kann, dar.

Da alle eingeschlossenen Patienten, die randomisiert wurden, tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention vollständig erhalten haben, entsprechen alle Analysepopulationen dem Full Analysis Set (FAS), sprich der Intention-to-Treat (ITT)-Population.

Das Datum der ersten Medikamenteneinnahme ist das Startdatum für diese Studie. Als Ausgangswerte werden die letzten gültigen Werte vor der ersten Medikamenteneinnahme festgelegt. Absolute und relative Änderungen vom Ausgangswert zu Visite X bzw. der letzten verfügbaren Beobachtung werden wie folgt berechnet:

- Absolute Änderung = [Wert zu Visite X - Ausgangswert]
- Relative Änderung = [(Wert zu Visite X - Ausgangswert)/Ausgangswert]*100

Darüber hinaus werden für die Analysen zu Wirksamkeitsendpunkten die Änderungen zu Woche 26 und 52 log-transformiert und einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) unterzogen. Dabei gehen die Behandlung als fester Faktor und entsprechende Ausgangswerte als kontinuierliche Kovarianten jeweils in die Modelle ein. Die adjustierten Mittelwerte in jeder Behandlungsgruppe, die adjustierte mittlere Differenz zwischen Velmanase alfa und Placebo, ihre 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) und die zugehörigen p-Werte werden durch das Modell geschätzt.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wird das gleiche ANCOVA-Modell, das für die Primäranalyse verwendet wird, wird sowohl bei einer absoluten als auch auf die log-transformierte relative und absolute Änderung vom Ausgangswert bis zu Woche 52 angewendet.

Tatsächliche Werte und Änderungen gegenüber dem Ausgangswert im CHAQ-Beeinträchtigungsindex, CHAQ-VAS „Schmerz“, CHAQ-VAS „Allgemeines Wohlbefinden“ und sowohl dem Index als auch der VAS des EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire) wurden durch deskriptive Statistiken zusammengefasst. Kovarianzanalysen (ANCOVA) sind nicht geplant.

Zusätzliche Post-hoc-Analysen sind in Tabelle 1 beschrieben.

Ziel der einarmigen Studie **rhLAMAN-10** ist die Evaluierung der Langzeitwirksamkeit von Velmanase alfa bei Patienten mit Alpha-Mannosidose.

Eine Fallzahlbestimmung wurde nicht durchgeführt. Die Gesamtzahl ergibt sich aus den Teilnehmern vorangegangener Studien des pU zu Velmanase alfa (siehe auch Abschnitt 2.4).

Absolute und relative Änderungen vom Ausgangswert (Baseline) zu Visite X bzw. der letzten verfügbaren Beobachtung werden wie folgt berechnet:

- Absolute Änderung = [Wert zu Visite X - Ausgangswert]
- Relative Änderung = [(Wert zu Visite X - Ausgangswert)/Ausgangswert]*100

Darüber hinaus werden die absoluten und relativen Änderungen der Endpunkte vom Ausgangswert (Baseline) zur letzten verfügbaren Beobachtung mit gepaartem t-Test und zugehörigem p-Wert und 95%-KI analysiert. Ergebnisse werden deskriptiv mit Effektschätzern und zugehörigem 95%-KI und p-Werten dargestellt.

Als Ausgangswerte werden die letzten gültigen Werte vor der ersten Medikamenteneinnahme festgelegt (abgeleitet aus den jeweiligen rhLAMAN-Studien). Wenn der Ausgangswert Null ist, kann die relative Änderung nicht berechnet werden und bleibt fehlend. Werte zur letzten Beobachtung sind definiert als letzter verfügbarer Wert am Ende der rhLAMAN-Studien (aus der letzten Studie, an der die Versuchsperson jeweils teilgenommen hat).

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse sowohl der primären als auch der bewertungsrelevanten Endpunkte aus den Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 dargestellt.

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Die Population der Studie rhLAMAN-05 wird in Tabelle 8 charakterisiert. Relevante Informationen zur Population der Studie rhLAMAN-10 finden sich als Freitext unter der Tabelle.

Begleitmedikationen wurden zum Screeningtermin, bei Einschluss in die Studie und an allen Behandlungsterminen erfasst. In der Studie **rhLAMAN-05** wurden am häufigsten systemische Antibiotika (n=14), Analgetika (n=19) und Anästhetika (n=25) angewendet. Weitere ergänzende Medikamente waren für säurebedingte Erkrankungen (n=6), entzündungshemmende und antirheumatische Produkte (n=9), Psycholeptika (n=8), systemische Antihistaminika (n=7), Husten- und Erkältungsmittel (n=3), Medikamente gegen obstruktive Atemwegserkrankungen (n=5) und Nasenmittel (n=10).

Als Begleitmedikation in der Studie **rhLAMAN-10** wurden am häufigsten Anästhetika (n=32), systemische Antiinfektiva (n=22) und Analgetika (n=20) angewendet. Weitere ergänzende Medikamente waren Nasenmittel (n=12), Medikamente gegen Übelkeit und Erbrechen sowie entzündungshemmende und antirheumatische Produkte (alle n=11), Muskelrelaxanzien, Psycholeptika und systemische Antihistaminika (alle n=10) sowie Mittel gegen Augenerkrankungen (n=9).

Tabelle 8: Allgemeine Angaben zur Studienpopulation der Studie rhLAMAN-05

rhLAMAN-05	Velmanase alfa	Placebo
Randomisierte Patienten, n (%)	15 (100)	10 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	0	0
Studie abgeschlossen, n(%)	15 (100)	10 (100)
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	371,0 (345,0; 382,0)	374,5 (349,0; 382,0)
Mediane Beobachtungsdauer Tage/Wochen/Monate	k.A.	k.A.

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe.

In die Studie **rhLAMAN-10** waren 34 Patienten eingeschlossen. Ein Patient aus dem Placeboarm der Studie rhLAMAN-05 hatte im Nachsorgeprogramm die Therapie begonnen und kurz danach abgebrochen, sodass keine Daten erhoben werden konnten. Insgesamt gingen daher die Daten von 33 Patienten in die Analysen ein, alle hatten eine Erhebung bei Einschluss in die Studie.

Nach sechs Monaten waren noch 24 Patienten (72,7 %) unter Beobachtung,

- nach 12 Monaten noch 31 (93,9 %)
- nach 18 Monaten noch 11 (33,3 %),
- nach 24 Monaten noch 10 (30,3 %),
- nach 36 Monaten noch 7 (21,2 %) und
- nach 48 Monaten noch 9 Patienten (27,3 %).

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie rhLAMAN-05

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)	Placebo (N=10)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	18,5 (9,0)	19,7 (8,9)
Median	20,0	18,5
min; max	6; 35	6; 35
Geschlecht, n (%)		
männlich	6 (40,0)	5 (50,0)
weiblich	9 (60,0)	5 (50,0)
Ethnie (genetisch), n (%)		
kaukasisch/weiß	15 (100,0)	10 (100,0)
Körpergröße (Meter)		
Mittelwert (SD)	1,51 (0,19)	1,61 (0,14)
Median	1,57	1,61
min; max	1,12; 1,75	1,31; 1,80
Körpergewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	60,2 (21,5)	64,2 (12,2)
Median	65,0	67,7
min; max	20,5; 95,2	36,1; 75,0

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)	Placebo (N=10)
Gesamtbewertung der körperlichen Untersuchung (normal), n (%)		
Herz-Kreislauf-System	12 (80)	9 (90)
Extremitäten/Gelenke	1 (7)	2 (20)
Magen-Darm-System	14 (93)	9 (90)
Gesamterscheinung	0	0
Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals	0	1 (10)
Leber	14 (93)	10 (100)
Muskuloskelettales System	1 (7)	0
Psychologischer/mentaler Status	0	0
Atmungssystem	15 (100)	10 (100)
Haut	13 (87)	9 (90)
Milz	15 (100)	10 (100)
Andere	1 (7)	0
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
n	13	10
Mittelwert (SD)	115,8 (12,9)	117,8 (10,4)
Median	117,0	114,5
min; max	86,0; 132,0	103,0; 135,0
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
n	13	10
Mittelwert (SD)	71,2 (13,1)	76,1 (5,2)
Median	72,0	76,5
min; max	41,0; 87,0	68,0; 85,0
Puls (Schläge pro Minute)		
n	13	10
Mittelwert (SD)	75,4 (14,9)	71,5 (11,9)
Median	71,0	69,5
min; max	57,0; 101,0	54,0; 93,0
Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute)		
n	14	10
Mittelwert (SD)	21,5 (6,3)	20,6 (5,2)
Median	20,0	20,0
min; max	16,0; 40,0	14,0; 28,0
Körpertemperatur (°C)		
n	14	10
Mittelwert (SD)	36,8 (0,5)	36,6 (0,5)
Median	36,8	36,8
min; max	36,0; 37,6	35,7; 37,3
3MSCT (Stufen pro Minute)		
Mittelwert (SD)	52,9 (11,2)	55,5 (16,0)
Median	50,0	54,5
min; max	37,7; 83,3	32,0; 78,0
6MWT (Meter)		
Mittelwert (SD)	460 (72,3)	466 (140)
Median	434	483
min; max	335; 627	219; 696
BOT-2: Feinmotorische Steuerung (Wertebereich 0–81 Punkte)		
Mittelwert (SD)	48,87 (22,65)	53,10 (22,92)
Median	56,00	59,50
min; max	4,00; 76,00	7,00; 77,00

