



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Sebelipase alfa

Vom 17. März 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf.....	14
5. Beschluss.....	16
6. Anhang.....	24
B. Bewertungsverfahren	30
1. Bewertungsgrundlagen	30
2. Bewertungsentscheidung	31
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	38
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1 Stellungnahme Alexion Eruope SAS	40
5.2 Stellungnahme Professor Schwab.....	84
5.3 Stellungnahme Professor Baumann	91
5.4 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	96
5.5 Stellungnahme Dr. Lampe.....	102
5.6 Stellungnahme Professor Canbay	126
5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	134

D. Anlagen.....	140
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	140

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 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 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sebelipase alfa ist der 1. Oktober 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Sebelipase alfa zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel). ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-08) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sebelipase alfa (Kanuma®)

Kanuma® wird angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA hat eine Aufteilung der Patienten in die folgenden Gruppen aufgrund unterschiedlicher Verlaufsformen des LAL-Mangels vorgenommen:

a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel wie folgt bewertet: Für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend)

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend) wie folgt bewertet:

Für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend) liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung

a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 vor.

Bei der Studie LAL-CL03 handelt es sich um eine nichtkontrollierte Studie mit einer Behandlungsphase von bis zu 4 Jahren mit Sebelipase alfa, in der 9 Säuglinge mit LAL-Mangel und Gedeihstörung (sog. Wolman-Krankheit) untersucht wurden. Eine Gedeihstörung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als eine deutlich schlechtere Entwicklung des betroffenen Säuglings gegenüber den publizierten altersspezifischen Normwerten für Säuglingsgewicht und Körpergröße operationalisiert. Die LAL-Aktivität lag beim Zeitpunkt der Screening-Untersuchung jeweils unter dem Normbereich, aber nie bei null. Dies widerspricht nicht der Diagnose einer Wolman-Krankheit. Das Vorliegen einer Gedeihstörung sowie der weiteren Ergebnisse können bei gleichzeitigem LAL-Mangel im Sinn einer Wolman-Krankheit gedeutet werden.

Die zweite Zulassungsstudie, die Studie LAL-1-NH01, ist eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Charakterisierung des Überlebens und der wichtigsten Aspekte des klinischen Verlaufs des LAL-Mangels/ Wolman Phänotyps (N=25). Weiterhin diente die Studie als historische Referenz für die Wirksamkeitsstudie LAL-CL03.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa erfolgt somit aufgrund der Evidenz einer einarmigen Studie mit kleiner Fallzahl (N=9) im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe, wobei lediglich für den Endpunkt Mortalität (historisch) kontrollierte Ergebnisse vorliegen.

Die Ergebnisse der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 können nur eingeschränkt berücksichtigt werden, da eine Verzerrung der Studienergebnisse vorliegt. Insbesondere sind einarmige Studien und historische Kontrollen generell mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet. Die in der Studie verwendeten Dosierungen weichen gegenüber den Empfehlungen der Fachinformation durch eine für alle Patienten zu niedrig gewählte Anfangsdosierung von 0,35 mg/kg/Woche und durch eine für einen Patienten zu hoch gewählte Dosissteigerung auf 5,0mg/kg/Woche ab.

Einerseits ist die Aussagekraft der vorgelegten Daten durch das generelle Verzerrungspotential einarmiger Studien und historischer Kontrollen eingeschränkt. Ferner ist insbesondere für

die Studie LAL-CL03 durch die gewählten Studieneinschlusskriterien keine sichere Differenzierung zwischen einem LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp und der prognostisch günstigeren CESD gewährleistet. Obwohl der LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp durch ein absolutes, bzw. weitgehendes Fehlen der LAL-Aktivität gekennzeichnet ist, war lediglich ein unspezifischer LAL-Mangel gefordert. Auch das fakultative Einschlusskriterium nicht weiter spezifizierter Genmutation erlaubte keine Differenzierung zwischen beiden Ausprägungen des LAL-Mangels. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die auf das Merkmal Gedeihstörung eingeschränkte phänotypische Charakterisierung der Population.

Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass die Patienten der Studie LAL-CL03 nicht hinreichend mit den Patienten der historischen Kontrollkohorte LAL-1-NH01 vergleichbar sind. Bestätigende Hinweise, dass in die Studie LAL-CL03 Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen wurden ergeben sich aus den Baseline-Daten beider Populationen. Zum medianen Zeitpunkt der ersten Gabe von Sebelipase alfa in der Interventionsgruppe, war in der historischen Kontrolle bereits die Hälfte der Patienten verstorben. Die Säuglinge der historischen Kontrolle hatten ein medianes Sterbealter von 3,0 Monaten, während das mediane Alter der Säuglinge der Studie LAL-CL03 bei der Gabe der ersten Dosis 2,99 Monate betrug^{2, 3}. Darüber hinaus betrug das mediane Geburtsgewicht (WFA) bei den Säuglingen der Interventionsgruppe 81,33 % (WHO Perzentile) und bei den Säuglingen der Kontrollgruppe 43,3 % (WHO Perzentile). Das bessere Gesamtüberleben der Säuglinge aus der Studie LAL-CL03 kann möglicherweise durch den Einschluss von Patienten mit besserer Prognose in die Studie LAL-CL03 erklärt werden. Die Aussagekraft des vorgelegten Vergleichs wird darüber hinaus durch die kleine Fallzahl von N=9 in der Interventionsstudie LAL-CL03 eingeschränkt.

Mortalität

Bisherige Erfahrungen zeigen, dass Säuglinge mit Wolman-Krankheit im Median im Alter von 3,7 Monaten versterben. Bei den Patienten, die mit homologer Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation behandelt wurden, lag das mediane Todesalter bei 8,6 Monaten, bei Patienten die nicht mit Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation behandelt wurden, nur bei 3 Monaten³.

In der Studie LAL-CL03 sind von 9 Patienten zum Zeitpunkt der schriftlichen Stellungnahme (Datenschnitt 31. Dezember 2015) 3 Patienten vor dem 12. Lebensmonat und ein weiterer Patient vor dem 24. Lebensmonat verstorben. 5 der 9 Patienten leben zum Zeitpunkt des Datenschnitts länger als 24 Monate. Aufgrund der Unterschiede in der Überlebensdauer aus der Studie LAL-CL03 und der historischen Kontrolle lässt sich insgesamt ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten. Aufgrund der bereits diskutierten Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer historischen Kontrolle lassen die Ergebnisse keine quantitative Beurteilung der positiven Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.

Morbidität

Es zeigt sich, dass das altersabhängige Gewicht (bezogen auf die jeweiligen publizierten Perzentilen) im Verlauf der Behandlung stetig ansteigt. Auch wenn die relative Gewichtszunahme bei einer Gedeihstörung bei Säuglingen und Kleinkindern ein wichtiger Parameter ist,

² Seite 26 der G-BA Nutzenbewertung Sebelipase alfa, 04.01.2016

³ 2015 Jones SA et al Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genet Med. 2015

kann der Stellenwert in der vorliegenden Fallkonstellation angesichts der angeführten verzerrenden Faktoren und fehlender Vergleichsdaten aus der Kontrollkohorte nicht abschließend beurteilt werden.

Lebensqualität

Für die Studie LAL-CL03 liegen keine Daten zur Lebensqualität vor. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens lassen sich somit für diesen Endpunkt nicht ableiten.

Nebenwirkungen

Es liegen für einen großen Teil der Studienpopulation LAL-CL03 Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor, diese sind zum größten Teil gastrointestinale Nebenwirkungen, Infektionen und Beschwerden am Verabreichungsort. Die infusionsassoziierten Ereignisse und die in der Fachinformation beschriebenen Überempfindlichkeitsreaktionen sind dabei eindeutig auf die Behandlung mit Sebelipase alfa zurückzuführen. Diese Nebenwirkungen erscheinen vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung insgesamt tolerabel. Da eine Kontrollgruppe fehlt, sind die unerwünschten Ereignisse nur schwer in ihrer Bedeutung zu interpretieren. In der Gesamtschau kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Fazit

Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die Ergebnisse zur Gesamtmortalität, die einen Zusatznutzen für Sebelipase alfa zeigen. Unter der Annahme, dass der natürliche Krankheitsverlauf bei Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel, auch aufgrund der bislang fehlenden adäquaten Behandlungsmöglichkeiten, mit einer hohen Mortalitätsrate einhergeht, wird es als angemessen erachtet trotz der Unsicherheiten, die mit einem historischen Vergleich und einarmigen Studien verbunden sind, die Studienergebnisse zur Gesamtmortalität für die Bestimmung des Zusatznutzens heranzuziehen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich aus dem historischen Vergleich und aus dem Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen ergibt. Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie und des historischen Vergleiches sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Sebelipase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend)

Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend) liegen die Ergebnisse der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie LAL-CL02 (ARISE; N = 66) mit einer

Studiendauer von 20 Wochen und einem medianen Patientenalter von 16,8 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung vor. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT) bei Patienten mit LAL-Mangel. Bei Einschluss in die Studie wurde die LAL-Aktivität gemessen. Schwere Komorbiditäten (u.a. schwere Leberfunktionsstörungen, andere Leber-erkrankungen, HIV Infektion) sowie bereits durchgeführte intensive therapeutische Verfahren (Lebertransplantation, homologe SZT) waren Ausschlusskriterien der Studie.

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf. Hinsichtlich der Mortalität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Morbidität

LDL-C-Konzentration

Für den Endpunkt Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentration ergab sich für die Sebelipase alfa-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung im Verlauf der Studie (28,4% im Vergleich zu 6,2 % jeweils bezogen auf den Baseline-Wert; $p < 0,001$). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.

ALT-Normalisierung

In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.

Tagesmüdigkeit (Fatigue)

Die Tagesmüdigkeit (Fatigue) wurde mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen erhoben. Fatigue kann grundsätzlich als ein patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden. Für den FACIT-Fatigue-Fragebogen liegen zahlreiche Validierungsstudien für andere Krankheitsbilder vor (z.B. für Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, rheumatoider Arthritis und entzündlichen Darmerkrankungen), jedoch nicht für Patienten mit LAL-Mangel oder einer vergleichbaren Erkrankung. Unabhängig davon unterscheiden sich die Ergebnisse weder zu Behandlungsbeginn noch zu Studienende signifikant zwischen der Sebelipase alfa- und der Placebogruppe.

Lebensqualität

Für die Studie LAL-CL03 liegen Daten zur Lebensqualität sowohl aus dem Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) als auch aus dem Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) vor. Beide Fragebögen sind prinzipiell für verschiedene Erkrankungen validiert, jedoch nicht für LAL-Mangel. Für beide Fragebögen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Lebensqualität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Nebenwirkungen

Die Zahl der in der Studie beobachteten Nebenwirkungen unterscheidet sich nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen: in der Sebelipase alfa-Gruppe traten 3 schwere unerwünschte Ereignisse (UE) auf und nur 1 in der Placebogruppe.

Für die nach dem Medical dictionary for regulatory activities (MedRA) klassifizierten UE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, zum Teil aber gegenläufige Ergebnisse.

Fazit

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stuft der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend) als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Diese ergeben sich zum einen aus den mit der Zulassung von Sebelipase alfa verbundenen Auflagen (dazu 1.). Zum Anderen hält es der G-BA aufgrund der unzureichenden Datenlage aus unkontrollierten Studien an einem sehr kleinen Patientenkollektiv für die Bewertung des Arzneimittels im Regelungskontext des § 35a SGB V für erforderlich, über die zulassungsbezogenen Auflagen hinausgehende Maßnahmen zu treffen, die eine sachgerechte Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ermöglichen sollen (dazu 2.).

1. Erfüllung der mit der Zulassung verbundenen Auflagen

Die EMA hat die Zulassung von Sebelipase alfa mit der Auflage verbunden, dass der pharmazeutische Unternehmer der Zulassungsbehörde weitere umfassende klinische Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Sebelipase alfa zur Prüfung vorlegt. Hierzu soll er unter anderem ein prospektives Register einrichten (s. EPAR zu KANUMA®, Seite 87), um u.a. Daten zur Langzeitwirksamkeit (Normalisierung der Leberfunktion), und -sicherheit (insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen, Antikörperbildung u.a.) zu erfassen.

Mit diesen Maßnahmen wird jedoch lediglich gewährleistet, dass Daten generiert werden sollen, die eine Prüfung ermöglichen, ob das Arzneimittel nach Erteilung der Zulassung auch weiterhin im Hinblick auf seine Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit die sich aus § 2 Abs.1 Satz 3, § 12 Abs. 1 SGB V ergebenden Mindestanforderungen für seine Verordnungsfähigkeit zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erfüllt. Für die Bewertung des Nut-

zens von Sebelipase alfa nach § 35a Abs.1 SGB V, mit der die Grundlagen für eine zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten mit diesem Arzneimittel bestimmt werden sollen, sind jedoch weitergehende Maßnahmen erforderlich.

2. Zu dem Erfordernis weiterer Maßnahmen zur Gewinnung von wissenschaftlicher Erkenntnis

Der Beschluss über die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eines Arzneimittels für seltene Leiden nach 5. Kapitel § 12 Nr.1 VerfO ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Ausmaß des Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen auf der Grundlage von wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Studien gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65).

Die Besonderheiten seltener Erkrankungen rechtfertigen es grundsätzlich nicht, die sich aus § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V ergebenden Evidenzanforderungen an die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden abzusenken.

Die dem zulassungsgemäßen Einsatz des Arzneimittels zugrunde liegende Therapiesituation ist jedoch durch besondere Umstände geprägt, die es ausnahmsweise als begründet erscheinen lassen, von dem Erfordernis der Durchführung und Vorlage einer weiteren, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens des Arzneimittels abzusehen. Diese ergeben sich insbesondere daraus, dass derzeit keine Behandlungsalternativen zur langfristigen Enzymersatztherapie für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation, darunter eine besonders schutzbedürftige Patientenpopulation (Säuglinge und Kleinkinder), verfügbar sind.

Vor diesem Hintergrund hält der G-BA es für die Gewinnung von weiterführenden wissenschaftlichen Erkenntnissen als Voraussetzung für eine hinreichend sichere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa hinsichtlich der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) für gerechtfertigt, aber auch erforderlich, dass der pharmazeutische Unternehmer die Einrichtung eines klinischen Registers veranlasst, in dem ergänzend zu den Anforderungen der EMA zusätzliche Daten für die in Deutschland mit Sebelipase alfa behandelten Patienten erfasst werden. Auf diese Weise sollen für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Daten zu patientenrelevanten Endpunkten generiert werden, die mit dem im Rahmen des von der EMA geforderten Registers ggf. nicht vollständig und nicht hinreichend repräsentativ für die deutsche Versorgungssituation erhoben werden können. Die Ermittlung solcher Daten dient zugleich dem mit der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V verfolgten Zweck, eine Beurteilungsgrundlage für die Bestimmung von Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels zu schaffen und damit eine wirtschaftliche Verordnung des Arzneimittels sicherzustellen.

Zum Ablauf der Befristung sind dem G-BA aus dem Register Daten vorzulegen, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter End-

punkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) einer langfristigen Therapie mit Sebelipase alfa ermöglichen und geeignet sind, den in den vorstehenden Ausführungen unter 2.1 beschriebenen Unsicherheiten im Hinblick auf die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens abzuwehren. Es ist anzustreben, dass in das Register alle Patienten eingeschlossen werden, bei denen in Deutschland Sebelipase alfa angewendet wird. Weiterhin ist die Befristung durch den Zeitpunkt der zu erwartenden Ergebnisse der Studie LAL-CL08 (siehe EPAR) begründet.

Hierfür wird insgesamt eine Frist bis zum 1. Dezember 2018 als angemessen erachtet.

Zu den konkreten Anforderungen seitens des G-BA an die zum Fristablauf vorzulegenden Daten und zur Ausgestaltung des Registers kann der pharmazeutische Unternehmer eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA anfordern.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Sebelipase alfa erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier für das Arzneimittel Sebelipase alfa einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Sebelipase alfa aus anderen Gründen zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde. In der Bewertung der Patientenzahlen durch das IQWiG wurden diese als plausibel angesehen.

- a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel
ca. 4 bis 5 Patienten
- b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend)
ca. 27 bis 838 Patienten

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kanuma® (Wirkstoff: Sebelipase alfa) unter folgendem Link http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Februar 2016).

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sebelipase alfa soll nur durch in der Therapie von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselerkrankungen oder chronischen Lebererkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2016).

Behandlungsdauer

Die Enzymersatztherapie ist nicht zeitlich begrenzt.

Verbrauch

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel	1 x wöchentlich 1 - 3 mg / kg KG	52	365	52
Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend)	Alle 2 Wochen 1 mg/ kg KG	26	365	26

Für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitenden LAL-Mangel ist die Dosierung nach Wahl des Arztes patientenindividuell wöchentlich 1 mg bis 3 mg. Gemäß Fachinformation beträgt die Dosis bei Kindern und Erwachsenen, die vor dem Alter von 6 Monaten keinen rasch fortschreitenden LAL-Mangel haben, 1 mg/kg, verabreicht einmal alle zwei Wochen. Es ist aufgrund der Studiendaten nicht auszuschließen, dass die Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel das Erwachsenenalter mit einem der Normalbevölkerung entsprechenden Gewicht erreichen. Daher wird als Obergrenze des Gewichts das Standardgewicht von 76,3 kg nach den Angaben des Mikrozensus herangezogen. Die untere Grenze des Gewichts für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend; Patientengruppe b) ergibt sich aus dem Gewicht von bis zu 20 kg. Dieses Gewicht wird erst im Alter ≥ 5 Jahre erreicht (mittleres Gewicht für 5-jährige Mädchen und Jungen 19,2 kg.)⁴.

⁴ Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes- Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) 2. erweiterte Auflage Robert Koch-Institut, Berlin 2013

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch DFL
Zu bewertendes Arzneimittel		
Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel	20 mg pro 10 ml	52 bis 624
Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend)	20 mg pro 10 ml	26 bis 104

Kosten der Arzneimittel:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Durchstechflasche 20 mg	11 016,91 €	10 386,54 € [1,77€ ⁵ ; 628,60 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe 01.02.2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Bei einer Behandlung mit Sebelipase alfa sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 29. September 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Sebelipase alfa ist der 1. Oktober 2015. Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2016. Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2016 statt. Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. März 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. Februar 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Februar 2016, 1. März 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. März 2016	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. März 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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 – Sebelipase alfa

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Februar 2016 (BAnz AT 22.04.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sebelipase alfa wie folgt ergänzt:**

Sebelipase alfa

Beschluss vom: 17. März 2016

In Kraft getreten am: 17. März 2016

BAnz AT 03.05.2016 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 28. August 2015]:

KANUMA wird angewendet zur langfristigen Enzyersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Sebelipase 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 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel, § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

- b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten

Zu a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel

Mortalität							
<i>Gesamtüberleben^a</i>							
Überleben, n (%)	12. Lebensmonat	24. Lebensmonat	36. Lebensmonat	48. Lebensmonat			
Studie LAL-CL03 (N=9)							
Anzahl überlebt	6 (66,7 %)	5 (55,6 %)	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)			
Historische Kontrolle LAL-01-NH01 (N=25)							
Anzahl überlebt	1 (4%)	0	0	0			
Morbidität							
<i>Altersabhängiges Gewicht (WFA) und Änderung von Baseline^b</i>							
Zeitpunkt	N	Alterabhängiges Gewicht Perzentile			Änderung von Baseline Perzentile		
		MW (SD)	Median (Spannweite)		MW (SD)	Median (Spannweite); p-Wert ^c	
Baseline ^d	8	12,74 (26,23)	3,08 (0,00; 77,04)		-	-	
Woche 2 ^e	7	9,46 (16,28)	4,09 (0,00; 45,62)		-4,73 (12,13)	-0,04 (-31,41; 5,11); 0,4688	
Woche 4 ^e	6	12,41 (23,61)	3,06 (0,00; 60,26)		-2,24 (7,81)	0,04 (-16,78; 5,40); 1,00	
Woche 12 ^e	6	16,27 (23,07)	3,47 (0,14; 53,59)		1,62 (18,82)	-0,93 (-23,45; 34,31); 1,00	
Woche 24 ^e	5	20,74 (28,97)	1,04 (0,10; 64,06)		3,64 (19,47)	-3,50 (-12,98; 37,26); 0,8125	
Woche 48 ^e	4	29,83 (35,28)	14,93 (7,08; 82,38)		8,51 (3,66)	7,47 (5,35; 13,77); 0,1250	
Woche 60 ^e	4	34,17 (37,36)	21,43 (4,95; 88,88)		12,85 (6,15)	13,46 (4,95; 19,55); 0,1250	
Lebensqualität							
Es liegen keine Daten vor.							
Nebenwirkungen							
Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte nach Altersgruppe (Monate) der Patienten (%)							
Nebenwirkung	Alter (Monate)	0 bis 3	>3 bis 6	>6 - 12	>12 - 18	>18 - 24	>24
	N=9	N=9 ^f	N=6 ^f	N=6 ^f	N=5	N=2	N=1
UE	9 (100)	8 (89)	5 (83)	5 (83)	4 (80)	2 (100)	1 (100)
IAR	4 (44)	3 (33)	2 (33)	3 (50)	2 (40)	1 (50)	1 (100)
SUE	8 (89)	7 (78)	4 (67)	3 (50)	1 (20)	2 (100)	0
Dosierungsanpassung durch UE ^g	5 (56)	3 (33)	1 (17)	1 (17)	1 (20)	1 (50)	0

Studienabbruch durch UE	0	0	0	0	0	0	0
Tod	3 (33)	3 (33)	0	0	0	0	0
MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Ereignisse n		Patienten n (%)				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53		8 (89)				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	18		6 (67)				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60		5 (56)				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44		5 (56)				
Herzerkrankungen	10		5 (56)				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19		4 (44)				
Gefäßerkrankungen	6		4 (44)				
<p>a: Studie LAL-CL03 noch laufend, am 31.12.2015 noch 5 von 9 Patienten überlebt. Datenschnitt 31. Dezember 2015, Daten im Stellungnahmeverfahren nachgereicht.</p> <p>b: Es liegen für diesen Endpunkt keine Daten aus der historischen Kontrolle, Studie LAL-01-NH01, vor.</p> <p>c: Der p-Wert wurde post-hoc mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet.</p> <p>d: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.</p> <p>e: Behandlungswochen.</p> <p>f: Daten zu nicht-schwerwiegenden UE waren nicht verfügbar für einen Patienten von Studienwoche 0 bis 39 (etwa Monat 9).</p> <p>g: Anpassungen in der Dosierung umfassen eine Verminderung der Dosis, eine Unterbrechung der Dosierung sowie ein dauerhaftes Einstellen der Infusionen.</p> <p><i>Verwendete Abkürzungen:</i> IAR = Infusionsassoziierte Ereignisse bis zu 4 Stunden nach Infusion; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Affairs; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschtes Ereignis</p>							

Zu b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)¹

Mortalität				
kein Ereignis aufgetreten				
Morbidität				
<i>Normalisierung der ALT-Werte</i>				
	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD (SE) [95 % KI] p-Wert^a falls p < 0,05: Hedges' g^b	
	N=36	N=30	Absolut	Prozentual
ALT U/L zu Baseline, MW (SD)	105,1 (45,3)	99,0 (42,2)	-51,20 (8,32) [-67,88; -34,62]	-46,84 (5,35) [57,52; -36,16]

¹ Studie LAL-CL02

ALT U/L zum letzten Messzeitpunkt Baseline, MW (SD)	47,2 (23,2)	92,4 (43,4)	<0,0001 H'g = -1,50 [-2,06; -0,95]	< 0,0001 H'g = -2,14 [-2,79; -1,52]
Veränderung U/L, MW (SD), absolut	-57,9 (37,0)	-6,7 (29,2)		
Veränderung U/L, MW (SD), prozentual	-53,0(16,3)	-6,1 (26,7)		
Anteil der Patienten mit Normalisierung ^c , n (%)	11 (31)	2 (7)	ARR 24 %, p = 0,0271 ^e	
Anteil der Patienten mit Normalisierung gemäß Lavine et al. (2011) und Dohil et al. (2011) [9,24] ^d , n (%)	24 (67)	2 (7)	ARR 60%; p<0,0001	
LDL-C Konzentration				
	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD (SE) [95 % KI] p-Wert^a falls p< 0,05: Hedges'g^b	
	N=36	N=30	Absolut	Prozentual
Zu Baseline MW (SD)	189,9 (57,2)	229,5 (70,0)		
Letzter Messzeitpunkt MW (SD)	138,8 (66,4)	213,3 (65,9)	-34,9 (10,12) [-55,16; -14,72] 0,0001	-22,2 (4,61) [-31,33; -12,90] <0,0001
Veränderung MW (SD) absolut	-51,1 (45,5)	-16,2 (34,7)	H'g = -0,84 [-1,35; -0,34]	H'g = -1,17 [-1,70; -0,64]
Veränderung MW (SD) prozentual	-28,4 (22,3)	-6,2 (13,0)		
Fatigue (FACIT-Fatigue Fragebogen)				
	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD p-Wert^a	
	N=36	N=30		
Gesamtscore zu Baseline n MW (SD)	13 44,3 (6,55)	7 38,6 (2,66)		
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt n MW (SD)	13 44,2 (8,01)	7 38,6 (11,65)		-0,2 p = 0,8731
Veränderung n MW (SD)	13 -0,2 (4,62)	7 0,0 (2,71)		
Lebensqualität				
Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)-Fragebogen				
	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD p-Wert^a	
	N=36	N=30		

Gesamtscore zu Baseline n MW (SD)	13 6,03 (0,79)	7 5,23 (1,44)	-0,2 p = 0,8734
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt n MW (SD)	13 6,14 (0,83)	7 5,54 (1,29)	
Veränderung n MW (SD)	13 0,11 (0,43)	7 0,31 (0,79)	
<i>Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) -Fragebogen</i>			
	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD p-Wert^a
	N=36	N=30	
Gesamtscore zu Baseline n MW (SD)	23 83,37(13,74)	23 81,01 (15,55)	-1,75 p = 0,6908
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt n MW (SD)	22 81,92 (12,93)	23 80,38 (13,46)	
Veränderung n MW (SD)	22 -2,38 (7,75)	23 -0,63 (9,49)	
Nebenwirkungen			
	Sebelipase alfa	Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert^f
	N=36 n (%)	N=30 n (%)	
<i>Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte während der verblindeten Studienphase</i>			
UE	31 (86)	28 (93)	0,92 [0,784;1,085] 0,3309
Schwere UE	3 (8)	1 (3)	2,50 [0,274;22,81] 0,4166
SUE	2 (6)	1 (3)	1,67 [0,159;17,49] 0,6702
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (3)	0 (0)	2,51 ^g [0,106;59,54] 0,5681
IAR	2 (6)	4 (13)	0,42 [0,082;2,120] 0,2915
MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Sebelipase alfa	Placebo	
	N=36 n (%)	N=30 n (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (44)	11 (37)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (44)	20 (67)	

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (44)	9 (30)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (36)	10 (33)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (33)	7 (23)
Verletzungen und Vergiftungen, Verfahrenskomplikationen	7 (19)	6 (20)
Hauterkrankungen	6 (17)	6 (20)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (11)	1 (3)

a: p-Wert für Behandlungswert mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test;
b: Post-hoc Berechnung;
c: \geq ULN;
d: ALT Wert \leq 40 U/L oder eine Reduktion um wenigstens 50%;
e: Fishers exakter Test;
f: post-hoc mittels Wald-Test aus einem log-binominalen Modell;
g: Einsetzen von 0,5 statt 0,0 zur Berechnung der Risk-Ratio. Der p-Wert wurde mittels eines Gauß-Tests bestimmt.