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)	Placebo (N=10)
BOT-2: Handkoordination (Wertebereich 0–84 Punkte)		
Mittelwert (SD)	24,93 (14,24)	28,10 (16,36)
Median	20,00	27,50
min; max	7,00; 47,00	4,00; 53,00
BOT-2: Körperkoordination (Wertebereich 0–61 Punkte)		
Mittelwert (SD)	13,93 (7,85)	17,20 (10,27)
Median	12,00	17,50
min; max	4,00; 29,00	1,00; 32,00
Leiter-R-Test: Aufmerksamkeit und Gedächtnis (Werte zum äquivalenten Alter[1])		
Mittelwert (SD)	6,30 (2,56)	6,63 (1,80)
Median	6,25	6,46
min; max	2,25; 10,17	4,17; 9,08
Leiter-R-Test: Visualisierung und logischem Denken (Werte zum äquivalenten Alter[1])		
Mittelwert (SD)	5,73 (1,74)	6,06 (1,61)
Median	6,00	5,71
min; max	3,33; 8,67	3,42; 9,00
Hörleistung (dBHL der Knochenleitung des besseren Ohrs)		
n	14	10
Mittelwert (SD)	54,45 (11,35)	51,77 (11,01)
Median	55,05	55,65
min; max	30,00; 68,80	35,00; 66,30
leichte Schwerhörigkeit, n (%)	2 (13,3)	2 (20,0)
mittlere Schwerhörigkeit, n (%)	5 (33,3)	3 (30,0)
mittelschwere Schwerhörigkeit, n (%)	7 (46,7)	5 (50,0)
Hörleistung (dBHL der Luftleitung des linken Ohrs)		
Mittelwert (SD)	64,81 (16,13)	60,02 (18,52)
Median	63,80	61,90
min; max	41,30; 105,0	32,50; 97,50
leichte Schwerhörigkeit, n (%)	-	2 (20,0)
mittlere Schwerhörigkeit, n (%)	4 (26,7)	1 (10,0)
mittelschwere Schwerhörigkeit, n (%)	8 (53,3)	5 (50,0)
schwere Schwerhörigkeit, n (%)	2 (13,3)	1 (10,0)
erhebliche Schwerhörigkeit, n (%)	1 (6,7)	1 (10,0)
Hörleistung (dBHL der Luftleitung des rechten Ohrs)		
Mittelwert (SD)	65,33 (16,41)	60,78 (16,59)
Median	63,80	62,55
min; max	33,80; 93,80	37,50; 93,80
leichte Schwerhörigkeit, n (%)	1 (6,7)	1 (10,0)
mittlere Schwerhörigkeit, n (%)	3 (20,0)	3 (30,0)
mittelschwere Schwerhörigkeit, n (%)	5 (33,3)	3 (30,0)
schwere Schwerhörigkeit, n (%)	5 (33,3)	2 (20,0)
erhebliche Schwerhörigkeit, n (%)	1 (6,7)	1 (10,0)
CHAQ-Beeinträchtigungsindex (Wertebereich 0–3)[2)]		
Mittelwert (SD)	1,37 (0,82)	1,59 (0,64)
Median	1,5	1,63
min; max	0,00; 2,63	0,38; 2,75

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)	Placebo (N=10)
CHAQ-VAS „Schmerz“[3] (Wertebereich 0–3)[2)]		
n	14	9
Mittelwert (SD)	0,84 (0,86)	0,40 (0,56)
Median	0,6	0,42
min; max	0,00; 2,52	0,00; 1,59
CHAQ-VAS „Allgemeines Wohlbefinden“[3, 4] (Wertebereich 0–3)[2]		
n	14	10
Mittelwert (SD)	1,00 (0,83)	1,02 (0,80)
Median	0,93	1,2
min; max	0,00; 2,55	0,06; 2,16
VAS des EQ-5D-5L: Gesundheitszustand[5] (Wertebereich 0–100)		
n	14	10
Mittelwert (SD)	66,07 (20,68)	64,00 (12,87)
Median	75,0	65,0
min; max	35,00; 100,00	45,00; 85,00
Bisherige Medikamente zu Studienbeginn n (%)[6]		
ja	15 (100,0)	10 (100,0)
Anästhetika	15 (100,0)	10 (100,0)
Analgetika	2 (13,3)	-
Husten- und Erkältungspräparate	2 (13,3)	1 (10,0)
Systemische Antibiotika	1 (6,7)	1 (10,0)

1) Das Ergebnis setzt die gemessenen kognitiven Eigenschaften in Relation zu standardmäßigen kognitiven Eigenschaften in einem Altersjahr.
2) Geringe Werte sowohl beim CHAQ-Beeinträchtigungsindex als auch der beiden VAS-Skalen weisen einen guten Gesundheitszustand aus.
3) Beide sind jeweils zweipolige VAS-Skalen mit Wertebereich 0–100, entspricht 0 bis 10 cm. Die Werte der VAS wurden vom Original auf 0–3 transformiert.
4) „Bitte bewerten Sie, wie es ihrem Kind geht, wenn Sie alle Beeinträchtigungen und Probleme durch die Erkrankung berücksichtigen, indem Sie eine Markierung unten auf der gestrichelten Linie setzen.“
5) Ist eine 20 cm lange senkrechte Linie, auf welcher der Gesundheitszustand abzutragen ist, aufgespannt durch die Pole bester denkbarer Gesundheitszustand (100) und schlechtester denkbarer Gesundheitszustand (0).
6) Nur angegeben, wenn von mehr als einem Patienten eingenommen.

Abkürzungen: 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; dBHL: Dezibel-Hörverlust EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire; Leiter R: Leiter Internationale Leistungsskala – überarbeitet; n: Anzahl der betroffenen Patienten (nur angegeben, wenn abweichend von Gesamtanzahl N); SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala.

Die gesamte Population der Studie rhLAMAN-05 ist Teil der Population der Studie **rhLAMAN-10**. Weitere 9 Patienten aus anderen Studien des pU ergänzen diese Population. Viele Eigenschaften der Populationen der Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 sind vergleichbar (siehe Tabelle 8). Folgende Unterschiede sind zu beobachten: In der Studie **rhLAMAN-10** lag das mittlere Alter bei 17,1 Jahren (SD: 7,8) mit einer Spannbreite von 6 bis 35 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten war männlich (n=20; 60,6 %). Das mittlere Körpergewicht betrug 58,8 kg (SD: 18,6). Bei Endpunkten zur Einschätzung der körperlichen Leitungsfähigkeit sind bei Einschluss in die Studie geringere Minimalwerte dokumentiert: 16,67 Stufen pro Minute für den 3MSCT und 180 Meter für den 6MWT. Diese Beobachtung trifft auch für die Minimalwerte zur Überprüfung des Hörvermögens zu: 23,3 dBHL für die Knochenleitung des besseren Ohrs, 25,8 dBHL für die Luftleitung des linken Ohrs und 21,6 dHBL für die Luftleitung des rechten Ohrs. Vor Beginn der Studie wurden am häufigsten (von über 10 % der Studienpopulation) Anästhetika (n=24; 72,7 %), Muskelrelaxanzien (n=9; 27,3 %) und Analgetika (n=6; 18,2 %) angewendet. Ergebnisse zur Gesamtbewertung der

körperlichen Untersuchung und zu den Vitalzeichen wurden für den Beginn der Studie rhLAMAN-10 nicht in vergleichbarer Form dokumentiert.

2.6.2 Mortalität

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

2.6.3 Morbidität

Zur Endpunktkategorie Morbidität wurden in den Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 Serum-Oligosaccharid-Spiegel, 3MSCT, 6MWT, grob- und feinmotorische Fähigkeiten (BOT-2), Hörleistung (Reintonaudiometrie) und gesundheitliche Beeinträchtigungen (CHAQ und VAS des EQ-5D-5L) dargestellt.

Die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 werden in den Tabellen 10 bis 16 abgebildet. Relevante Informationen zu den Ergebnissen der Studie rhLAMAN-10 finden sich als Freitext unter der jeweiligen Tabelle.

Primäre Studienendpunkte

Serum-Oligosaccharid-Spiegel

Tabelle 10: Zusammenfassung der Serum-Oligosaccharid-Konzentration (µmol/l) der Studie rhLAMAN-05

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)			Placebo (N=10)		
	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung
Ausgangswert Mittelwert (SD)	6,8 (1,2)			6,6 (1,9)		
Woche 26 Mittelwert (SD)	2,4 (1,0)	-4,3 (1,4)	-63,6 (14,5)	6,2 (1,8)	-0,4 (2,2)	-1,6 (32,2)
Woche 52 Mittelwert (SD)	1,6 (0,8)	-5,1 (1,2)	-75,8 (11,2)	5,1 (1,4)	-1,6 (1,7)	-20,3 (24,0)
Änderung von Ausgangswert zu Woche 52[1)] [95%-KI]		-5,11 [-5,66;-4,56]	-77,60 [-81,58;-72,76]		-1,61 [-2,28;-0,94]	-24,14 [-40,31;-3,59]
Unterschied der absoluten Änderung[1)] [95%-KI) p-Wert						-3,50 [-4,37;-2,62] <0,001
Unterschied der relativen Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert						-70,47 [-78,35;-59,72] <0,001

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

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der betroffenen Patienten (nur angegeben, wenn abweichend von Gesamtanzahl N), SD: Standardabweichung.

Bei Einschluss in die Studie **rhLAMAN-10** liegt der mittlere Serum-Oligosaccharid-Spiegel für die 33 Patienten bei 6,9 µmol/l (SD: 2,3). Bis zur letzten verfügbaren Beobachtung ist die mittlere absolute Veränderung -4,59 µmol/l (SD: 3,23), statistisch signifikant (p<0,001 für paarweisen t-Test). Dabei ist zu berücksichtigen, dass es keine Angaben zur mittleren Dauer der Nachbeobachtungszeit bis zur letzten verfügbaren Beobachtung gibt und die Anzahl der Studienteilnehmer nach 18 von 48 Monaten Beobachtungszeit bereits um zwei Drittel reduziert war. Nach zwölf Monaten lag der Mittelwert bei 1,61 µmol/l (SD: 1,12). Das entspricht einer absoluten Veränderung um -5,41 µmol/l (SD: 2,87; p<0,001 für paarweisen t-Test).

3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT)

Tabelle 11: Zusammenfassung des 3MSCT (Stufen) der Studie rhLAMAN-05

rhLAMAN-05	**Velmanase alfa (N=15)**			**Placebo (N=10)**		
	Ist-Wert	**absolute Änderung**	**relative Änderung**	**Ist-Wert**	**absolute Änderung**	**relative Änderung**
Ausgangswert Mittelwert (SD)	52,9 (11,2)			55,5 (16,0)		
Woche 26 Mittelwert (SD)	52,9 (13,8)	-0,0 (5,3)	-0,5 (9,7)	53,8 (17,2)	-1,7 (5,3)	-2,9 (12,9)
Woche 52 Mittelwert (SD)	53,5 (15,7)	0,6 (8,6)	0,5 (16,1)	53,1 (15,6)	-2,4 (5,5)	-3,6 (13,1)
Änderung von Ausgangswert zu Woche 52[1)] [95%-KI]		0,46 [-3,58;4,50]	-1,07 [-9,05;7,61]		-2,16 [-7,12;2,80]	-3,97 [-13,38;6,47]
Unterschied der absoluten Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert						2,62 [-3,81;9,05] 0,406
Unterschied der relativen Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert						3,01 [-9,86;17,72] 0,648

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

Abkürzungen: 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der betroffenen Patienten (nur angegeben, wenn abweichend von Gesamtanzahl N), SD: Standardabweichung.

Die mittlere Anzahl an Treppenstufen (3MSCT), die bei Einschluss in die Studie **rhLAMAN-10** von den 33 Patienten erreicht wird ist 53,60 Stufen (SD: 12,53). Bis zur letzten verfügbaren Beobachtung ist die absolute mittlere Veränderung 6,38 Stufen (SD:10,54; p=0,001 für paarweisen t-Test). Dabei ist zu berücksichtigen, dass es keine Angaben zur mittleren Dauer der Nachbeobachtungszeit bis zur letzten verfügbaren Beobachtung gibt und die Anzahl der Studienteilnehmer nach 18 von 48 Monaten Beobachtungszeit bereits um zwei Drittel reduziert war. Nach zwölf Monaten lag der Mittelwert bei 58,48 Stufen (SD: 14,85). Das entspricht einer absoluten Veränderung um 4,25 Stufen (SD: 8,57; p=0,01 für paarweisen t-Test).

Sekundäre Studienendpunkte

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Tabelle 12: Zusammenfassung des 6MWT (Meter) der Studie rhLAMAN-05

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)			Placebo (N=10)		
	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung
Ausgangswert Mittelwert (SD) Median min; max	459,6 (72,26) 434,0 335,0; 627,0			465,7 (140,5) 482,5 219,0; 696,0		
Woche 26 Mittelwert (SD) Median min; max	464,3 (82,68) 441,0 332,0; 620,0	4,67 (42,80) 11,00 -90,0; 66,00	1,08 (9,65) 2,39 -21,3; 15,21	466,4 (126,2) 466,0 240,0; 690,0	0,70 (37,56) 3,50 -55,0; 56,00	1,65 (9,16) 0,77 -11,3; 16,72
Woche 52 Mittelwert (SD) Median min; max	464,0 (82,51) 437,0 375,0; 690,0	4,40 (46,12) 9,00 -66,0; 104,0	1,17 (9,78) 2,13 -11,1; 21,19	461,1 (138,7) 475,0 183,0; 690,0	-4,60 (40,79) 1,50 -72,0; 57,00	-0,82 (10,80) 0,40 -16,4; 17,87
Änderung von Ausgangswert zu Woche 52[1)] [95%-KI]		3,74 [-20,32;27,80]	0,64 [-4,74;6,32]		-3,61 [-33,10;25,87]	-1,20 [-7,63;5,68]
Unterschied der absoluten Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert	7,35 [-30,76 bis 45,46] 0,692					
Unterschied der relativen Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert	1,86 [-6,63 bis 11,12] 0,664					

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

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der betroffenen Patienten (nur angegeben, wenn abweichend von Gesamtanzahl N), SD: Standardabweichung.

Bei Einschluss in die Studie rhLAMAN-10 liegt die mittlere Gehstrecke für die 33 Patienten bei 466,6 m (SD: 90,1). Bis zur letzten verfügbaren Beobachtung beträgt die mittlere absolute Veränderung 22,4 m (SD: 63,2), statistisch nicht signifikant (p=0,050 für paarweisen t-Test). Dabei ist zu berücksichtigen, dass es keine Angaben zur mittleren Dauer der Nachbeobachtungszeit bis zur letzten verfügbaren Beobachtung gibt und die Anzahl der Studienteilnehmer nach 18 von 48 Monaten Beobachtungszeit bereits um zwei Drittel reduziert war. Nach zwölf Monaten lag der Mittelwert bei 492,4 m (SD: 83,7). Das entspricht einer absoluten Veränderung um 21,9 m (SD: 65,2; p=0,071 für paarweisen t-Test).

Subgruppenanalysen

Aus der durchgeführten Subgruppenanalyse nach Altersklasse für den relevanten Endpunkt Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6MWT ergeben sich keine von den Hauptanalysen abweichenden Schlussforderungen.

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

Mit dem BOT-2 werden fein- und grobmotorische Fähigkeiten erfasst.

Tabelle 13: Zusammenfassung des BOT-2 (Punkte) der Studie rhLAMAN-05

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)			Placebo (N=10)		
	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung
Feinmotorische Steuerung (Wertebereich 0–81 Punkte)						
Ausgangswert Mittelwert (SD) Median min; max	48,87 (22,65) 56,00 4,00; 76,00			53,10 (22,92) 59,5 7,00; 77,00		
Woche 26 Mittelwert (SD) Median min; max	48,80 (19,49) 56,00 2,00; 73,00	-0,07 (6,51) 0,00 -10,00; 15,00	6,93 (43,25) 0,00 -50,00; 150,00	52,20 (21,00) 51,00 15,00; 76,00	-0,90 (5,78) -0,50 -10,00; 8,00	9,06 (38,45) -0,65 -16,4; 114,3
Woche 52 Mittelwert (SD) Median min; max	51,60 (19,37) 57,00 9,00; 76,00	2,73 (6,39) 5,00 -8,00; 11,00	20,52 (38,78) 10,00 -14,8; 125,0	*n=9* 55,44 (22,84) 63,00 12,00; 77,00	*n=9* 1,33 (5,59) 1,00 -8,00; 10,00	*n=9* 10,36 (26,61) 1,37 -13,5; 71,43
Änderung von Ausgangswert zu Woche 52[1)] [95%-KI]		2,49 [-0,51;5,49]	14,15 [6,45;22,40]		0,18 [-4,02;4,38]	5,51 [-3,98;15,95]
Unterschied der absoluten Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert						2,31 [-2,86;7,48] 0,381
Unterschied der relativen Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert						8,18 [-3,79;21,65] 0,189
Handkoordination (Wertebereich 0–84 Punkte)						
Ausgangswert Mittelwert (SD) Median min; max	24,93 (14,24) 20,00 7,00; 47,00			28,10 (16,36) 27,50 4,00; 53,00		
Woche 26 Mittelwert (SD) Median min; max	26,40 (13,37) 29,00 4,00; 41,00	1,47 (7,69) 0,00 -7,00; 22,00	13,67 (57,33) 0,00 -46,7; 183,3	28,00 (15,67) 29,00 5,00; 50,00	-0,10 (3,38) 0,00 -4,00; 7,00	6,84 (35,88) 0,00 -28,6; 100,0

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)			Placebo (N=10)		
	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung
Woche 52 Mittelwert (SD) Median min; max	27,73 (12,63) 27,00 9,00; 48,00	2,80 (6,46) 2,00 -10,00; 20,00	25,28 (46,03) 10,53 -27,0; 166,7	*n=9* 31,56 (16,65) 32,00 4,00; 49,00	*n=9* 2,11 (4,34) 1,00 -4,00; 9,00	*n=9* 11,93 (22,02) 2,27 -9,09; 57,14
Änderung von Ausgangswert zu Woche 52[1)] [95%-KI]		2,60 [-0,31;5,51]	18,66 [4,85;34,29]		3,25 [-0,41;6,90]	13,66 [-3,08;33,29]
Unterschied der absoluten Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert						-0,65 [-5,33;4,04] 0,787
Unterschied der relativen Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert						4,40 [-14,66;27,72] 0,675
Körperkoordination (Wertebereich 0–61 Punkte)						
Ausgangswert Mittelwert (SD) Median min; max	13,93 (7,85) 12,00 4,00; 29,00			17,20 (10,27) 17,50 1,00; 32,00		
Woche 26 Mittelwert (SD) Median min; max	13,67 (7,85) 12,00 1,00; 31,00	-0,27 (4,93) -1,00 -11,00; 8,00	0,06 (40,65) -7,69 -75,0; 85,71	18,00 (10,33) 17,00 2,00; 32,00	0,80 (4,32) -0,50 -3,00; 10,00	18,23 (45,38) -2,78 -37,5; 100,0
Woche 52 Mittelwert (SD) Median min; max	14,87 (8,28) 14,00 3,00; 31,00	0,93 (5,18) 1,00 -9,00; 11,00	15,67 (54,29) 6,90 -39,1; 157,1	*n=9* 15,44 (10,04) 14,00 2,00; 29,00	*n=9* -3,00 (5,24) -3,00 -12,00; 5,00	*n=9* -5,75 (46,50) -15,6 -52,9; 100,0
Änderung von Ausgangswert zu Woche 52[1)] [95%-KI]		0,71 [-2,05;3,46]	5,78 [-14,38;30,68]		-1,88 [-5,54;1,77]	-6,39 [-28,59;22,71]
Unterschied der absoluten Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert						2,59 [-2,04;7,22] 0,272
Unterschied der relativen Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert						13,00 [-19,84;59,30] 0,485