Verwendete Abkürzungen:
ALT = Alanin-Aminotransferase; ARR = absolute Risikoreduktion; H'g = Hedges'g; IAR = Infusionsassoziierte Ereignisse bis zu 4 Stunden nach Infusion; KI = Konfidenzintervall; LDL-C = LDL Cholesterin; MW = Mittelwert; SAP = statistischer Analyseplan; SE = Standardfehler; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; U/L = Units per Liter; UE = Unerwünschtes Ereignis

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

- a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel
ca. 4 bis 5 Patienten
- b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)
ca. 27 bis 838 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kanuma® (Wirkstoff: Sebelipase alfa) unter folgendem Link http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Februar 2016).

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sebelipase alfa soll nur durch in der Therapie von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselerkrankungen oder chronischen Lebererkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten²:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel	540 100,08 € - 6 481 200,96 €
Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)	270 050,04 € - 1 080 200,16 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. März 2016 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2018 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

² Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 1.02.2016

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Februar 2016 (BAnz AT 22.04.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sebelipase alfa wie folgt ergänzt:

Sebelipase alfa

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. August 2015):

Kanuma wird angewendet zur langfristigen Enzyersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Sebelipase 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 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel, § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutender Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< sechs Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel

Ausmaß des Zusatznutzens:
nicht quantifizierbar

b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< sechs Monate) rasch fortschreitend)

Ausmaß des Zusatznutzens:
nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten

Zu a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel

Mortalität				
Gesamtüberleben ^a				
Überleben, n (%)	12. Lebensmonat	24. Lebensmonat	36. Lebensmonat	48. Lebensmonat
Studie LAL-CL03 (N=9)				
Anzahl überlebt	6 (66,7 %)	5 (55,6 %)	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)
Historische Kontrolle LAL-01-NH01 (N=25)				
Anzahl überlebt	1 (4 %)	0	0	0
Morbidität				
Altersabhängiges Gewicht (WFA) und Änderung von Baseline ^b				

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Zeitpunkt	N	Alterabhängiges Gewicht Perzentile		Änderung von Baseline Perzentile	
		MW (SD)	Median (Spannweite)	MW (SD)	Median (Spannweite); p-Wert ^e
Baseline ^d	8	12,74 (26,23)	3,08 (0,00; 77,04)	–	–
Woche 2 ^e	7	9,46 (16,28)	4,09 (0,00; 45,62)	-4,73 (12,13)	-0,04 (-31,41; 5,11); 0,4688
Woche 4 ^e	6	12,41 (23,61)	3,06 (0,00; 60,26)	-2,24 (7,81)	0,04 (-16,78; 5,40); 1,00
Woche 12 ^e	6	16,27 (23,07)	3,47 (0,14; 53,59)	1,62 (18,82)	-0,93 (-23,45; 34,31); 1,00
Woche 24 ^e	5	20,74 (28,97)	1,04 (0,10; 64,06)	3,64 (19,47)	-3,50 (-12,98; 37,26); 0,8125
Woche 48 ^e	4	29,83 (35,28)	14,93 (7,08; 82,38)	8,51 (3,66)	7,47 (5,35; 13,77); 0,1250
Woche 60 ^e	4	34,17 (37,36)	21,43 (4,95; 88,88)	12,85 (6,15)	13,46 (4,95; 19,55); 0,1250

Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte nach Altersgruppe (Monate) der Patienten (%)

Nebenwirkung	Alter (Monate)	Altersgruppe (Monate)					
		0 bis 3	> 3 bis 6	> 6 – 12	> 12 – 18	> 18 – 24	> 24
	N=9	N=9 ^f	N=6 ^f	N=6 ^f	N=5	N=2	N=1
UE	9 (100)	8 (89)	5 (83)	5 (83)	4 (80)	2 (100)	1 (100)
IAR	4 (44)	3 (33)	2 (33)	3 (50)	2 (40)	1 (50)	1 (100)
SUE	8 (89)	7 (78)	4 (67)	3 (50)	1 (20)	2 (100)	0
Dosierungsanpassung durch UE ^g	5 (56)	3 (33)	1 (17)	1 (17)	1 (20)	1 (50)	0
Studienabbruch durch UE	0	0	0	0	0	0	0
Tod	3 (33)	3 (33)	0	0	0	0	0

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Ereignisse n	Patienten n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53	8 (89)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	18	6 (67)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60	5 (56)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44	5 (56)
Herzerkrankungen	10	5 (56)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19	4 (44)
Gefäßerkrankungen	6	4 (44)

a: Studie LAL-CL03 noch laufend, am 31. Dezember 2015 noch fünf von neun Patienten überlebt. Datenschnitt 31. Dezember 2015, Daten im Stellungnahmeverfahren nachgereicht.

b: Es liegen für diesen Endpunkt keine Daten aus der historischen Kontrolle, Studie LAL-01-NH01, vor.

c: Der p-Wert wurde post-hoc mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet.

d: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu drei) Messungen berechnet.

e: Behandlungswochen.

f: Daten zu nicht schwerwiegenden UE waren nicht verfügbar für einen Patienten von Studienwoche 0 bis 39 (etwa Monat neun).

g: Anpassungen in der Dosierung umfassen eine Verminderung der Dosis, eine Unterbrechung der Dosierung sowie ein dauerhaftes Einstellen der Infusionen.

Verwendete Abkürzungen:

IAR = Infusionsassoziierte Ereignisse bis zu vier Stunden nach Infusion; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Affairs;

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschtes Ereignis

Zu b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)¹

Mortalität

kein Ereignis aufgetreten

Morbidität

Normalisierung der ALT-Werte

	Sebelipase alfa N=36	Placebo N=30	Behandlungsdifferenz MD (SE) [95 % KI] p-Wert ^a falls p < 0,05: Hedges'g ^b	
			Absolut	Prozentual
ALT U/L zu Baseline, MW (SD)	105,1 (45,3)	99,0 (42,2)		
ALT U/L zum letzten Messzeitpunkt Base- line, MW (SD)	47,2 (23,2)	92,4 (43,4)	-51,20 (8,32) [-67,88; -34,62] < 0,0001 H'g = -1,50 [-2,06; -0,95]	-46,84 (5,35) [57,52; -36,16] < 0,0001 H'g = -2,14 [-2,79; -1,52]
Veränderung U/L, MW (SD), absolut	-57,9 (37,0)	-6,7 (29,2)		
Veränderung U/L, MW (SD), prozentual	-53,0 (16,3)	-6,1 (26,7)		
Anteil der Patienten mit Normalisierung ^c , n (%)	11 (31)	2 (7)	ARR 24 %, p = 0,0271 ^e	
Anteil der Patienten mit Normalisierung gemäß Lavine et al. (2011) und Dohil et al. (2011) [9,24] ^d , n (%)	24 (67)	2 (7)	ARR 60 %; p < 0,0001 ^e	

LDL-C-Konzentration

	Sebelipase alfa N=36	Placebo N=30	Behandlungsdifferenz MD (SE) [95 % KI] p-Wert ^a falls p < 0,05: Hedges'g ^b	
			Absolut	Prozentual
Zu Baseline MW (SD)	189,9 (57,2)	229,5 (70,0)		
Letzter Messzeitpunkt MW (SD)	138,8 (66,4)	213,3 (65,9)	-34,9 (10,12) [-55,16; -14,72] 0,0001 H'g = -0,84 [-1,35; -0,34]	-22,2 (4,61) [-31,33; -12,90] < 0,0001 H'g = -1,17 [-1,70; -0,64]
Veränderung MW (SD) absolut	-51,1 (45,5)	-16,2 (34,7)		
Veränderung MW (SD) prozentual	-28,4 (22,3)	-6,2 (13,0)		

Fatigue (FACIT-Fatigue-Fragebogen)

	Sebelipase alfa N=36	Placebo N=30	Behandlungsdifferenz MD p-Wert ^a	
Gesamtscore zu Baseline n MW (SD)	13 44,3 (6,55)	7 38,6 (2,66)		
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt n MW (SD)	13 44,2 (8,01)	7 38,6 (11,65)		-0,2 p=0,8731
Veränderung n MW (SD)	13 -0,2 (4,62)	7 0,0 (2,71)		

Lebensqualität

¹ Studie LAL-CL02



Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)-Fragebogen

	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD p-Wert ^a
	N=36	N=30	
Gesamtscore zu Baseline			-0,2 p=0,8734
n	13	7	
MW (SD)	6,03 (0,79)	5,23 (1,44)	
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt			
n	13	7	
MW (SD)	6,14 (0,83)	5,54 (1,29)	
Veränderung			
n	13	7	
MW (SD)	0,11 (0,43)	0,31 (0,79)	

Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)-Fragebogen

	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD p-Wert ^a
	N=36	N=30	
Gesamtscore zu Baseline			-1,75 p=0,6908
n	23	23	
MW (SD)	83,37 (13,74)	81,01 (15,55)	
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt			
n	22	23	
MW (SD)	81,92 (12,93)	80,38 (13,46)	
Veränderung			
n	22	23	
MW (SD)	-2,38 (7,75)	-0,63 (9,49)	

Nebenwirkungen

	Sebelipase alfa	Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert ^f
	N=36 n (%)	N=30 n (%)	
Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte während der verblindeten Studienphase			
UE	31 (86)	28 (93)	0,92 [0,784; 1,085] 0,3309
Schwere UE	3 (8)	1 (3)	2,50 [0,274; 22,81] 0,4166
SUE	2 (6)	1 (3)	1,67 [0,159; 17,49] 0,6702
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (3)	0 (0)	2,51 ^g [0,106; 59,54] 0,5681
IAR	2 (6)	4 (13)	0,42 [0,082; 2,120] 0,2915

**MedDRA Systemorganklasse,
Preferred Term**

	Sebelipase alfa	Placebo
	N=36 n (%)	N=30 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (44)	11 (37)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (44)	20 (67)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (44)	9 (30)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (36)	10 (33)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (33)	7 (23)



Verletzungen und Vergiftungen, Verfahrenskomplikationen	7 (19)	6 (20)
Hauterkrankungen	6 (17)	6 (20)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (11)	1 (3)

a: p-Wert für Behandlungswert mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test;
b: Post-hoc Berechnung;
c: \geq ULN;
d: ALT Wert \leq 40 U/L oder eine Reduktion um wenigstens 50 %;
e: Fishers exakter Test;
f: Post-hoc mittels Wald-Test aus einem log-binominalen Modell;
g: Einsetzen von 0,5 statt 0,0 zur Berechnung der Risk-Ratio. Der p-Wert wurde mittels eines Gauß-Tests bestimmt.

Verwendete Abkürzungen:
ALT = Alanin-Aminotransferase; ARR = absolute Risikoreduktion; H'g = Hedges'g; IAR = Infusionsassoziierte Ereignisse bis zu vier Stunden nach Infusion; KI = Konfidenzintervall; LDL-C = LDL Cholesterin; MW = Mittelwert; SAP = statistischer Analyseplan; SE = Standardfehler; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; U/L = Units per Liter; UE = Unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< sechs Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel
ca. vier bis fünf Patienten
 - b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< sechs Monate) rasch fortschreitend)
ca. 27 bis 838 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kanuma® (Wirkstoff: Sebelipase alfa) unter folgendem Link http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Februar 2016).