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)			Placebo (N=10)		
	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung
Schnelligkeit & Geschicklichkeit (kein Wertebereich angegeben)						
Ausgangswert Mittelwert (SD) Median min; max	 7,20 (4,46) 6,00 1,00; 18,00			 10,80 (8,34) 11,50 1,00; 21,00		
Woche 26 Mittelwert (SD) Median min; max	 6,27 (4,15) 6,00 1,00; 17,00	 -0,93 (2,22) 0,00 -5,00; 2,00	 -7,34 (31,66) 0,00 -66,7; 50,00	 10,50 (8,87) 10,50 1,00; 26,00	 -0,30 (2,67) -1,00 -4,00; 6,00	 -5,50 (29,44) -8,75 -50,0; 50,00
Woche 52 Mittelwert (SD) Median min; max	 7,13 (4,27) 6,00 1,00; 17,00	 -0,07 (3,03) 0,00 -5,00; 7,00	 11,04 (50,37) 0,00 -45,5; 100,0	n=9 11,00 (7,71) 14,00 1,00; 21,00	n=9 -0,78 (1,48) -1,00 -3,00; 2,00	n=9 10,05 (73,26) -6,25 -50,0; 200,0
Änderung von Ausgangswert zu Woche 52[1)] [95%-KI]		 -0,27 [-1,58;1,03]	 0,80 [-19,76;26,63]		 -0,27 [-1,93;1,39]	 5,76 [-22,63;44,55]
Unterschied der absoluten Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert						 -0,00 [-2,17;2,16] 0,998
Unterschied der relativen Änderung[1)] [95%-KI] p-Wert						 -4,69 [-35,32;40,46] 0,808

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

Anmerkung: Fehlende Werte sind mit der Methode multipler Imputation ersetzt.

Abkürzungen: BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der betroffenen Patienten (nur angegeben, wenn abweichend von Gesamtanzahl N), SD: Standardabweichung.

Bei Einschluss in die Studie **rhLAMAN-10** liegt die mittlere Skalenpunktzahl für die 33 Patienten

- für feinmotorische Steuerung bei 49,8 (SD: 21,8),
- für Handkoordination bei 29,2 (SD: 15,8),
- für Körperkoordination bei 17,8 (SD: 11,1) und
- für den Untertest Schnelligkeit & Geschicklichkeit bei 10,2 Punkten (SD: 6,8).

Bis zur letzten verfügbaren Beobachtung beträgt die mittlere absolute Veränderung für feinmotorische Steuerung 2,9 Punkte (SD: 9,3), für Handkoordination 2,6 Punkte (SD: 9,2), für Körperkoordination 0,8 Punkte (SD: 8,0) und für den Untertest Schnelligkeit & Geschicklichkeit -1,2 Punkte (SD: 4,2), alle statistisch nicht signifikant. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es keine Angaben zur mittleren Dauer der Nachbeobachtungszeit bis zur letzten verfügbaren Beobachtung gibt und die Anzahl der Studienteilnehmer nach 18 von 48 Monaten Beobachtungszeit bereits um zwei Drittel reduziert war.

Nach zwölf Monaten lag der Mittelwert

- für feinmotorische Steuerung bei 53,3 (SD: 18,3),
- für Handkoordination bei 33,6 (SD: 15,1),
- für Körperkoordination bei 20,7 (SD: 12,1) und
- für den Untertest Schnelligkeit & Geschicklichkeit bei 11,5 Punkten (SD: 7,5).

Das entspricht absoluten Veränderungen von 1,7 Punkten (SD: 7,1) für feinmotorische Steuerung (nicht signifikant), von 3,1 Punkten (SD: 7,1) für Handkoordination (p=0,022 für paarweisen t-Test), von 2,0 Punkten (SD: 5,9) für Körperkoordination (nicht signifikant) und von 0,7 Punkten (SD: 3,2) für den Untertest Schnelligkeit & Geschicklichkeit (nicht signifikant).

Subgruppenanalysen

Aus der durchgeführten Subgruppenanalyse nach Altersklasse für den relevanten Endpunkt Veränderung der grob- und feinmotorischen Fähigkeit mittels BOT-2 ergeben sich keine von den Hauptanalysen abweichenden Schlussforderungen.

Hörleistung mittels Reintonaudiometrie

Tabelle 14: Zusammenfassung der Reintonaudiometrie der Studie rhLAMAN-05

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)			Placebo (N=10)		
	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung
Knochenleitung des besseren Ohrs						
Ausgangswert Mittelwert (SD)	*n=14* 54,45 (11,35)			51,77 (11,01)		
Woche 26 Mittelwert (SD)	*n=14* 57,66 (10,09)	*n=14* 3,21 (3,49)	*n=14* 7,09 (9,19)	51,06 (13,77)	-0,71 (5,46)	-2,30 (11,52)
Woche 52 Mittelwert (SD)	56,35 (8,94)	*n=14* 2,36 (5,21)	*n=14* 6,22 (13,71)	51,90 (14,25)	0,13 (5,89)	-0,68 (10,83)
Änderung von Ausgangswert zu Woche 52[1] [95%-KI]		2,70 [-0,22;5,62]	6,31 [0,16;12,83]		-0,17 [-3,64;3,31]	-1,94 [-8,62;5,24]
Unterschied der absoluten Änderung[1] [95%-KI] p-Wert						2,87 [-1,68;7,42] 0,217
Unterschied der relativen Änderung[1] [95%-KI] p-Wert						8,40 [-1,17;18,90] 0,087
Luftleitung des linken Ohrs						
Ausgangswert Mittelwert (SD)	64,81 (16,13)			60,02 (18,52)		
Woche 26 Mittelwert (SD)	65,41 (13,90)	0,59 (7,08)	2,43 (11,82)	58,93 (20,69)	-1,09 (10,74)	-1,33 (18,39)

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)			Placebo (N=10)		
	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung	Ist-Wert	absolute Änderung	relative Änderung
Woche 52 Mittelwert (SD)	65,77 (13,22)	0,95 (8,03)	3,29 (14,26)	60,78 (16,44)	0,76 (7,83)	2,95 (16,51)
Änderung von Ausgangswert zu Woche 52[1] [95%-KI]		1,45 [-2,35;5,26]	3,44 [-3,70;11,10]		0,01 [-4,66;4,68]	0,34 [-8,10;9,56]
Unterschied der absoluten Änderung[1] [95%-KI] p-Wert						1,44 [-4,62;7,50] 0,626
Unterschied der relativen Änderung[1] [95%-KI] p-Wert						3,09 [-8,05;15,57] 0,586
Luftleitung des rechten Ohrs						
Ausgangswert Mittelwert (SD)	65,33 (16,41)			60,78 (16,59)		
Woche 26 Mittelwert (SD)	66,41 (15,13)	1,08 (9,05)	3,68 (15,73)	59,34 (21,00)	-1,44 (10,61)	-2,81 (17,47)
Woche 52 Mittelwert (SD)	67,27 (17,17)	1,94 (11,34)	4,85 (17,38)	58,89 (18,28)	-1,89 (8,99)	-2,78 (14,58)
Änderung von Ausgangswert zu Woche 52[1] [95%-KI]		2,24 [-3,54;8,02]	4,42 [-4,47;14,12]		-2,34 [-9,44;4,76]	-5,20 [-15,01;5,74]
Unterschied der absoluten Änderung[1] [95%-KI] p-Wert						4,58 [-4,64;13,81] 0,313
Unterschied der relativen Änderung[1] [95%-KI] p-Wert						10,15 [-4,42;26,93] 0,171

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

Anmerkung: Fehlende Werte sind mit der Methode multipler Imputation ersetzt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der betroffenen Patienten (nur angegeben, wenn abweichend von Gesamtanzahl N), SD: Standardabweichung.

Bei Einschluss in die Studie **rhLAMAN-10** liegt das mittlere Hörvermögen für 33 Patienten

- für die Knochenleitung des besseren Ohrs bei 52,57 (SD: 12,36) dBHL,
- für die Luftleitung des linken Ohrs bei 62,34 (SD: 16,51) dBHL und
- für die Luftleitung des rechten Ohrs bei 61,85 (SD: 17,90) dBHL.

Bis zur letzten verfügbaren Beobachtung beträgt die mittlere absolute Veränderung für die Knochenleitung des besseren Ohrs -0,49 (SD: 6,58), für die Luftleitung des linken Ohrs -2,83 (SD: 7,14) und für die Luftleitung des rechten Ohrs -1,41 (SD: 10,31) dBHL. Die Veränderung zum Ausgangswert ist bei der Luftleitung des linken Ohrs statistisch signifikant (p=0,030 für paarweisen t-Test). Dabei ist zu berücksichtigen, dass es keine Angaben zur mittleren Dauer der Nachbeobachtungszeit bis zur letzten verfügbaren Beobachtung gibt und die Anzahl der Studienteilnehmer nach 18 von 48 Monaten Beobachtungszeit bereits um zwei Drittel reduziert war. Nach zwölf Monaten lag der Mittelwert

- für die Knochenleitung des besseren Ohrs bei 53,35 (SD: 11,41),
- für die Luftleitung des linken Ohrs bei 61,30 (SD: 15,65) und
- für die Luftleitung des rechten Ohrs bei 62,08 (SD: 17,40) dBHL.

Das entspricht absoluten Veränderungen von 1,47 (SD: 6,00) für die Knochenleitung des besseren Ohrs (nicht signifikant), von -0,10 (SD: 7,48) für die Luftleitung des linken Ohrs (nicht signifikant) und von 0,88 (SD: 9,63) für die Luftleitung des rechten Ohrs (nicht signifikant).

Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Tabelle 15: Zusammenfassung der Beeinträchtigungen im Alltag der Studie rhLAMAN-05

rhLAMAN-05	**Velmanase alfa (N=15)**		**Placebo (N=10)**	
	Ist-Wert	**absolute Änderung**	**Ist-Wert**	**absolute Änderung**
CHAQ-Beeinträchtigungsindex (Wertebereich 0–3)[1)]				
Ausgangswert Mittelwert (SD)	1,37 (0,82)		1,59 (0,64)	
Woche 26 Mittelwert (SD)	1,31 (0,72)	-0,06 (0,38)	1,75 (0,53)	0,16 (0,41)
Woche 52 Mittelwert (SD)	1,36 (0,76)	-0,01 (0,32)	1,76 (0,50)	0,18 (0,36)
CHAQ-VAS „Schmerz“ (Wertebereich 0–3)[1,2)]				
Ausgangswert Mittelwert (SD)	*n=14* 0,84 (0,86)		*n=9* 0,40 (0,56)	
Woche 26 Mittelwert (SD)	1,00 (0,91)	*n=14* 0,20 (0,79)	0,63 (0,76)	*n=9* 0,30 (0,80)
Woche 52 Mittelwert (SD)	0,97 (1,02)	*n=14* 0,19 (0,69)	0,50 (0,62)	*n=9* 0,15 (0,71)

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)		Placebo (N=10)	
	Ist-Wert	absolute Änderung	Ist-Wert	absolute Änderung
CHAQ-VAS „Allgemeines Wohlbefinden“[3] (Wertebereich 0–3)[1,2]				
Ausgangswert Mittelwert (SD)	*n=14* 1,00 (0,83)		1,02 (0,80)	
Woche 26 Mittelwert (SD)	0,99 (0,80)	*n=14* 0,03 (0,63)	1,43 (0,67)	0,41 (0,81)
Woche 52 Mittelwert (SD)	1,46 (0,62)	*n=14* 0,51 (0,93)	1,46 (0,61)	0,44 (0,62)

[1] Geringe Werte sowohl beim CHAQ-Beeinträchtigungsindex als auch der beiden VAS-Skalen weisen einen guten Gesundheitszustand aus.
[2] Beide sind jeweils zweipolige VAS-Skalen mit Wertebereich 0–100, entspricht 0 bis 10 cm. Die Werte der VAS wurden vom Original auf 0–3 transformiert.
[3] „Bitte bewerten Sie, wie es ihrem Kind geht, wenn Sie alle Beeinträchtigungen und Probleme durch die Erkrankung berücksichtigen, indem Sie eine Markierung unten auf der gestrichelten Linie setzen.“

Abkürzungen: CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; n: Anzahl der betroffenen Patienten (nur angegeben, wenn abweichend von Gesamtanzahl N), SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala.

Bei Einschluss in die Studie **rhLAMAN-10** liegt der mittlere Punktwert der 33 Patienten

- für den CHAQ-Beeinträchtigungsindex bei 1,36 (SD: 0,77),
- für die CHAQ-VAS „Schmerz“ bei 0,618 (SD: 0,731) und
- für die CHAQ-VAS „Allgemeines Wohlbefinden“ bei 1,049 (SD: 0,77).

Bis zur letzten verfügbaren Beobachtung beträgt die mittlere absolute Veränderung für den CHAQ-Beeinträchtigungsindex -0,13 (SD: 0,44), für die CHAQ-VAS „Schmerz“ -0,173 (SD: 0,647) und für die CHAQ-VAS „Allgemeines Wohlbefinden“ -0,068 (SD: 0,621) Punkte, alle statistisch nicht signifikant. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es keine Angaben zur mittleren Dauer der Nachbeobachtungszeit bis zur letzten verfügbaren Beobachtung gibt und die Anzahl der Studienteilnehmer nach 18 von 48 Monaten Beobachtungszeit bereits um zwei Drittel reduziert war. Nach zwölf Monaten lag der Mittelwert

- für den CHAQ-Beeinträchtigungsindex bei 1,20 (SD: 0,70),
- für die CHAQ-VAS „Schmerz“ bei 0,761 (SD: 0,931) und
- für die CHAQ-VAS „Allgemeines Wohlbefinden“ bei 1,101 (SD: 0,742) Punkten.

Das entspricht absoluten Veränderungen von -0,10 (SD: 0,36) für den CHAQ-Beeinträchtigungsindex, von 0,148 (SD: 0,723) für die CHAQ-VAS „Schmerz“ und von 0,092 (SD: 0,842) Punkten für die CHAQ-VAS „Allgemeines Wohlbefinden“ (alle statistisch nicht signifikant).

European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire (EQ-5D-5L)

Tabelle 16: Zusammenfassung des Gesundheitszustands der Studie rhLAMAN-05

rhLAMAN-05	Velmanase alfa (N=15)		Placebo (N=10)	
	Ist-Wert	absolute Änderung	Ist-Wert	absolute Änderung
VAS des EQ-5D-5L: Generelle Beurteilung des Gesundheitszustands[1)] (Wertebereich 0–100)				
Ausgangswert Mittelwert (SD)	*n=14* 66,07 (20,68)		64,00 (12,87)	
Woche 26 Mittelwert (SD)	71,67 (16,30)	*n=14* 5,71 (16,94)	67,00 (13,98)	3,00 (15,85)
Woche 52 Mittelwert (SD)	68,20 (17,34)	*n=14* 2,00 (17,95)	67,70 (16,62)	3,70 (15,71)

[1)] Eine 20 cm lange senkrechte Linie, auf welcher der Gesundheitszustand abzutragen ist, aufgespannt durch die Pole bester denkbarer Gesundheitszustand (100) und schlechtester denkbarer Gesundheitszustand (0)

Abkürzungen: EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire; n: Anzahl der betroffenen Patienten (nur angegeben, wenn abweichend von Gesamtanzahl N), SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala.

Bei Einschluss in die Studie **rhLAMAN-10** liegt der mittlere Punktwert für die EQ-5D-L-VAS von 23 der 33 Patienten bei 67,9 (SD: 18,2) Punkten. Bis zur letzten verfügbaren Beobachtung beträgt die mittlere absolute Veränderung für die EQ-5D-L-VAS 3,3 (SD: 18,1) Punkte (nicht signifikant). Dabei ist zu berücksichtigen, dass es keine Angaben zur mittleren Dauer der Nachbeobachtungszeit bis zur letzten verfügbaren Beobachtung gibt und die Anzahl der Studienteilnehmer nach 18 von 48 Monaten Beobachtungszeit bereits um zwei Drittel reduziert war. Nach zwölf Monaten lag der Mittelwert für die EQ-5D-L-VAS bei 69,0 (SD: 16,6) Punkten. Das entspricht einer absoluten Veränderung von 1,6 (SD 17,2) Punkten; diese ist statistisch nicht signifikant.

2.6.4 Lebensqualität

Zur Endpunktkategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

2.6.5 Sicherheit

Alle Patienten der Studie rhLAMAN-05 erhielten im Verlauf entweder die Therapie mit Velmanase alfa oder Placebo. Insgesamt erhielten sie zwischen 48 und 55 Infusionen (wöchentlich über 12 Monate) mit einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht.

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase der Studie rhLAMAN-05

Patienten mit mindestens einem …	Velmanase alfa (N=15)			Placebo (N=10)			Relatives Risiko [95%-KI][1)]	p-Wert[2)]
	n	%	E	n	%	E		
UE	15	100	157	9	90	113	1,11 [0,61;2,01]	-
Schwere UE[3)]	1	6,7	1	0	0	0	nicht schätzbar	>0,99
SUE	5	33,3	5	0	0	0	nicht schätzbar	0,11
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	0	0	0	0	nicht schätzbar	-
UE, das zum Tod führte	0	0	0	0	0	0	nicht schätzbar	-

1) Analysen zum Gruppenvergleich waren im Protokoll der Studie rhLAMAN-05 nicht geplant. Die Daten stammen aus Modul 4 des Herstellerdossiers.
2) Fisher's Exact Test, p-Wert für die zweiseitige Testung der Effekte der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE.
3) UE ist als schwer definiert, wenn die Symptome starke Beschwerden bereiten, die zum Abbruch einer Therapie führen können aber auch behandelbar sind.