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sebelipase alfa soll nur durch in der Therapie von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselerkrankungen oder chronischen Lebererkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten²

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel	540 100,08 € – 6 481 200,96 €
Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)	270 050,04 € – 1 080 200,16 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. März 2016 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2018 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sebelipase alfa ist der 1. Oktober 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Sebelipase alfa zur langfristige Enzymersatztherapie mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-08) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Sebelipase alfa](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sebelipase alfa

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sebelipase alfa
- **Handelsname:** Kanuma®
- **Therapeutisches Gebiet:** Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Synageva BioPharma Limited
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.01.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.01.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-10-01-D-187)

- [Modul 1 \(530.2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1168/2015-09-25_Modul1_Sebelipase-alfa.pdf)
- [Modul 2 \(372.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1168/2015-09-25_Modul2_Sebelipase-alfa.pdf)
- [Modul 3 \(1.0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1170/2015-09-25_Modul3A_Sebelipase-alfa.pdf)
- [Modul 4 \(3.9 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1171/2015-09-25_Modul4A_Sebelipase-alfa.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.01.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1172/2015-12-22_Nutzenbewertung-G-BA_Sebelipase%20alfa.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1172/2015-12-22_Nutzenbewertung-G-BA_Sebelipase%20alfa.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(112.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1173/2015-12-15_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG_Sebelipase-alfa.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1173/2015-12-15_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG_Sebelipase-alfa.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.01.2016
- Mündliche Anhörung: 09.02.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Sebelipase alfa - 2015-10-01-D-187*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.01.2016** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sebelipase alfa - 2015-10-01-D-187* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 09.02.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.02.2016 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 26.01.2016

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alexion Pharma Germany GmbH	25.01.2016
Professor Schwab (Universitätsklinikum Freiburg)	22.01.2016
Professor Baumann (Medizinische Hochschule Hannover)	24.01.2016
Bundesverband der Industrie e.V. (BPI)	25.01.2016
Dr. Lampe (Helios Dr. Schmidt Kliniken Wiesbaden)	25.01.2016
Professor Canbay (Uniklinikum Essen)	25.01.2016
Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	25.01.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Alexion Pharma Germany GmbH	Jiresch, Hr. Dr. Schmidt, Hr. Dr. Hardenberg, Fr. Dr. Schönermark, Hr. Prof.
Professor Schwab (Universitätsklinikum Freiburg)	Schwab, Hr. Prof.
Professor Baumann (Medizinische Hochschule Hannover)	Baumann, Hr. Prof.
Bundesverband der Industrie e.V. (BPI)	Pitluck, Fr. Wilken, Hr. Dr.
Professor Canbay (Uniklinikum Essen)	Canbay, Hr. Prof.
Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Rasch, Hr. Dr. Werner, Hr. Dr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alexion Pharma Germany GmbH						
Jiresch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schmidt, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hardenberg, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schönermark, Hr. Prof.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Professor Schwab (Universitätsklinikum Freiburg)						
Schwab, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Professor Baumann (Medizinische Hochschule Hannover)						
Baumann, Hr. Prof.	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bundesverband der Industrie e.V. (BPI)						
Pitluck, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Professor Canbay (Uniklinikum Essen)						
Canbay, Hr. Prof.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Alexion Europe SAS

Datum	25.01.2016
Stellungnahme zu	Sebelipase alfa/ Kanuma®
Stellungnahme von	Alexion Europe SAS

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Sebelipase alfa (Kanuma[®]) handelt es sich um eine langfristige Enzyersatztherapie für Patienten aller Altersgruppen mit Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel). Die Zulassung für Kanuma[®] als Medikament zur Behandlung seltener Krankheiten (Orphan-Arzneimittel) in der Europäischen Union wurde am 28. August 2015 erteilt. Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs zur wirksamen Behandlung von LAL-Mangel wurde ein beschleunigtes Verfahren der Marktzulassung gewährt, während die Studien noch liefen [1].</p> <p>Am 1. Oktober 2015 reichte Synageva BioPharma Limited gemäß § 35a SGB V ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Kanuma[®] ein. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dokuments war das von Alexion Europe SAS übernommene Unternehmen Synageva BioPharma Limited noch der Inhaber der Marktzulassung und das verantwortliche pharmazeutische Unternehmen. Seit Oktober 2015 ist Alexion Europe SAS (Alexion) der Inhaber der Marktzulassung für Kanuma[®]. Die Nutzenbewertung durch den G-BA wurde am 4. Januar 2016 veröffentlicht.</p> <p>Alexion möchte hiermit insbesondere zu zwei allgemeinen Aspekten Stellung nehmen und abschließende Bemerkungen zum Zusatznutzen vorlegen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Bestätigung des dramatischen Effekts von Sebelipase alfa hinsichtlich der Mortalität der Säuglinge mit LAL-Mangel; Alexion legt hierzu weitere Daten vor 2 Berücksichtigung der patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte im Hinblick auf den progressiven Verlauf der Erkrankung 	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3 Abschließende Bemerkungen zum Zusatznutzen	
<p>1. Bestätigung des dramatischen Effekts von Sebelipase alfa hinsichtlich der Mortalität; Alexion legt hierzu weitere Daten vor</p> <p>Anmerkung G-BA:</p> <p><i>„Hinsichtlich des Überlebens zeigte sich im Vergleich zur historischen Kontrolle unter Berücksichtigung des erheblichen Verzerrungspotentials eine zum Teil deutliche Verlängerung des Überlebens über den 12. Lebensmonat hinaus.“ (S. 79)</i></p> <p><i>„Zwar deuten die Daten auf einen Überlebensvorteil der Kinder durch die Behandlung mit Sebelipase alfa hin, in der Studie LAL-CL03 fehlen jedoch weiterführende, hinreichend aussagekräftige Angaben über den Gesundheitszustand der Kinder.“ (S. 79)</i></p> <p>Anmerkung Alexion:</p> <p>LAL-Mangel bei Säuglingen ist ein medizinischer Notfall, der mit einer erheblichen Krankheitslast verbunden ist. Das frühe Auftreten schwerwiegender Symptome wird bereits im medianen Alter von einem Monat beobachtet. Bei Säuglingen mit LAL-Mangel kommt es zu einer rasch fortschreitenden Verschlechterung ihres Zustands, der durch Malabsorption, Wachstums- und Gedeihstörung und Leberversagen mit einem medianen Todesalter von 3,7 Monaten gekennzeichnet ist [2]. Unbehandelte Säuglinge mit LAL-Mangel sterben in den ersten Lebensmonaten. Der frühzeitige Säuglingstod lässt sich weitgehend auf eine schwere Gedeihstörung und/oder rasch fortschreitende Leberfunktionsstörung zurückführen [3, 4].</p> <p>Sebelipase alfa ist das erste und einzige spezifische Medikament, das für die langfristige Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel zugelassen</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist. Die Behandlung von Säuglingen mit LAL-Mangel mit Sebelipase alfa (LAL-CL03-Studie) wies ein signifikant verlängertes Überleben nach, das den primären Endpunkt im Vergleich zu einer unbehandelten historischen Kontrollgruppe darstellte (LAL-1-NH01-Studie). In der unbehandelten historischen Kontrollgruppe, die nach denselben klinischen Merkmalen abgestimmt wurde wie die in die LAL-CL03-Studie aufgenommenen Patienten, liegt die Kaplan-Meier-Schätzung für das Überleben über zwölf Lebensmonate hinaus bei 0 %. Zusätzlich zum signifikant verbesserten Überleben weisen die verfügbaren Daten eine klinisch signifikante Verbesserung für weitere krankheitsbezogene Hauptparameter auf: Wachstum, Leber- und Milzparameter. Zudem konnten die überlebenden Säuglinge von der Intensivstation nach Hause entlassen werden. Die Ergebnisse des Entwicklungstests Denver II Developmental Screening Test zeigten außerdem, dass die Kinder nicht nur überleben, sondern sich auch normal entwickeln können.</p> <p>Die meisten Morbiditätsendpunkte, die in der LAL-CL03-Studie erhoben wurden, wurden vom G-BA als patientenrelevante Endpunkte bewertet. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden sie jedoch aufgrund der methodologischen Einschränkungen nicht berücksichtigt. Bei derart seltenen und schwer verlaufenden Krankheiten ist es ethisch nicht möglich, Studien zu entwerfen, die einer höheren Evidenzstufe entsprechen. Die Ergebnisse der anerkannten Morbiditätsendpunkte sollten als weitere Evidenz für eine verbesserte Gesamtfunktion und eine signifikant reduzierte Krankheitslast akzeptiert und somit auch zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Im IQWiG-Methodenpapier wird ein „dramatischer Effekt“ einer therapeutischen Intervention wie folgt ausgeführt: <i>„Ist der Verlauf einer Erkran-</i></p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>kung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar und bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs, so kann der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi-) deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten belegt werden. Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für einen Nutzenbeleg sein können.“ [5] Weiter heißt es dort: „Wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie.“ [5]</i></p> <p>Aufgrund dieser Definition kommt Alexion zu dem Schluss, dass vor dem Hintergrund der Tatsache, dass es sich bei der im Dossier relevanten Indikation um eine genetische Erkrankung handelt, gerechtfertigter Weise von einem dramatischen Effekt gesprochen werden kann. Die historische Patientenpopulation der Studie LAL-1-NH01 zeigt ohne jeden Zweifel den deterministischen Verlauf der unbehandelten Erkrankung: keines der Kinder überlebte länger als 12 Monate.</p> <p>Der dramatische und bisher nicht erreichte Effekt bezüglich der Überlebensrate der Säuglinge mit LAL-Mangel in Verbindung mit der Verbesserung patientenrelevanter Morbiditätsendpunkte wurde von der EMA anerkannt. Dies spiegelt sich in der folgenden Aussage wider: „<i>In view of the very promising results observed when treating patients with early onset LAL, the Applicant might consider submitting a MAA for this</i></p>	<p>Aufgrund der Unterschiede in der Überlebensdauer aus der Studie LAL-CL03 und der historischen Kontrolle lässt sich insgesamt ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten.</p> <p>Aufgrund der bereits diskutierten Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer historischen Kontrolle lassen die Ergebnisse keine quantitative Beurteilung der positiven Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>population without awaiting the results in the late onset LAL population. A rapid access to treatment in the early onset population is considered an important unmet medical need and thus we encourage the Applicant to gather all data they have and assess whether MAA can be pursued for this very limited population. In this respect the Applicant is advised to contact the Agency for a follow-up SA once more data are collected, e.g. min 4-5 patients.” [6]</i></p> <p>Zudem wird das Verfahren aufgrund des Fehlens einer wirksamen und sicheren Behandlung und der hohen Mortalität der Krankheit bei Säuglingen im Rahmen eines <i>accelerated assessment</i> beurteilt, was die Ausnahmestellung von Sebelipase alfa weiter hervorhebt [1].</p> <p>Neben seiner nachgewiesenen Wirksamkeit hat sich die Sebelipase alfa Behandlung als sicher erwiesen, was auch von der EMA bestätigt wurde [1]. Da es sich bei der Krankheit um eine sehr seltene (Orphan-) Erkrankung handelt, bleibt die Exposition zum Produkt eingeschränkt, rechtfertigte jedoch eine volle Marktzulassung [1].</p> <p>Zusammengefasst schlägt Alexion vor, dass der G-BA den hohen, nicht gedeckten medizinischen Bedarf speziell für die Säuglinge bzw. Kinder der LAL-CL03-Studie berücksichtigt und die vorgelegte Evidenz für die Verbesserung krankheitsspezifischer Morbiditätsendpunkte anerkennt, die auf eine signifikante Verbesserung des Gesundheitsstatus der betroffenen Kinder hinweisen.</p> <p>Zur weiteren Untermauerung der Wirksamkeit von Sebelipase alfa stellt Alexion in den spezifischen Aspekten zu dieser Stellungnahme eine Aktualisierung zur derzeitigen Entwicklung und Krankheitslast der Säuglinge bzw. Kinder aus der pivotalen Studie LAL-CL03 bereit (spezifischer</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wiesen die Ergebnisse der Lebensqualitätstests (CLDQ und PED) keine signifikanten Unterschiede zwischen der placebo-kontrollierten Gruppe und den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten auf. Dieses Ergebnis hebt zusätzlich das Sicherheitsprofil von Sebelipase alfa hervor, da durch die Behandlung kein negativer Einfluss auf die Lebensqualität bei den behandelten Patienten ausgelöst wurde.</p> <p>Alexion begrüßt, dass LDL-C vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt bei Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel akzeptiert wurde. Der gestörte Fettstoffwechsel bei Patienten mit LAL-Mangel führt zu erhöhten Werten des Gesamtcholesterins, der Triglyzeride und des Lipoprotein-Cholesterins mit niederer Dichte (LDL-C) sowie zu verringerten Werten von Lipoprotein-Cholesterin mit hoher Dichte (HDL-C). Weiterhin wird er mit einer beschleunigten, frühzeitigen Arteriosklerose in Verbindung gebracht. Ein gestörter Fettstoffwechsel sowie das assoziierte Risiko einer beschleunigten Arteriosklerose sind wichtige klinische Ergebnisse, die in der LAL-Mangel-Population zur Morbidität und Mortalität beitragen. Die LDL-C-Werte sind deutlich höher als bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber (NAFLD)/nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) und präsentieren sich bereits im frühen Lebensalter. Dies deutet daraufhin, dass die erhöhten LDL-C-Werte dauerhaft sind und nicht wesentlich durch diätetische Einflüsse oder lipidsenkende Medikamente beeinflusst werden [7]. Erkenntnisse anderer genetischer Erkrankungen, die sich auf LDL-C-Werte im frühen Lebensalter auswirken, heben die Bedeutung der Dauer einer LDL-C-Exposition und die absolute Höhe von LDL-C bei der Beurteilung einer arteriosklerotischen kardiovaskulären Krankheit insgesamt hervor [8]. Wie in der LAL-CL02-Studie gezeigt wurde, führte die Behandlung mit Sebelipase alfa im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu einer signifikant größeren mittleren Reduktion von LDL-C (-28,4 % versus -6,2 %) und liefert damit einen wichtigen Beitrag zur Prävention arteriosklerotischer Erkrankungen.</p>	<p>Mangel. Für beide Fragebögen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p>Für den Endpunkt Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentration ergab sich für die Sebelipase alfa-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung im Verlauf der Studie (28,4% im Vergleich zu 6,2 % jeweils bezogen auf den Baseline-Wert; $p < 0,001$). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusätzlich zu LDL-C Reduktion erachtet Alexion auch eine Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT)- und des Leberfettgehalts als patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>Im Allgemeinen muss darauf hingewiesen werden, dass Nachweise für die Validierung von Surrogatparametern für seltene Erkrankungen aufgrund methodologischer und statistischer Beschränkungen kaum erbracht werden können. Die Durchführung einer ereignisgesteuerten, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie in einer Population von Patienten mit einer Krankheit wie LAL-Mangel, deren Prävalenz extrem niedrig ist, sowie mit einer variablen Ereigniszeitrate wird als nicht durchführbar betrachtet. Sie würde eine substantielle Anzahl von Patienten sowie viele Jahre der Nachbeobachtung erfordern. Stattdessen möchte Alexion betonen, dass das Studienprogramm für Sebelipase alfa den gesamten Symptomkomplex dieser höchst seltenen und multisystemischen Krankheit abdeckt.</p> <p>Basierend auf allen verfügbaren Daten zu LAL-Mangel wurde als primärer Endpunkt der Sebelipase alfa Pivotalstudie (LAL-CL02) die Normalisierung der ALT-Werte gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none">• ALT ist ein allgemein anerkannter Biomarker für das Vorliegen einer Leberschädigung. Insbesondere ist eine anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen im Kontext bekannter chronischer Lebererkrankungen und/oder arzneimittelinduzierter Leberschädigungen klinisch signifikant [9].• Bereits in der Vergangenheit wurden bei anderen chronischen Leberkrankheiten ALT-Werte als relevanter Endpunkt verwendet (z. B. in Kombination mit virologischen Endpunkten bei viraler Hepatitis (Tyzeka® (Telbivudin) bei Hepatitis B; Hepsera® (Adefovirdipivoxil) bei pädiatrischen Patienten mit Hepatitis B); siehe auch	<p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p> <p>Die dem zulassungsgemäßen Einsatz des Arzneimittels zugrunde liegende Therapiesituation ist jedoch durch besondere Umstände geprägt, die es ausnahmsweise als begründet erscheinen lassen, von dem Erfordernis der Durchführung und Vorlage einer weiteren, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens des Arzneimittels abzusehen.</p> <p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>CHMP/EWP/6172/03 Richtlinie zur klinischen Beurteilung von Medizinprodukten zur Behandlung von Hepatitis B [10]); und</p> <ul style="list-style-type: none">• Der Endpunkt konnte bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten zuverlässig bestimmt werden, was ein wichtiger Aspekt ist bei einer Krankheit, die vor allem eine pädiatrische Population betrifft. <p>Die LAL-CL02-Studie zeigt im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten einen klaren Nutzen für das Erreichen einer ALT-Normalisierung. Ein statistisch signifikanter Rückgang ($p < 0,0001$) der ALT-Werte, ausgehend von Baseline, wurde in der Sebelipase alfa Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet. Dabei kam es zu allen beurteilten post-Baseline Zeitpunkten in der Sebelipase alfa-Gruppe zu niedrigeren durchschnittlichen ALT-Werten als in der Placebo-Gruppe. Zudem erreichten alle in der Sebelipase alfa-Gruppe behandelten Patienten reduzierte ALT-Werte, und bei 90 % ging auch der Leberfettgehalt zurück. Dies deutet darauf hin, dass eine Verminderung des Leberschadens und die Fähigkeit, eine Lipid-Homöostase wiederherzustellen, welches entscheidende Ziele bzw. Aufgaben zur Risikominderung bei schwerwiegenden Leber- und kardiovaskulären Komplikationen sind, bei Patienten mit LAL-Mangel bereits in der LAL-CL02 Studie beobachtet wurden.</p> <p>Der statistisch signifikante primäre Endpunkt von LAL-CL02 liefert zusammen mit den klinisch bedeutenden, sekundären Endpunkten den Gesamtnachweis, der den klinischen Nutzen von Sebelipase alfa für die Behandlung dieser seltenen, multisystemischen Krankheit aufzeigt. Er bestätigt auch, dass die wirksame Enzyersatztherapie an der pathophysiologischen Ursache des LAL-Mangels ansetzt. Die sekundären Endpunkte der LAL-CL02-Studie erfassen insbesondere die Wiederherstellung der Homöostase des Fettstoffwechsels. Dies konnte durch die Korrektur der Dyslipidämie und die Verbesserung des Leberfettgehalts der</p>	<p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienteilnehmer gezeigt werden (das akkumulierte Substrat bei Patienten mit LAL-Mangel).</p> <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass neben LDL-C weitere patientenrelevante Endpunkte für Kinder und Erwachsene mit LAL-Mangel vorliegen. Bei Patienten mit LAL-Mangel kommt es zu einer Progression, die zu kardiovaskulären Komplikationen und Leberkomplikationen führen, die letztlich ein hohes Sterberisiko bergen [3, 11]. Die klinischen Bewertungen zur Beurteilung des LAL-Mangels bestehen aus mehreren krankheitsbezogenen Laborparametern. Die gemeinsame Bewertung dieser Parameter, LDL-C, HDL-C, ALT und Leberfettgehalt erlaubt dem Kliniker eine Gesamtbeurteilung des Gesundheitszustandes des Patienten und des Fortschreitens des LAL-Mangels.</p> <p>Alexion schlägt vor, die ALT-Normalisierung und den Leberfettgehalt als patientenrelevante Ergebnisse anzuerkennen. LAL-Mangel führt zu fortschreitender Leberfibrose, -zirrhose und schließlich zu Leberversagen, wobei es sich eindeutig um patientenrelevante Endpunkte handelt, die nicht reversibel sind.</p> <p>Auf die Relevanz und Validität der jeweiligen Endpunkte wird in den spezifischen Aspekten dieser Stellungnahme (spezifische Aspekte Nr.4 a-c) näher eingegangen.</p>	<p>Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.</p>
<p>3. Abschließende Bemerkungen zum Zusatznutzen</p> <p>In den allgemeinen und spezifischen Aspekten dieser Stellungnahme geht Alexion auf die vom G-BA diskutierten Aspekte der Nutzenbewertung ein.</p> <p>Alexion legt aktuelle Informationen zum Überlebensstatus und die Entwicklung der Kinder der LAL-CL03-Studie sowie zusätzliche Daten und</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berichte über das Überleben und das altersabhängige Gewicht (WFA) vor (spezifischer Aspekt Nr. 3). Diese Daten weisen darauf hin, dass Säuglinge bzw. Kinder, die mit Sebelipase alfa behandelt werden, ein normales Leben führen können; das älteste Kind ist mittlerweile 5 Jahre alt und geht zur Schule. Darüber hinaus werden zusätzliche Informationen über die Morbiditätsendpunkte Denver II-Entwicklungstest und Leber- und Milzvolumen vorgelegt, die daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten. Diese Daten liefern zusätzliche Informationen über den Gesundheitsstatus der mit Sebelipase alfa behandelten Kinder der LAL-CL03-Studie (spezifischer Aspekt-Nr. 2a-b).</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme werden zudem offenen Fragen hinsichtlich des Status des medizinischen Fortschritts von <i>Best Supportive Care</i> in der Studie LAL-1-NH01 und hinsichtlich der Selektionskriterien in der LAL-CL03-Studie beantwortet (spezifischer Aspekt Nr. 1a-b).</p> <p>Alexion legt für die Kinder und Erwachsenen mit LAL-Mangel weitere Daten über die Patientenrelevanz der Morbiditätsendpunkte ALT, Leber- und Milzvolumen sowie Leberfettgehalt vor (spezifischer Aspekt Nr. 4a-c), die in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Daher ist, wie im Dossier bereits ausgeführt, festzuhalten, dass Kanuma® (Sebelipase alfa) angesichts des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs, der Gesamtheit der aussagekräftigen klinischen Evidenz und dessen Eignung zur Behandlung der der Erkrankung zugrundeliegenden Ursache als langfristige Enzyersatztherapie eine bedeutsame Verbesserung des tatsächlichen Nutzens für alle Patienten mit LAL-Mangel bietet. Die Ergebnisse der Studien zeigen zudem, dass alle Patienten mit LAL-Mangel eine vergleichbare Pathologie der Leber aufzeigen. Die Behandlung mit Sebelipase alfa führt nicht nur zu einer Verbesserung des Überlebens, sondern auch zu einer deutlichen Verbesserung der Morbidität. Die Verbesserung der Symptomatik zeigt sich über die gesamte LAL-</p>	<p>Die Ergebnisse der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 können nur eingeschränkt berücksichtigt werden, da eine Verzerrung der Studienergebnisse vorliegt. Insbesondere sind einarmige Studien und historische Kontrollen generell mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet. Die in der Studie verwendeten Dosierungen weichen gegenüber den Empfehlungen der Fachinformation durch eine für alle Patienten zu niedrig gewählte Anfangsdosierung von 0,35 mg/kg/Woche und durch eine für einen Patienten zu hoch gewählte Dosissteigerung auf 5,0mg/kg/Woche ab.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stuft der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend) als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mangel Population hinweg. Durch die Enzymersatztherapie wird die Progression der Lebererkrankung aufgehalten oder umgekehrt und daher ist es zu erwarten, dass eine spätere Lebertransplantation vermieden werden kann.</p> <p>Der deutliche Effekt von Sebelipase alfa – gezeigt in der LAL-CL02 und LAL-CL03 Studie anhand von Daten zur Mortalität und Morbidität - begründet aus Sicht von Alexion zweifelsfrei und überzeugend den bedeutsamen Zusatznutzen von Sebelipase alfa für alle Patienten.</p>	<p>zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich..</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Übersicht</p> <p>In der Stellungnahme von Alexion werden im Folgenden weitere Themen kommentiert, die im Rahmen der Nutzenbewertung des G-BA angesprochen wurden. Es handelt sich dabei um die folgenden Themen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eignung der LAL-1-NH01-Studie als historische Kontrolle für die LAL-CL03-Studie <ol style="list-style-type: none"> a. Vergleichbarkeit von <i>Best Supportive Care</i> im Verlauf der Jahre; Alexion legt hierzu neue Daten vor b. Selektionskriterien der in die Studie LAL-CL03 eingeschlossenen Patienten 2. Relevanz der verfügbaren Morbiditätsdaten für Säuglinge der LAL-CL03-Studie mit LAL-Mangel <ol style="list-style-type: none"> a. Leber- und Milzvolumen b. Denver II-Entwicklungstest 3. Weiterführende Angaben zum Gesundheitszustand der Kinder (LAL-CL03); Alexion legt hierzu weitere Daten vor 4. Relevanz und Validität der Morbiditätsendpunkte bei Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel 	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> a. Normalisierung der ALT-Werte b. Leber- und Milzvolumen und Fettgehalt c. Ausmaß der Ergebnisse für Leber- und Milzvolumen 	
Seite 79, Zeile 1- 5	<p>1. Eignung der LAL-1-NH01-Studie als historische Kontrolle für die LAL-CL03-Studie</p> <p>1a. Vergleichbarkeit von <i>Best Supportive Care</i> im Verlauf der Jahre; Alexion legt hierzu neue Daten vor</p> <p>Anmerkung G-BA:</p> <p><i>„Die Patienten der LAL-1-NH01-Studie wurden nach dem 1. Januar 1985 diagnostiziert. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der historischen Kontrolle eingeschlossenen Kinder aufgrund des allgemeinen medizinischen Fortschritts unter heutigen Bedingungen ein längeres Überleben hätten erreichen können.“</i></p> <p>Anmerkung Alexion:</p> <p>Ein LAL-Mangel bei Säuglingen ist ein medizinischer Notfall, da es bei den Patienten zu einem raschen Fortschreiten der Krankheit kommt, die durch signifikante Malabsorption, Gedeihstörung und Le-</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berversagen mit einem medianen Sterbealter von 3,7 Monaten gekennzeichnet ist [2]. Bei diesen Säuglingen entwickeln sich sehr schnell Leberfibrose und -zirrhose, die auf die massive Akkumulation von Cholesterinestern und Triglyzeriden insbesondere in der Leber, aber auch in der Milz, den Nebennieren, den Lymphknoten, der Darmschleimhaut und dem vaskulären Endothel zurückzuführen sind. Die Folge ist ein Multiorganversagen, das zu einem frühen Tod führt [3].</p> <p>In die historische Kontrollstudie LAL-1-NH01 wurden Säuglinge mit LAL-Mangel über den Zeitraum von 1985 bis 2012 eingeschlossen. In diesem Zeitfenster gab es vor der Verfügbarkeit von Sebelipase alfa keine zugelassene krankheitsspezifische Behandlung für diese Patienten. Die bestehenden Ansätze zur Behandlung der Erkrankung, die sich im Laufe der Zeit nicht verändert haben, konzentrieren sich auf unterstützende Maßnahmen zur Reduzierung der Krankheitslast und Komplikationen der Erkrankung [3]. Insbesondere bei Säuglingen haben diese Maßnahmen einen palliativen Charakter, was auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen ist, die sich auf viele Organe auswirkt und nur wenige Wochen oder Monate nach der Geburt zum Tod führt.</p> <p>Alexion ist davon überzeugt, dass eine Subgruppe der Studienpopulation der LAL-1-NH01-Studie eine geeignete historische Kontrollgruppe darstellt (n=21). Die LAL-1-NH01-Studie umfasst Patienten, die die klinische Diagnose bis zum Jahr 2012 erhalten haben und in</p>	<p>Insbesondere für die Studie LAL-CL03 ist durch die gewählten Studieneinschlusskriterien keine sichere Differenzierung zwischen einem LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp und der prognostisch günstigeren CESD gewährleistet. Obwohl der LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp durch ein absolutes, bzw. weitgehendes Fehlen der LAL-Aktivität gekennzeichnet ist, war lediglich ein unspezifischer LAL-Mangel gefordert. Auch das fakultative Einschlusskriterium nicht weiter spezifizierter Genmutation erlaubte keine Differenzierung zwischen beiden Ausprägungen des LAL-Mangels. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die auf das Merkmal Gedeihstörung eingeschränkte phänotypische Charakterisierung der Population.</p> <p>Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass die Patienten der Studie LAL-CL03 nicht hinreichend mit den Patienten der historischen Kontrollkohorte LAL-1-NH01 vergleichbar sind. Bestätigende Hinweise, dass in die Studie LAL-CL03 Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen wurden ergeben sich aus den Baseline-Daten beider</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Studie eingeschlossen wurden. Angesichts der Seltenheit des LAL-Mangels wurden Fälle ab dem Jahr 1985 für den Einschluss in die LAL-1-NH01-Studie zugelassen. Die Mehrheit der Fälle wurde jedoch in den letzten Jahren diagnostiziert, so dass man davon ausgehen kann, dass die Behandlung dem aktuellsten medizinischen Fortschritt entspricht, der auch für Patienten der LAL-CL03-Studie zutraf.</p> <p>Ein Vergleich von Patienten der LAL-1-NH01-Studie, die vor bzw. nach 2005 diagnostiziert wurde, ergab unabhängig von der Behandlung die sie erhielten, keine signifikanten Unterschiede. Eine zusätzliche Analyse ergab, dass das mediane Sterbealter und das Überleben bei Patienten, die die Diagnose nach 2005 erhalten haben keine Unterschiede zu den Patienten vor 2005 aufweisen.</p> <p>Diagnose vor dem 1. Januar 2005 (n=12):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianes Alter bei Tod 3,4 Monate (Spannweite: 1,4 bis 7,1 Monate) <p>Diagnose am oder nach dem 1. Januar 2005 (n=9)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianes Alter bei Tod 2,8 Monate (Spannweite: 2,2 bis 6,0 Monate) <p>(Ein Patient, bei dem das Diagnosedatum fehlte, wurde so eingestuft als sei die Diagnosestellung vor Januar 2005 erfolgt.)</p>	<p>Populationen. Zum medianen Zeitpunkt der ersten Gabe von Sebelipase alfa in der Interventionsgruppe, war in der historischen Kontrolle bereits die Hälfte der Patienten verstorben. Die Säuglinge der historischen Kontrolle hatten ein medianes Sterbealter von 3,0 Monaten, während das mediane Alter der Säuglinge der Studie LAL-CL03 bei der Gabe der ersten Dosis 2,99 Monate betrug. Darüber hinaus betrug das mediane Geburtsgewicht (WFA) bei den Säuglingen der Interventionsgruppe 81,33 % (WHO Perzentile) und bei den Säuglingen der Kontrollgruppe 43,3 % (WHO Perzentile). Das bessere Gesamtüberleben der Säuglinge aus der Studie LAL-CL03 kann möglicherweise durch den Einschluss von Patienten mit besserer Prognose in die Studie LAL-CL03 erklärt werden. Die Aussagekraft des vorgelegten Vergleichs wird darüber hinaus durch die kleine Fallzahl von N=9 in der Interventionsstudie LAL-CL03 eingeschränkt.</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus diesem Grund ist es korrekt und wissenschaftlich robust, die in LAL-1-NH01 präsentierten Daten als historischen Kontrollarm für die LAL-CL03-Studie zu verwenden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Säuglinge der LAL-1-NH01-Studie erhielten die beste verfügbare unterstützende Behandlung (<i>Best Supportive Care</i>) in der Form wie sie von dem behandelnden Arzt festgelegt wurde. Daher stellt diese Population eine angemessene und vergleichbare historische Kontrollgruppe für die Patienten der LAL-CL03-Studie dar. Da es außerdem keine signifikanten Änderungen bei den Behandlungsoptionen in den letzten Jahren gegeben hat, ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.</p>	
Seite 79, Zeile 5- 6	<p>1b. Selektionskriterien der in die Studie LAL-CL03 eingeschlossenen Patienten</p> <p>Anmerkung G-BA:</p> <p><i>„Zudem hatten die in LAL-CL03 eingeschlossenen Kinder bereits mindestens bis zum Einschluss überlebt.“</i></p> <p>Anmerkung Alexion:</p>	Für die Studie LAL-CL03 ist durch die gewählten Studieneinschlusskriterien keine sichere Differenzierung zwischen einem LAL-Mangel