Abkürzungen: E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

In der Studie **rhLAMAN-10** lag die mittlere Anzahl an Infusionen bei insgesamt 84,8 (SD: 63,1), wobei für die Teilnehmer aus der Studie rhLAMAN-02 eine höhere Anzahl berichtete wurde. Da die Infusionen im Rahmen des Nachsorgeprogrammes nicht dokumentiert wurden, muss auch insgesamt von einer höheren Anzahl ausgegangen werden. Zu Beginn der Behandlung mit Velmanase alfa variierten die Dosierungen zwischen 6,25 bis 100 Einheiten/kg (Studie rhLAMAN-02), 25 und 50 Einheiten/kg (Studie rhLAMAN-03). Ergebnisse dieser Studien zeigten keine Unterschiede in der Wirkung zwischen 25 und 50 Einheiten/kg. Daher wurden 25 Einheiten/kg als minimale und effektive Dosis gewählt; dies entspricht 0,8 mg/kg. Um die Dosierung zu erleichtern und weil die höhere Dosis nicht mit Sicherheitsproblemen verbunden war, wurde die Dosierung auf 1 mg/kg aufgerundet. In den Studien rhLAMAN-04 und -05 wird die Dosierung von 1 mg/kg angewendet. Es begannen vier Patienten die Therapie mit 25 Einheiten, fünf Patienten die Therapie mit 50 Einheiten und neun Patienten mit Placebo (12, 15 und 27 %). Zum Zeitpunkt der Auswertungen der Studien rhLAMAN-07, -09 und -10 hatten alle Patienten die Dosierung von 1 mg/kg seit mindestens einem Jahr erhalten.

Insgesamt wurden in der Studie **rhLAMAN-10** 546 unerwünschte Ereignisse (UE) bei 29 Patienten (87,9 %) berichtet. 3 Patienten (9,1 %) haben schwere UE durchgemacht. Ein gutes Drittel (36,45 %) erlebte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (n=12). Es gab weder Abbrüche der Studienmedikation noch Todesfälle wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 18: UE mit Inzidenz berichtet von mindestens 2 Patienten (in beiden Gruppen zusammen) der Studie rhLAMAN-05

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	**Velmanase alfa (N=15)**			**Placebo (N=10)**		
	n	**%**	**E**	**n**	**%**	**E**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**13**	**86,7**	**48**	**7**	**70,0**	**23**
Nasopharyngitis	10	66,7	30	7	70,0	16
Harnwegsinfekt	1	6,7	1	1	10,0	3
Ohrinfektionen	2	13,3	2	1	10,0	1
akute Mandelentzündung	2	13,3	2	0		
Grippe	2	13,3	2	0		
Gastroenteritis	2	13,3	2	0		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**9**	**60,0**	**18**	**8**	**80,0**	**24**
Erbrechen	3	20,0	5	4	40,0	6
Diarrhö	2	13,3	2	3	30,0	3
Zahnschmerzen	2	13,3	3	0		
Obstipation	1	6,7	1	1	10,0	1
Karies	1	6,7	1	1	10,0	1
Übelkeit	1	6,7	1	1	10,0	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**6**	**40,0**	**20**	**7**	**70,0**	**18**
Pyrexie	6	40,0	11	5	50,0	11
Ödem peripher	1	6,7	1	1	10,0	4
Fatigue	1	6,7	1	1	10,0	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**7**	**46,7**	**11**	**5**	**50,0**	**16**
Arthralgie	3	20,0	4	1	10,0	6
Schmerz in der Extremität	1	6,7	1	1	10,0	4
Rückenschmerzen	2	13,3	2	1	10,0	1
Erkrankungen des Nervensystems	**6**	**40,0**	**11**	**5**	**50,0**	**12**
Kopfschmerzen	5	33,3	7	3	30,0	9
Schwindel	1	6,7	1	2	20,0	2
Synkope	2	13,3	2	0		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**3**	**20,0**	**9**	**3**	**30,0**	**5**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**4**	**26,7**	**7**	**2**	**20,0**	**4**
Epistaxis	1	6,7	4	1	10,0	3

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Velmanase alfa (N=15)			Placebo (N=10)		
	n	%	E	n	%	E
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**5**	**33,3**	**8**	**0**		
Psychiatrische Erkrankungen	**2**	**13,3**	**3**	**2**	**20,0**	**4**
Augenerkrankungen	**2**	**13,3**	**7**	**0**		
Erkrankungen des Immunsystems	**2**	**13,3**	**5**	**2**	**20,0**	**2**
Hypersensitivität	2	13,3	5	0		
Untersuchungen	**2**	**13,3**	**3**	**1**	**10,0**	**1**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**0**			**3**	**30,0**	**3**
Unbehagen des Ohrs	0			2	20,0	2
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**2**	**13,3**	**2**	**0**		
Herzerkrankungen	**1**	**6,7**	**1**	**1**	**10,0**	**1**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**2**	**13,3**	**2**	**0**		

Abkürzungen: E: Anzahl der Ereignisse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

In der Studie rhLAMAN-05 ereigneten sich 5 SUE. Dabei handelte es sich um jeweils einen Fall von: akutem Nierenversagen, Sepsis, Gelenkschwellungen, Kniegelenkdeformität sowie Sjogren-Syndrom.

In der Studie **rhLAMAN-10** wurden folgende UE häufiger oder zusätzlich zu den in rhLAMAN-05 genannten (siehe Tabelle 18) dokumentiert:

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bei 18 Patienten (54,5 %),
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei jeweils 15 Patienten (45,5 %),
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei 14 Patienten (42,4 %),
- Untersuchungen bei 11 Patienten (33,3 %),
- Augenerkrankungen und Chirurgische und medizinische Eingriffe bei jeweils 8 Patienten (24,2 %),
- Gefäßerkrankungen bei 3 Patienten (9,1 %),
- Lymphadenopathie als Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems bei 2 Patienten (6,1 %) sowie
- Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen bei 1 Patienten (3 %).

Die 12 SUE der Studie rhLAMAN-10 betrafen allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Nieren und Harnwege und Gefäß-erkrankungen.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

In diesem Abschnitt werden die vom pU vorgelegten Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität im Hinblick auf die Aussagekraft für das Ausmaß des Zusatznutzens bewertet.

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Velmanase alfa

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

Wesentliches Einschlusskriterium für die beiden Hauptstudien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 war eine bestätigte Diagnose von Alpha-Mannosidose, definiert durch eine Alpha-Mannosidase-Aktivität von weniger als 10 % der normalen Aktivität. Die Population der Zulassungsstudie und die Zulassungspopulation stimmen insofern überein.

Die Beschränkung auf „leichte bis mittelschwere“ Krankheitsfälle ist auf die Einschätzung der EMA zurückzuführen. Wie in Abschnitt 1 beschrieben ist eine klinische Schweregradeinteilung nicht einfach. Dennoch manifestieren sich die schweren Verlaufsformen bereits im Säuglingsalter (< 5 Jahre). Patienten in diesem Alter waren in die Studien nicht eingeschlossen. Zudem lassen die Einschlusskriterien „physisch und mental fähig an Tests mitzuwirken“ und „ohne Unterstützung fähig zu gehen“ den Schluss zu, dass sich die Studienpopulation aus weniger schwer Erkrankten zusammensetzte.

Die Population der Zulassungsstudie und die Zulassungspopulation stimmen insofern überein, dass Kinder in die Studien eingeschlossen waren. Die Zulassungsformulierung beinhaltet aber keine Altersbeschränkung. Eine offene Phase-II-Studie mit Kindern unter 6 Jahren läuft aktuell (CCD-LMZYMAA1-08). Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische Studie über 24 Monate zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit wiederholter Behandlung mit Velmanase alfa. Die Einreichung der Ergebnisse dieser Studie ist eine der Bedingungen, die die EMA an die Zulassung von Velmanase alfa geknüpft hat. Als weitere Bedingung ist der Aufbau eines Behandlungsregisters gefordert.

Der Zusatz „zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen“ ist auf die Einschätzung der zuständigen Fachgruppe der EMA zurückzuführen. Diese stellte fest, dass keine signifikanten Effekte auf Endpunkte des zentralen Nervensystems zu erwarten sind, da Velmanase alfa die Blut-Hirn-Schranke nicht durchquert. Als neurologische Manifestationen beschreibt der pU beispielhaft reduzierte kognitive Fähigkeiten, Sprachstörungen und psychiatrische Symptome. Kognitive Fähigkeiten wurden in den Studien über den Leiter-R-Test erfasst. Eine Bewertung dieser Ergebnisse ist wegen der unzureichenden Validität und Reliabilität und fehlender Maße zur Interpretation des Tests erschwert. Zu Sprachstörungen und psychiatrischen Symptomen bei Einschluss in die Studien gibt es keine gezielte Datenerfassung. Einen Anhaltspunkt bietet die Einschätzung des Klinikpersonals bei Einschluss in die Studie rhLAMAN-05: Kein Teilnehmer hat einen normalen psychologischen/mentalen Status.

Da es einerseits keine deutschen Registerdaten gibt und andererseits Daten zu bestimmten Eigenschaften der Patienten mit Alpha-Mannosidose in den Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10 nicht ausreichend erhoben wurden, ist eine weiterführende Bewertung der externen Validität der Studie anhand der Übertragbarkeit der Studienpopulation unmöglich. Hilfreich wären Vergleiche sowohl der Altersstruktur als auch der Dauer der Erkrankung im Verhältnis zu den

Beschwerden oder zur Verwendung von Heil- und Hilfsmitteln außer Medikamenten. Im Herstellerdossier erwähnt sind diesbezüglich Gehhilfen, Physiotherapie, Beatmungsunterstützung, allgemeine Behandlung von Komorbiditäten, unterstützende Maßnahmen zu Hause (wie Hebevorrichtung), größere chirurgische Eingriffe (Ventrikuloperitoneale Shunts, Halswirbelsäulendekompression, Gelenkersatz) oder die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation.