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie im Dossier und in der Nutzenbewertung dargelegt wurde, war das mediane Alter der Kinder der LAL-CL03-Studie bei Diagnosestellung (2,8 Monate, Min.: 0 Monate, Max.: 5,8 Monate) mit dem der historischen Studie LAL-1-NH01 (2,63 Monate, Min.: 1,28 Monate, Max.: 4,96 Monate) vergleichbar. Dies zeigt, dass die Patienten der LAL-CL03-Studie eine repräsentative Kohorte für Säuglinge mit LAL-Mangel sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Basierend auf den demografischen Daten der Säuglinge der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 stimmen beide Kohorten überein.</p>	<p>vom Wolman Phänotyp und der prognostisch günstigeren CESD gewährleistet. Obwohl der LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp durch ein absolutes, bzw. weitgehendes Fehlen der LAL-Aktivität gekennzeichnet ist, war lediglich ein unspezifischer LAL-Mangel gefordert. Auch das fakultative Einschlusskriterium nicht weiter spezifizierter Genmutation erlaubte keine Differenzierung zwischen beiden Ausprägungen des LAL-Mangels. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die auf das Merkmal Gedeihstörung eingeschränkte phänotypische Charakterisierung der Population.</p> <p>Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass die Patienten der Studie LAL-CL03 nicht hinreichend mit den Patienten der historischen Kontrollkohorte LAL-1-NH01 vergleichbar sind. Bestätigende Hinweise, dass in die Studie LAL-CL03 Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen wurden ergeben sich aus den Baseline-Daten beider Populationen. Zum medianen Zeitpunkt der ersten Gabe von Sebelipase alfa in der Interventionsgruppe, war in der historischen Kontrolle bereits die Hälfte der Patienten verstorben. Die Säuglinge der historischen Kontrolle hatten ein medianes Sterbealter von 3,0 Monaten, während das mediane Alter der Säuglinge der Studie LAL-CL03 bei der Gabe der ersten Dosis 2,99 Monate betrug. Darüber hinaus betrug das mediane Geburtsgewicht (WFA) bei den Säuglingen der Interventionsgruppe 81,33 % (WHO Perzentile) und bei den Säuglingen der Kontrollgruppe 43,3 % (WHO Perzentile). Das bessere Gesamtüberleben der Säuglinge aus der Studie LAL-CL03 kann</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		möglicherweise durch den Einschluss von Patienten mit besserer Prognose in die Studie LAL-CL03 erklärt werden. t.
Seite 45, Zeile 36-47	<p>2. Relevanz der verfügbaren Morbiditätsdaten für Säuglinge der LAL-CL03-Studie mit LAL-Mangel</p> <p>2a. Leber- und Milzvolumen</p> <p>Anmerkung G-BA:</p> <p><i>„Eine Rationale für die Festlegung der Normalwerte der Leber- und Milzgröße auf 2,5 % bzw. 0,2 % des Körpergewichts wurde nicht angegeben. Diese Normwerte werden zum Teil auch in anderen Studien angewendet [REF], eine Validierung des Wertes wurde jedoch nicht gezeigt. Im Studienbericht wie auch im Dossier werden zudem Angaben über die klinische Relevanz der Leber- und Milzvergrößerung gemacht, wobei unklar ist, wie die klinische Relevanz beurteilt wurde. Diese Angaben werden daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Darüber hinaus wurde das Leber- und Milzvolumen auch bei Patienten als normal bzw. abnormal eingestuft, bei denen keine MN Werte vorlagen. Es ist unklar, welche Parameter dieser Einstufung zugrunde lagen, so dass auch diese Informationen nicht</i></p>	<p>Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend) liegen die Ergebnisse der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie LAL-CL02 (ARISE; N = 66) mit einer Studiendauer von 20 Wochen und einem medianen Patientenalter von 16,8 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung vor</p> <p>Schwere Komorbiditäten (u.a. schwere Leberfunktionsstörungen, andere Leber-erkrankungen, HIV Infektion) sowie bereits durchgeführte intensive therapeutische Verfahren (Lebertransplantation, homologe SZT) waren Ausschlusskriterien der Studie.</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa in der Studie LAL-CL03 herangezogen werden.”</i></p> <p>Anmerkung Alexion: Die Reduktion des Leber- und Milzvolumens ist ein wichtiger Indikator für den allgemeinen Gesundheitszustand der Säuglinge, da die Organe aufgrund der fortschreitenden Fettakkumulation erheblich vergrößert sind. Als Normalwerte für Leber- und Milzvolumen gelten üblicherweise 2,5 % (Leber) bzw. 0,2 % (Milz) des Körpergewichts. Diese Werte werden häufig in anderen Studien verwendet. Beispielsweise wurden diese Werte in der Nutzenbewertung von Eliglustat berücksichtigt [12]. Daher geht Alexion davon aus, dass diese Normalwerte auch in der Nutzenbewertung von Sebelipase alfa akzeptiert werden.</p> <p>In der LAL-CL03-Studie wurden Leber- und Milzvolumen durch Palpation bewertet und zusätzlich, sofern möglich, durch bildgebende Verfahren (MRT und Ultraschall). Zu Baseline hatten die meisten Patienten eine tastbare Leber (8 von 9 Studienteilnehmern, 89 %) und eine tastbare Milz (7 von 9 Studienteilnehmern, 78 %). Die Tatsache, dass zu Baseline nicht bei allen Patienten eine bildgebende Untersuchung durchgeführt worden war, erklärt, warum für einige Patienten lediglich eine Einstufung in „normal“ oder „abnormal“ vorliegt.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neben den MRT-Daten liefert der Abdomenultraschall weitere wichtige Evidenz für die Verbesserung der Hepatosplenomegalie bei Säuglingen mit LAL-Mangel und darf nicht vernachlässigt werden, da es sich dabei um eines der auffälligsten und folgenreichsten Symptome der Erkrankung handelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Alexion schlägt vor, die Normalwerte für das Leber- und Milzvolumen in die Nutzenbewertung einfließen zu lassen.</p> <p>Die Ergebnisse des Abdomenultraschalls der Patienten, für die MN-Werte für Leber und Milz zur Verfügung standen, sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
Seite 47, Zeile 8-11 Seite 47, Zeile 12-15	<p>2b. Denver II-Entwicklungstest</p> <p>Anmerkung G-BA:</p> <p><i>„Die Definition von auffälligen und abnormen Testergebnissen ist nicht ausreichend validiert und das Vorgehen bei der Einordnung der Testergebnisse in der Studie LAL-CL03 in die Kategorien normal, auffällig oder abnorm ist unklar.“</i></p> <p><i>„Grundsätzlich wird die motorische, soziale und sprachliche Entwicklung der Kinder als patientenrelevant angesehen. Die Vali-</i></p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 46, Zeile 49	<p><i>dität der Ergebnisse aus dem Denver II-Entwicklungstest ist jedoch fraglich, da die Einteilung in die Kategorien normal, auffällig oder abnorm nicht ausreichend dargelegt wurde.“</i></p> <p><i>„Seit Juni 2015 wird der Denver II-Entwicklungstest nicht mehr gepflegt.“</i></p> <p>Anmerkung Alexion: Beim Denver II-Test handelt es sich um ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Bewertung der Entwicklung von Säuglingen und Kindern im Alter zwischen 1 Monat und 6 Jahren basierend auf leistungsbezogenen und von den Eltern berichteten Aspekten bzw. Aufgaben aus vier Funktionsbereichen: Feinmotorik und Adaptation, Grobmotorik, soziale Kontakte und Sprache [13]. Der Arzt bestimmte für jede im Test abgefragte Aufgabe, ob die Durchführung dieser Aufgabe innerhalb oder außerhalb des gemäß des Alters der Testperson zu erwartenden Erfolgsbereichs für die entsprechenden Aufgabe lag. Der Denver II-Test ist daher insofern mit einer Wachstumskurve vergleichbar, als dass beide die Altersstufen festlegen, in denen Kinder Meilensteine, wie beispielsweise Entwicklung oder Wachstum, erreichen.</p> <p>Auf der Webseite des Entwicklers des Denver II-Entwicklungstests wird ersichtlich, dass der Test seit Juni 2015 nicht mehr gepflegt</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird. Der Denver II-Entwicklungstest wurde im Rahmen der LAL-CL03-Studie allerdings vor Juni 2015 durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich zu den Angaben im Dossier führt Alexion wie folgt aus: In der Studie LAL-CL03 wurde der Test wie von Frankenburg et al. beschrieben durchgeführt [13]. Der Test umfasst bis zu 125 Items in den vier genannten Bereichen: 1) feinmotorische Funktionen wie z.B. Auge-Hand-Koordination und Handhabung kleiner Gegenstände, Greifen und Zeichnen, 2) grobmotorische Funktionen wie z.B. motorische Steuerung, Sitzen, Laufen, Springen und andere Bewegungen, 3) soziale/persönliche Entwicklung wie z.B. Aspekte von Sozialisierung innerhalb und außerhalb des häuslichen Milieus, Lächeln und 4) Sprache wie z.B. die Lautbildung und Erkennungsfähigkeit, Sprachverständnis und –gebrauch, Fähigkeit zur Zuordnung von Wörtern. In einer Validierungsstudie mit über 2000 Kindern wurde für jedes Item der Prozentsatz der Kinder ermittelt, die die Aufgaben in der betreffenden Altersgruppe erfüllt haben (25., 50., 75. und 90. Perzentile). Welche Test-Items oder -aktivitäten von den Säuglingen bzw. Kindern erfüllt werden müssen, ist altersabhängig. Die Abbildung 2 in der Publikation der Validierungsstudie zeigt eine Übersicht, die alle auf die jeweilige Altersgruppe zutreffenden Items und deren Ergebnisse abbildet [13]. (Anmerkung: Abbildung 2 in der Originalpublikation von Frankenburg besitzt eine geringe Auflösung und Qualität. Aus diesem Grund wurde zum besseren Verständnis eine Kopie dieser Abbildung in höherer Qualität</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>am Ende (letzte Seite) dieser Referenz angefügt. Diese Abbildung ist für das Verständnis des Testverfahrens von entscheidender Bedeutung.) Diese Publikation und Abbildung wurde als Referenz für die Ergebnisse der Kinder in der Studie LAL-CL03 herangezogen.</p> <p>Die Interpretation der einzelnen Items basierte auf dem Vergleich der Ergebnisse, die die Säuglinge im Vergleich zu den Säuglingen gleichen Alters in der Validierungsstudie erreicht hatten. Nach Festlegung der Alterslinie (=Alter der Testperson) gab es pro Item fünf mögliche Einstufungen:</p> <p>1. <u>Überdurchschnittlich</u>: Die Testperson erfüllt ein Item, das komplett rechts von der Alterslinie liegt. Dies ist ein Item, das die meisten Kinder dieses Alters noch nicht erfüllen sondern erst in einem späteren Alter.</p> <p>2. <u>Normal</u>: a. Die Testperson erfüllt ein Item nicht, das komplett rechts der Alterslinie liegt, bzw. verweigert sich (es wird nicht erwartet, dass Testpersonen Items erfüllen, die komplett rechts der Alterslinie liegen; siehe Abbildung 2 in der Publikation von Frankenburg). b. Die Testperson erfüllt ein Item, versagt bei einem Item oder verweigert sich einem Item, das von <75 % der Testpersonen derselben Altersgruppe in der Validierungsstudie erfüllt wurde.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. <u>Auffällig</u>: Die Testperson versagt bei einem Item, das von 75-90 % der Kinder derselben Altersgruppe in der Validierungsstudie erfüllt wurde.</p> <p>4. <u>Entwicklungsverzögert</u>: Die Testperson versagt bei einem Item oder verweigert sich einem Item, das komplett links der Alterslinie liegt.</p> <p>5. <u>Testdurchführung nicht möglich</u>: Die Testperson hatte nicht die Möglichkeit, das Item zu erfüllen, da Einwände seitens des Betreuers oder Pflegers oder andere Gründe vorlagen.</p> <p>Zur Interpretation der Untersuchung wurden nur die Scores „auffällig“, „entwicklungsverzögert“ und „Testdurchführung nicht möglich“ herangezogen.</p> <p>Für einige Items der jüngsten Altersgruppen liegen nicht alle Perzentilen vor (25., 50., 75. und 90.), z.B. Items die bereits in einer frühen Altersphase bei über 90 % der Säuglinge auftreten.</p> <p>Die Interpretation der einzelnen Test-Items wurde dann zur Einstufung der Entwicklung des betreffenden Patienten in jedem Funktionsbereich und zur Ermittlung des Gesamt-Scores herangezogen, wobei folgende Kategorien verwendet wurden:</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. <u>Normal</u>: Die Testperson zeigte keine Entwicklungsverzögerungen und maximal einmal den Score „auffällig“.</p> <p>2. <u>Auffällig</u>: Die Testperson zeigte eine oder mehrere Entwicklungsverzögerung(en) und/oder zweimal oder mehr den Score „auffällig“.</p> <p>3. <u>Test nicht möglich</u>: Die Testperson verweigerte sich bei einem oder mehreren Item(s), die vollständig links der Alterslinie lagen, oder sie verweigerte sich bei mehr als einem Item, bei dem die Alterslinie im Bereich 75 % - 90 % fiel.</p> <p>Der Denver II-Entwicklungstest ist ein allgemein anerkanntes Testverfahren zur Messung von Entwicklungsschritten bei Säuglingen und Kindern, was von der EMA im Juni 2015 anerkannt wurde [1]. Die Testergebnisse der Studie LAL-CL03 liefern deutliche Evidenz für eine normale Entwicklung der Säuglinge, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden und damit weitere Daten, die auf einen bedeutsamen, verbesserten Gesundheitszustand hinweisen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse des Denver II-Entwicklungs-Screeningtests sollten auf der Grundlage der weiteren eingereichten Erläuterungen zur exakten Definition und Operationalisierung des Tests in der Nutzenbewertung von Sebelipase alfa berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seite 79, Zeile 14-17</p> <p>Seite 79, Zeile 21-22</p>	<p>3. Weiterführende Angaben zum Gesundheitszustand der Kinder (LAL-CL03); Alexion legt hierzu weitere Daten vor</p> <p>Anmerkung G-BA:</p> <p><i>„Zwar deuten die Daten auf einen Überlebensvorteil der Kinder durch die Behandlung mit Sebelipase alfa hin, in der Studie LAL-CL03 fehlen jedoch weiterführende, hinreichend aussagekräftige Angaben über den Gesundheitszustand der Kinder.“</i></p> <p><i>„Die vorliegenden Daten lassen jedoch keine Rückschlüsse auf Langzeitwirkungen über 36 Monate hinaus zu.“</i></p> <p>Anmerkung Alexion:</p> <p>Um dieser Frage Rechnung zu tragen, legt Alexion aktualisierten Daten zum Gesundheitszustand der Säuglinge der Studie LAL-CL03 vor.</p> <p><u>Überleben</u></p> <p>Die im Dossier und im klinischen Studienbericht der Studie LAL-CL03 vorgelegten Daten basieren auf dem Daten-cut-off vom 10. Juni 2014. Alexion legt nachfolgend aktualisierte Daten zur Mortalität und zum allgemeinen Gesundheitszustand der Säuglinge bzw. Kinder per 31. Dezember 2015 vor (</p>	<p>für die Studie LAL-CL03 ist durch die gewählten Studieneinschlusskriterien keine sichere Differenzierung zwischen einem LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp und der prognostisch günstigeren CESD gewährleistet. Obwohl der LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp durch ein absolutes, bzw. weitgehendes Fehlen der LAL-Aktivität gekennzeichnet ist, war lediglich ein unspezifischer LAL-Mangel gefordert. Auch das fakultative Einschlusskriterium nicht weiter spezifizierter Genmutation erlaubte keine Differenzierung zwischen beiden Ausprägungen des LAL-Mangels. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die auf das Merkmal Gedeihstörung eingeschränkte phänotypische Charakterisierung der Population.</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tabelle 1) [Jones et al. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data. 12th Annual WORLD Symposium; San Diego, California, März 2016 - <i>In press</i>].</p> <p>Diese neue Datenübersicht zeigt, dass fünf Patienten der Studie LAL-CL03 bis zum 2. Lebensjahr überlebt haben und alle Patienten aus der Klinik entlassen worden sind. Der mit fünf Jahren derzeit älteste behandelte Patient ist ein französischer Patient, bei dem die Behandlung mit Sebelipase alfa im Alter von 4,2 Monaten einsetzte. Dieses Kind entwickelt sich gut, es wurde eingeschult und setzt die Therapie mit Sebelipase alfa fort.</p> <p>Alle Patienten konnten nach Hause entlassen werden. Bei fünf der sechs Patienten, die mehr als vier Infusionen erhalten hatten, war die Notwendigkeit von Transfusionen nicht mehr gegeben. Zwei Patienten, die zu Beginn der Studie parenteral ernährt wurden, werden heute enteral ernährt.</p>	<p>Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass die Patienten der Studie LAL-CL03 nicht hinreichend mit den Patienten der historischen Kontrollkohorte LAL-1-NH01 vergleichbar sind. Bestätigende Hinweise, dass in die Studie LAL-CL03 Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen wurden ergeben sich aus den Baseline-Daten beider Populationen. Zum medianen Zeitpunkt der ersten Gabe von Sebelipase alfa in der Interventionsgruppe, war in der historischen Kontrolle bereits die Hälfte der Patienten verstorben. Die Säuglinge der historischen Kontrolle hatten ein medianes Sterbealter von 3,0 Monaten, während das mediane Alter der Säuglinge der Studie LAL-CL03 bei der Gabe der ersten Dosis 2,99 Monate betrug. Darüber hinaus betrug das mediane Geburtsgewicht (WFA) bei den Säuglingen der Interventionsgruppe 81,33 % (WHO Perzentile) und bei den Säuglingen der Kontrollgruppe 43,3 % (WHO Perzentile). Das bessere Gesamtüberleben der Säuglinge aus der Studie LAL-CL03 kann möglicherweise durch den Einschluss von Patienten mit besserer Prognose in die Studie LAL-CL03 erklärt werden.</p>

Tabelle 1: Anteil der Patienten, die bis zum 12., 24., 36. und 48. Lebensmonat überlebten: Primary Efficacy Set (Gesamt N = 9) [Jones et al. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data. 12th Annual WORLD Symposium; San Diego, California, März 2016 - *In press*]

Überleben, n (%)	12 Lebensmonate	24 Lebensmonate	36 Lebensmonate	48 Lebensmonate
Ja	6 (66,7 %)	5 (55,6 %)	3 (33,3 %)*	1 (11,1 %)*
Dieser Alterspunkt wurde noch nicht erreicht	0	0	2 (22,2 %)	4 (44,4 %)
Nein	3 (33 %)	4 (44,4 %)	4 (44,4 %)	4 (44,4 %)

* Zwei Patienten haben das 3. Lebensjahr noch nicht vollendet, dies wird bis zum 1. März 2016 der Fall sein. [Jones et al. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data. 12th Annual WORLD Symposium; San Diego, California, März 2016 - *In press*]

Nach dem Daten-Cut-Off (10.06.2014) starb ein weiterer Patient im Alter von 15 Monaten an einem Herzstillstand. Dabei handelte es sich um einen afroamerikanischen Jungen mit Hämoglobin E-Krankheit und Formiminoglutamat-Azidämie in der medizinischen Anamnese. Die Erkrankung des Patienten wurde erstmalig Ende Novem-

Die EMA hat die Zulassung von Sebelipase alfa mit der Auflage verbunden, dass der pharmazeutische Unternehmer der Zulassungsbehörde weitere umfassende klinische Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Sebelipase alfa zur Prüfung vorlegt. Hierzu soll er unter anderem ein prospektives Register einrichten (s. EPAR zu KANUMA®, Seite 87), um u.a. Daten zur Langzeitwirksamkeit (Normalisierung der Leberfunktion), und -sicherheit (insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen, Antikörperbildung u.a.) zu erfassen.

Mit diesen Maßnahmen wird jedoch lediglich gewährleistet, dass Daten generiert werden sollen, die eine Prüfung ermöglichen, ob das Arzneimittel nach Erteilung der Zulassung auch weiterhin im Hinblick auf seine Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit die sich aus § 2 Abs.1 Satz 3, § 12 Abs. 1 SGB V ergebenden Mindestanforderungen für seine Verordnungsfähigkeit zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erfüllt. Für die Bewertung des Nutzens von Sebelipase alfa nach § 35a Abs.1 SGB V, mit der die Grundlagen für eine zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten mit diesem Arzneimittel bestimmt werden sollen, sind jedoch weitergehende Maßnahmen erforderlich.