3.2 Design und Methodik der Studien

In diesem Abschnitt werden die Studienqualität, die Validität der herangezogenen Endpunkte und die Evidenzstufe diskutiert.

Studienqualität

Für beide Studien wird der wissenschaftliche Hintergrund und die Rationale für ihre Durchführung ausreichend erläutert (siehe Abschnitt 2.4). Die Zielsetzungen sind eindeutig formuliert. Auf die Anfertigung statistischer Hypothesen wurde verzichtet. Formale Fallzahlbestimmungen gab es für beide Studien nicht. Das Studiendesign ist in den Studienberichten jeweils eindeutig abgebildet. Es gab wenige Änderungen der Protokolle, die diese Nutzenbewertung entweder nicht betreffen oder keinen wesentlichen Einfluss haben. Post hoc durchgeführte Analysen, wie den veränderten Umgang mit fehlenden Werten oder die Responderanalysen, wurden in der Regel als solche gekennzeichnet. Vermisst wurden Dokumentationen zur Planung und Durchführung einzelner Analysen, die in Modul 4 des Herstellerdossiers angegeben wurden. Zu nennen sind Effektschätzer unter anderem aus (adjustierten) Varianzanalysen für den CHAQ und den EQ-5D-5L in der Studie rhLAMAN-05 oder aller Endpunkte der Studie rhLAMAN-10. Alle Ergebnisse, die laut der Studienprotokolle auch nicht geplant waren, wurden für diese Nutzenbewertung nicht herangezogen. In beide Studien wurden Teilnehmer eingeschlossen wie geplant. Auch die Durchführung der Interventionen sowie die Erhebungen und Analysen erfolgten konsequent.

Die Beschreibungen zur Art der Randomisierung, der verdeckten Zuteilung und Verblindung in der Studie **rhLAMAN-05** sind stimmig. Beide Gruppen unterschieden sich in Ihren Ausgangswerten nicht mehr, als bei den geringen Fallzahlen zu erwarten ist. Für beide Gruppen kann hinsichtlich der Intervention von einer vergleichbaren Behandlung ausgegangen werden. Die Vergleichbarkeit hinsichtlich begleitender Medikationen ist ausreichend dargelegt (siehe Abschnitt 2.6.3). Hinsichtlich weiterer Begleitmaßnahmen, wie oben beschrieben, gibt es für beide Studien keine Datenerhebung. Es gab in beiden Armen der Studie rhLAMAN-05 keine Teilnehmer, die frühzeitig die Studie beendet haben. Dem ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung gefolgt. Insgesamt wird daher für die Studie rhLAMAN-05 von einem niedrigen Verzerrungsrisiko auf Studienebene ausgegangen.

Da es sich bei der Studie **rhLAMAN-10** um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird das Verzerrungspotential grundsätzlich als hoch eingestuft. Die Studie soll Langzeitdaten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 4 Jahren liefern. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass es keine Angaben zur mittleren Dauer der Nachbeobachtungszeit vom Ausgangswert bis zur letzten verfügbaren Beobachtung gibt und die Anzahl der Studienteilnehmer nach 18 von 48 Monaten Beobachtungszeit bereits um zwei Drittel reduziert war. Fraglich ist auch, warum die Zahl der Patienten unter Beobachtung zuvor bis Monat 6 abfällt und nach 12 Monaten wieder ansteigt. Letztendlich erlaubt das Studiendesign Langzeitbeobachtungen unter Velmanase alfa für die neun Patienten aus den Phase-I- bis Phase-IIb-Studien rhLAMAN-02, -03 und -04. Wobei die höheren Dosierungen von Velmanase alfa zu Beginn des Studienprogramms zu beachten sind. Die

Beobachtungsdauer für die Teilnehmer aus der Studie rhLAMAN-05 ist abhängig vom Beginn der Behandlung mit Velmanase alfa (Placebo- oder Interventionsarm). Vor diesem Hintergrund werfen einige auffällige Ergebnisse zusätzliche Fragen auf. Insbesondere für die relevanten Endpunkte 6MWT, Reintonaudiometrie und CHAQ wurden geringere Minimalwerte zu Beginn und auch bemerkenswerte mittlere Verbesserungen im Verlauf der Studie beschrieben. Als Erklärungen sind Zufallsbefunde ebenso plausibel wie eine Verzerrung durch die Auswahl von Patienten mit unterschiedlichem Gesundheitszustand oder eine Ungleichbehandlung.

Zur Auswahl der verwendeten statistischen Methoden gibt es für beide Studien keine entsprechende Diskussion ihrer Geeignetheit, insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Fallzahlen. In Studie rhLAMAN-05 war eine Zwischenanalyse geplant, diese wurde wie geplant durchgeführt. Die Studie wurde nicht frühzeitig abgebrochen.

Die Ergebnisse beider Studien haben insgesamt explorativen Charakter. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung Alpha-Mannosidose erscheint diese Eigenart akzeptabel.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Diskussionen zur Validität der verwendeten Endpunkte finden sich in Abschnitt 2.5.

Evidenzstufe

Die Studie rhLAMAN-05 ist als randomisierte klinische Studie der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. Die Studie rhLAMAN-10 ist als einarmige Studie der Evidenzstufe IV zuzuordnen. [20]

3.3 Wirksamkeit

Das primäre Ziel der Studie rhLAMAN-10 wurde erreicht, für die Studie rhLAMAN-05 nur ein Teilziel. Die hierfür geplanten Endpunkte Serum-Oligosaccharid-Spiegel und 3MSCT wurden für diese Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Für die Nutzenbewertung von Velmanase alfa wurden Wirksamkeitsuntersuchungen zur Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit (6MWT, BOT-2), der alltäglichen Beeinträchtigungen (CHAQ), des allgemeinen Gesundheitszustandes (VAS des EQ-5D-5L) und der Hörleistung (Reintonaudiometrie) berücksichtigt.

Nach 12 Monaten gab es in der Studie rhLAMAN-05 für den 6MWT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Velmanase alfa und Placebo. In der Studie rhLAMAN-10 errechnete sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Ausgangswert und der letzten verfügbaren Beobachtung.

Nach 12 Monaten gab es in der Studie rhLAMAN-05 für die ausgewählten Subskalen des BOT-2 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Velmanase alfa und Placebo. In der Studie rhLAMAN-10 errechnete sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangswerten und den letzten verfügbaren Beobachtungen. Lediglich für die Subskala Handkoordination zeigte sich nach 12 Monaten Beobachtung eine absolute Veränderung von 3,1 Punkten in der Studie rhLAMAN-10 ($p=0,022$ für den paarweisen t-Test).

Für den CHAQ und die VAS des EQ-5D-5L waren keine (adjustierten) Analysen zum Gruppenvergleich geplant und es wurden auch keine vorgelegt. Die deskriptiven Ergebnisse bedeuten geringe und inkonsistente Veränderungen.

Nach 12 Monaten gab es in der Studie rhLAMAN-05 für die Reintonaudiometrie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Velmanase alfa und Placebo. In der Studie rhLAMAN-10 errechnete sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Ausgangswert und der letzten verfügbaren Beobachtung für die Luftleitung des linken Ohrs (p=0,030). Die Aussagekraft des Wertes ist eingeschränkt, da es keine Angaben zur mittleren Dauer der Nachbeobachtungszeit gibt. Nach 12 Monaten waren alle Ergebnisse der Reintonaudiometrie im Vergleich zu den Ausgangswerten nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Insgesamt zeigen sich aus den Untersuchungen zur Wirksamkeit von Velmanase alfa weder im Vergleich zu Placebo noch im Verlauf der Zeit bemerkenswerte Unterschiede.

3.4 Lebensqualität

Für die Nutzenbewertung von Velmanase alfa wurden keine Wirksamkeitsuntersuchungen zur Veränderung der Lebensqualität vorgelegt.

3.5 Sicherheit

Für die Nutzenbewertung von Velmanase alfa wurden zur Untersuchung der Sicherheit des Wirkstoffes unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

In beiden Studien traten insgesamt bei etwa 90 % aller Patienten UE auf. Bei wenigen waren die UE schwer (etwa 8 %), aber ein gutes Drittel erlebte SUE (35 %).

Die Art der UE war vielfältig. Nicht auszuschließen ist, dass Symptome der klinisch sehr heterogen erscheinenden Grunderkrankung als UE erfasst wurden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Der Einschätzung der EMA zu Sicherheitsaspekten von Velmanase alfa kann gefolgt werden:

Die meisten Nebenwirkungen scheinen mild und vorübergehend zu sein. Erwartungsgemäß werden infusionsbedingte UE häufiger in der Interventionsgruppe beobachtet. Auch wie erwartet spiegelten sich in den UE die klinischen Symptome der Alpha-Mannosidose wider.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

5 Zusammenfassung der Bewertung

Velmanase alfa ist zugelassen zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose. Die Nutzenbewertung von Velmanase alfa basiert auf den zulassungsbegründenden Studien rhLAMAN-05 und rhLAMAN-10. Es handelt sich bei der Studie rhLAMAN-05 um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten mit zwei parallelen Gruppen. Die Studie rhLAMAN-10 ist eine einarmige Studie mit allen Patienten, die bereits in vorherigen Studien zu Velmanase alfa eingeschlossen waren und die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung im Rahmen eines Nachsorgeprogramms gemäß Vorgaben der staatlichen Behörden weiterhin unter Behandlung stehen.

Die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Velmanase alfa ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Morbidität		
6MWT	Adjustierter[1)] mittlerer Gruppenunterschied (absolut): 7,35 m; 95%-KI: [-30,76;45,46]; p=0,692	↔
BOT-2: Feinmotorische Steuerung (Wertebereich 0–81 Punkte)	Adjustierter[1)] mittlerer Gruppenunterschied (absolut): 2,31 Punkte; 95%-KI: [-2,86;7,48]; p=0,381	↔
BOT-2: Handkoordination (Wertebereich 0–84 Punkte)	Adjustierter[1)] mittlerer Gruppenunterschied (absolut): -0,65 Punkte; 95%-KI: [-5,33;4,04]; p=0,787	↔
BOT-2: Körperkoordination (Wertebereich 0–61 Punkte)	Adjustierter[1)] mittlerer Gruppenunterschied (absolut): 2,59 Punkte; 95%-KI: [-2,04;7,22]; p=0,272	↔
BOT-2: Schnelligkeit & Geschicklichkeit[2)]	Adjustierter[1)] mittlerer Gruppenunterschied (absolut): -0,00 Punkte; 95%-KI: [-2,17;2,16]; p=0,998	↔
CHAQ-Behinderungsindex (Wertebereich 0–3)[3,4)]	Änderung gegenüber dem Ausgangswert: Velmanase alfa (n=15): -0,01 Punkte (SD: 0,32) Placebo (n=10): 0,18 Punkte (SD: 0,36)	-
CHAQ-VAS „Schmerz“ (Wertebereich 0–3)[3,4)]	Änderung gegenüber dem Ausgangswert: Velmanase alfa (n=14): 0,19 Punkte (SD: 0,69) Placebo (n=9): 0,15 Punkte (SD: 0,71)	-
CHAQ-VAS „Allgemeines Wohlbefinden“[5)] (Wertebereich 0–3)[3,4)]	Änderung gegenüber dem Ausgangswert: Velmanase alfa (n=14): 0,51 Punkte (SD: 0,93) Placebo (n=10): 0,44 Punkte (SD: 0,62)	-
VAS des EQ-5D-5L	Änderung gegenüber dem Ausgangswert: Velmanase alfa (n=14): 2,00 Punkte (SD: 17,95) Placebo (n=10): 3,70 Punkte (SD: 15,71)	-
Hörleistung – Knochenleitung des besseren Ohrs	Adjustierter[1)] mittlerer Gruppenunterschied (absolut): 2,87 dBHL; 95%-KI: [-1,68;7,42]; p=0,217	↔
Hörleistung – Luftleitung des linken Ohrs	Adjustierter[1)] mittlerer Gruppenunterschied (absolut): 1,44 dBHL; 95%-KI: [-4,62;7,50]; p=0,626	↔

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Hörleistung – Luftleitung des rechten Ohrs	Adjustierter[1)] mittlerer Gruppenunterschied (absolut): 4,58 dBHL; 95%-KI: [-4,64;13,81]; p=0,313	↔
Patienten mit mindestens einem UE	Velmanase alfa: n/N=15/15 Placebo: n/N=9/10 Relatives Risiko: 1,11; 95-%KI: [0,61;2,01]	↔
Patienten mit mindestens einem schweren UE	Velmanase alfa: n/N=1/15 Placebo: n/N=0/10 Relatives Risiko: „nicht schätzbar“	-
Patienten mit mindestens einem SUE	Velmanase alfa: n/N=5/15 Placebo: n/N=0/10 Relatives Risiko: „nicht schätzbar“	-
Patienten mit mindestens einem UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	Velmanase alfa: n/N=0/15 Placebo: n/N=0/10 Relatives Risiko: „nicht schätzbar“	-
Patienten mit einem UE, das zum Tod führte	Velmanase alfa: n/N=0/15 Placebo: n/N=0/10 Relatives Risiko: „nicht schätzbar“	-

[1)] Schätzer sind Ergebnisse aus Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit absoluten Daten. Dabei gehen die Behandlung als fester Faktor und entsprechende Ausgangswertwerte als kontinuierliche Kovarianten jeweils in das Modell ein. Die adjustierten Mittelwerte in jeder Behandlungsgruppe, die adjustierte mittlere Differenz zwischen Velmanase alfa und Placebo, ihre 95%-KI und die zugehörigen p-Werte werden durch das Modell geschätzt.
[2)] Zum Wertebereich des einzelnen Untertests liegen keine Informationen vor.
[3)] Beide sind jeweils zweipolige VAS-Skalen mit Wertebereich 0–100, entspricht 0 bis 10 cm. Die Werte der VAS wurden vom Original auf 0–3 transformiert.
[4)] Geringe Werte sowohl beim CHAQ-Beeinträchtigungsindex als auch der beiden VAS-Skalen weisen einen guten Gesundheitszustand aus.
[5)] „Bitte bewerten Sie, wie es ihrem Kind geht, wenn Sie alle Beeinträchtigungen und Probleme durch die Erkrankung berücksichtigen, indem Sie eine Markierung unten auf der gestrichelten Linie setzen.“

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gestrecke; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; dBHL: Dezibel-Hörverlust; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der betroffenen Patienten von Gesamtanzahl N; SD: Standard-abweichung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: visuelle Analogskala.

Referenzen

1. **Arvio M, Hautamaki J, Tiilikka P.** Reliability and validity of the Portage assessment scale for clinical studies of mentally handicapped populations. Child Care Health Dev 1993;19(2):89-98.
2. **Bohannon RW, Crouch R.** Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. J Eval Clin Pract 2017;23(2):377-381.
3. **Cairney J, Schmidt LA, Veldhuizen S, Kurdyak P, Hay J, Faught BE.** Left-handedness and developmental coordination disorder. Can J Psychiatry 2008;53(10):696-699.
4. **Chiesi.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Velmanase alfa (Lamzede), α-Mannosidose; Modul 4A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 28.06.2018.
5. **Chiesi Farmaceutici.** 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: study rhLAMAN-05; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
6. **Chiesi Farmaceutici.** Responses to D120 questions; product name: Lamzede (velmanase alfa); application number: EMEA/H/C/003922 [unveröffentlicht]. 2017.
7. **Chiesi Farmaceutici.** 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: study rhLAMAN-10; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
8. **Chiesi Farmaceutici, Zymenex A/S.** 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: study rhLAMAN-05; protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 2013.
9. **Chiesi Farmaceutici, Zymenex A/S.** 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: study rhLAMAN-05; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.
10. **Chiesi Farmaceutici, Zymenex A/S.** 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: study rhLAMAN-10; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2014.
11. **Chiesi Farmaceutici, Zymenex A/S.** 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: study rhLAMAN-10; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2015.
12. **Deitz JC, Kartin D, Kopp K.** Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). Phys Occup Ther Pediatr 2007;27(4):87-102.

13. **Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM.** The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. Arthritis Rheum 2001;44(8):1768-1774.

14. **Dhanani S, Quenneville J, Perron M, Abdolell M, Feldman BM.** Minimal difference in pain associated with change in quality of life in children with rheumatic disease. Arthritis Rheum 2002;47(5):501-505.

15. **European Medicines Agency (EMA).** Lamzede: European public assessment report EMEA/H/C/003922/0000 [online]. 25.01.2018. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 04.07.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003922/WC500247291.pdf.

16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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), vom 16. März 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 17.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3250/2018-03-16_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_D-320_BAnz.pdf.

17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Elosulfase alfa; Datum der Veröffentlichung: 15. Dezember 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 17.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2085/2017-09-15_Nutzenbewertung_G-BA_Elosulfase-alfa_D-320.pdf.

18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Inotuzumab Ozogamicin; Datum der Veröffentlichung: 16. Oktober 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 17.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1999/2017-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297.pdf.

19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Burosumab; Datum der Veröffentlichung: 16. Juli 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 17.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2392/2018-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab-D-349.pdf.

20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 16. März 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1, in Kraft getreten am 5. Juli 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 17.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf.

21. **Lam C, Young N, Marwaha J, McLimont M, Feldman BM.** Revised versions of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) are more sensitive and suffer less from a ceiling effect. Arthritis Rheum 2004;51(6):881-889.

22. **Nightingale EJ, Pourkazemi F, Hiller CE.** Systematic review of timed stair tests. J Rehabil Res Dev 2014;51(3):335-350.

23. **Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG.** Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. Cardiopulm Phys Ther J 2013;24(3):21-29.

24. **Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG.** Triangulating Clinically Meaningful Change in the Six-minute Walk Test in Individuals with Chronic Heart Failure: A Systematic Review. Cardiopulm Phys Ther J 2012;23(3):5-15.

25. **Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP.** Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37(12):1761-1769.

26. **Tsatsanis KD, Dartnall N, Cicchetti D, Sparrow SS, Klin A, Volkmar FR.** Concurrent validity and classification accuracy of the Leiter and Leiter-R in low-functioning children with autism. J Autism Dev Disord 2003;33(1):23-30.

27. **Ward S.** Review of the Leiter International Performance Scale – Third Edition [online]. Wood Dale (USA): Stoelting. [Zugriff: 28.08.2018]. URL: https://www.stoeltingco.com/media/wysiwyg/Leiter-3_Buro_Reviews.pdf.

28. **Wuang YP, Su CY.** Reliability and responsiveness of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-Second Edition in children with intellectual disability. Res Dev Disabil 2009;30(5):847-855.

29. **Wuang YP, Wang CC, Huang MH, Su CY.** Profiles and cognitive predictors of motor functions among early school-age children with mild intellectual disabilities. J Intellect Disabil Res 2008;52(12):1048-1060.