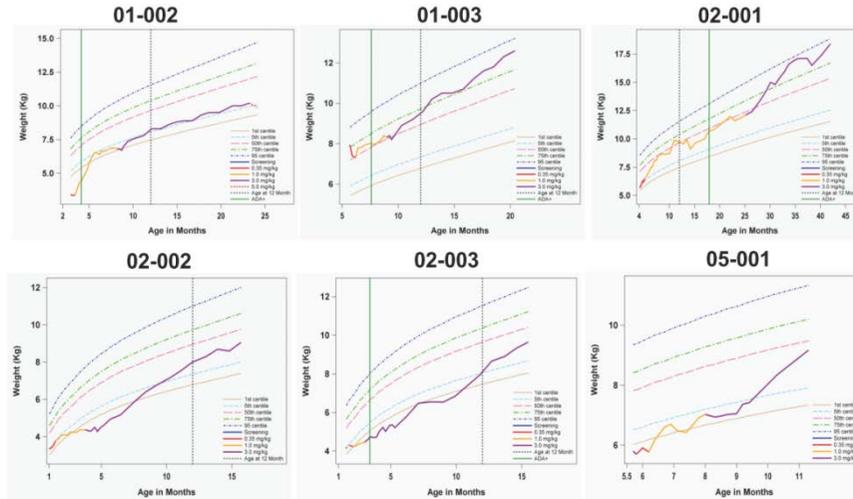
Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ber 2013 diagnostiziert und im Dezember 2013 im Alter von 5,9 Monaten wurde er in die LAL-CL03-Studie eingeschlossen. Die Dosisskalation erfolgte protokollgemäß. Am 1. August 2014 wurde der Patient von der Station entlassen und erhielt wöchentliche Infusionen. Am 7. September 2014 berichtete die Pflegemutter, dass sich der Patient ungewöhnlich verhielt, und einige Stunden später stellte die Pflegemutter fest, dass der Patient nicht mehr atmete und rief den Notdienst. Am 7. September 2014 verstarb der Patient. Es wurde eine Autopsie durchgeführt, in der chronische, mit LAL-Mangel konsistente Veränderungen und ein plötzlicher Herztod festgestellt wurden. Der Prüfarzt beurteilte es als unwahrscheinlich, dass das Ereignis „plötzlicher Herztod“ mit der Sebelipase alfa-Behandlung in Zusammenhang stand.</p> <p><u>Altersabhängiges Gewicht (WFA)</u></p> <p>Das altersabhängige Gewicht wurde vom G-BA als Indikator für Gedeihstörungen anerkannt, die mit einem erhöhten Risiko u.a. für Minderwuchs, Verhaltensprobleme und Entwicklungsverzögerungen einhergehen [14]. Eine Verbesserung der Gedeihstörungen ist somit ein robuster Indikator für einen verbesserten Gesundheitszustand der Kinder.</p>	<p>Es zeigt sich, dass das altersabhängige Gewicht (bezogen auf die jeweiligen publizierten Perzentilen) im Verlauf der Behandlung stetig ansteigt. Auch wenn die relative Gewichtszunahme bei einer Gedeihstörung bei Säuglingen und Kleinkindern ein wichtiger Parameter ist, kann der Stellenwert in der vorliegenden Fallkonstellation angesichts der verzerrenden Faktoren und fehlender Vergleichsdaten aus der Kontrollkohorte nicht abschließend beurteilt werden. Bestätigende Hinweise, dass in die Studie LAL-CL03 Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen wurden ergeben sich aus den Baseline-Daten beider Populationen. Das mediane Geburtsgewicht (WFA) betrug bei den Säuglingen der Interventionsgruppe 81,33 % (WHO Perzentile) und bei den Säuglingen der Kontrollgruppe 43,3 % (WHO Perzentile).</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie aus dem Dossier ersichtlich ist, weisen alle Säuglinge der Studie LAL-CL03 im zeitlichen Verlauf ein verbessertes altersabhängiges Gewicht auf. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurde eine zusätzliche Abbildung erstellt (Abbildung 1), woraus sich ein deutlicher Trend in Richtung einer Normalisierung des altersabhängigen Gewichts, auch über den 12. Lebensmonat hinaus, abzeichnet und damit eine deutliche Evidenz für den verbesserten Gesundheitszustand der mit Sebelipase alfa behandelten Säuglinge liefert.</p>	

Abbildung 1: Wachstumskurve des altersabhängigen Gewichts [15]



Zusammenfassend zeigen die in dieser Stellungnahme vorgelegten ergänzenden Daten und Analysen, dass es Kindern mit LAL-Mangel durch eine Behandlung mit Sebelipase alfa ermöglicht wird, ein weitgehend normales Leben außerhalb einer Klinik zu führen und sogar die Schule zu besuchen. Die zusätzlich präsentierte Abbildung der Gewichtsentwicklung unterstreicht zudem die Normalisierung des altersabhängigen Gewichts der mit Sebelipase alfa behandelten Säuglinge, was auf eine bedeutsame und bisher nicht erreichte Verbesserung der Gesamtentwicklung hindeutet.

Vorgeschlagene Änderung:

Die vorgelegten aktualisierten Daten für das Überleben und das altersabhängige Gewicht der Säuglinge und Kinder der Studie LAL-CL03 sollten als weitere aussagekräftige Evidenz für die Wirksamkeit

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und den Gesundheitszustand der Säuglinge und Kinder berücksichtigt werden.	
Seite 36, Zeile 44-51	<p>4. Relevanz und Validität der Morbiditätsendpunkte bei Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel</p> <p>4a. Normalisierung der ALT-Werte</p> <p>Anmerkung G-BA: <i>„Allerdings dient diese Meta-Analyse aufgrund methodischer Einschränkungen, etwa der fehlenden Berücksichtigung des Einflusses medikamentöser Interventionen, nicht als ausreichende Validierung für ALT als Surrogat für Mortalität. Auch die vom pU vorgelegten Studien zum Zusammenhang zwischen erhöhten ALT-Werten und Fibrose können ALT nicht als validen Surrogatendpunkt für Leberschädigungen bestätigen.</i></p> <p><i>Eine ausreichende Validierung der ALT-Normalisierung für Morbidität oder Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel liegt nicht vor.“</i></p> <p>Anmerkung Alexion: Leber-bezogene Endpunkte wie z.B. ALT sind erprobte Marker für eine Progression der vorliegenden Lebererkrankung. Der ALT-Wert</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist außerdem ein allgemein anerkannter Biomarker für das Vorliegen einer Leberschädigung. Insbesondere die anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen im Kontext bekannter chronischer Lebererkrankungen und/oder arzneimittelinduzierter Leberschädigungen ist klinisch signifikant [9].</p> <p>Daten eines hochrelevanten nicht-klinischen Modells für LAL-Mangel zeigen bei unbehandelten Tieren einen engen Zusammenhang zwischen erhöhten Transaminasen und progressiver Lebererkrankung sowie der Entwicklung von Fibrose und, bemerkenswerterweise, einen Zusammenhang zwischen dem Rückgang der Transaminasewerte und einer nachfolgenden Verbesserung der Leberhistologie sowie einem verbesserten Überleben als Reaktion auf die Behandlung mit Sebelipase alfa [16]. Des Weiteren gab es bereits in der Vergangenheit Präzedenzfälle, in denen die Normalisierung der ALT-Werte als relevanter Endpunkt in anderen Settings mit chronischen Lebererkrankungen verwendet wurde (z.B. in Kombination mit virologischen Endpunkten bei viraler Hepatitis (Tyzeka® (Telbivudin) bei Hepatitis B; und Hepsera® (Adefovirdipivoxil) bei pädiatrischen Patienten mit Hepatitis B [10]). ALT-Werte konnten zudem bei allen Patienten der LAL-CL02-Studie zuverlässig gemessen werden, was bei einer Erkrankung, die primär die pädiatrische Population betrifft, ein sehr wichtiges Kriterium ist.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weiterhin zeigen Veröffentlichungen und die Ergebnisse der historischen Kontrollstudie bei Säuglingen (LAL-1-NH01) sowie eine Beobachtungsstudie bei Kindern und Erwachsenen (LAL-2-NH01), dass anhaltend erhöhte Transaminasen bei Patienten mit dieser Krankheit nahezu einheitlich als Befund auftraten [7, 11]. Bemerkenswerterweise war in Patienten, für die Daten in der Beobachtungsstudie LAL-2-NH01 vorlagen, nach einer Lebertransplantation ein rascher Abfall der ALT-Werte zu verzeichnen. Dies spricht zusätzlich für einen Zusammenhang zwischen Serumtransaminase-Werten und Leberpathologie [7]. Zu Beginn der LAL-CL02-Studie lagen zudem Daten der LAL-CL01- und LAL-CL04-Studien (Kinder und Erwachsene) und der LAL-CL03-Studie (Säuglinge) vor, die eine deutliche Verbesserung verschiedener mit Lebererkrankungen in Zusammenhang stehenden Parameter zeigten.</p> <p>In der Begründung der Nutzenbewertung für Nintedanib wurde vom G-BA anerkannt, dass durch Transaminaseerhöhungen ein Potential für Lebererkrankungen besteht [17]. Zudem wurden ALT-Werte vom G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungen als unerwünschtes Ereignis berücksichtigt, womit ihre klinische Relevanz erneut hervorgehoben wird [17-19]. Aus diesem Grund schlägt Alexion vor, die Normalisierung der ALT-Werte auch als patientenrelevanten Endpunkt für Sebelipase alfa anzuerkennen.</p>	<p>Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p>

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Normalisierung der ALT-Werte sollte als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa berücksichtigt werden.</p>	
Seite 29, Zeile 14-26	<p>4b. Leber- und Milzvolumen und Fettgehalt</p> <p>Anmerkung G-BA:</p> <p><i>„Hepatomegalie und Splenomegalie sind ebenfalls typische Symptome bei Patienten mit CESD [REF]. Die Endpunkte Reduktion des Milzvolumens und Reduktion des Lebervolumens wurden mittels abdominaler MRT erhoben. Der Endpunkt Reduktion des Milzvolumens wird als nicht validierter Surrogatendpunkt für die mit einer Milzvergrößerung einhergehenden Symptome (z.B. Oberbauchbeschwerden) eingestuft. Ein eindeutiger Zusammenhang, der sich insbesondere für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eignet, wurde nicht dargelegt. Der pU argumentiert, dass Hepatomegalie und Splenomegalie klinische Symptome wie u.a. Bauchschmerzen und Diarrhö hervorrufen können. Patientenrelevante Endpunkte, die die mit einer Veränderung des Milz- und Lebervolumens einhergehende Symptomatik abbilden, wurden jedoch nicht zusätzlich erfasst. Damit bleiben Stellenwert und Validität dieser Endpunkte unklar. Das gleiche gilt für die Endpunkte Reduktion des Fettgehalts</i></p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>der Organe Milz und Leber, für die ebenfalls nicht hinreichend belegt ist, dass eine Absenkung ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt."</i></p> <p>Anmerkung Alexion:</p> <p>Patienten mit LAL-Mangel weisen typischerweise in allen Altersgruppen Hepatomegalie, Leberschädigungen, -funktionsstörungen und -fibrose auf [3, 11]. Hepatomegalie wird in der Regel mit Fetteinlagerungen in der Leber im Sinne einer mikrovesikulären Steatose assoziiert. Diese zunehmende Fetteinlagerung führt zu fortschreitender Leberfibrose, mikronodulärer Zirrhose und schließlich zu Leberversagen [11]. Auch die Milz kann vergrößert sein und bei Säuglingen mit LAL-Mangel im Alter von 2-3 Monaten das 20fache der Normalgröße erreichen [3]. Bei Kindern und Erwachsenen werden Hepatomegalie und Splenomegalie bei 99 % bzw. 74 % aller betroffenen Patienten beobachtet [3, 11].</p> <p>Wie im Dossier dargestellt wurde, kann Hepatomegalie klinische Symptome wie z.B. Bauchschmerzen und Durchfall verursachen. Das auffälligste und noch schwerwiegendere Symptom, das sich in Folge einer fortschreitenden Fetteinlagerung in der Leber herausbildet, ist jedoch eine irreversible Schädigung, die zu Organversagen führt [7]. Eine Studie mit Leberversagen als Endpunkt durchzuführen, ist praktisch und ethisch nicht möglich.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Vergrößerung der Leber geht nicht zwingend mit Schmerzen einher. Aus diesem Grund sieht Alexion das Lebervolumen als unabhängigen, patientenrelevanten Endpunkt an.</p> <p>Derselben Argumentation folgend erachtet Alexion auch den Leberfettgehalt als patientenrelevanten Endpunkt. Lebersteatose ist bekanntlich ein Vorläufer und Hochrisikofaktor für Fibrose und Organversagen. Die Behandlung mit Sebelipase alfa führte zu einer deutlichen Reduktion des Leberfettgehaltes, womit sich zeigt, dass Sebelipase alfa die Pathophysiologie von Patienten mit LAL-Mangel umkehren und damit das Risiko von Leberversagen mit nachfolgender Lebertransplantation signifikant reduzieren kann.</p> <p>Splenomegalie kann in Anbetracht des Risikos von inneren Blutungen und einer Milzruptur und folglich einer möglichen Splenektomie die Lebensqualität des Patienten deutlich beeinträchtigen und gilt als klinisch relevanter Endpunkt [20]. Des Weiteren erklärt der G-BA in der Nutzenbewertung von Eliglustat, dass eine langfristige Reduktion eines pathologisch vergrößerten Milzvolumens auf Grund des Splenektomie- und Rupturrisikos patientenrelevant ist [21]. Alexion geht deshalb davon aus, dass dieser Endpunkt nicht nur bei Säuglingen, sondern auch bei Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt wird.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend sei festgestellt, dass das Leber- und Milzvolumen und der Leberfettgehalt Ausdruck der zugrunde liegenden, krankheitsverursachenden Pathologie sind, die weitreichende Risiken birgt und deshalb als patientenrelevante Endpunkte für Patienten mit LAL-Mangel berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Leber- und Milzvolumen und Leberfettgehalt sollten als patientenrelevante Endpunkte in die Nutzenbewertung eingehen.</p>	
Seite 78, Zeile 28-29	<p>4c. Ausmaß des beobachteten Therapieeffekts für das Leber- und Milzvolumen</p> <p>Anmerkung G-BA:</p> <p><i>„Die Ergebnisse für Lebervolumen und Milzvolumen sind statistisch signifikant jedoch in ihrem Ausmaß gering.“</i></p> <p>Anmerkung Alexion:</p> <p>Der Behandlungsunterschied bezüglich des Leber- und Milzvolumens bei mit Sebelipase alfa behandelten Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel im Vergleich zu placebo-kontrollierten Patienten war trotz geringer Fallzahlen statistisch signifikant. Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe zeigten eine mittlere Reduktion des Lebervolumens um 10,3 % (Hedges'g-Wert = -0,73, 95 % KI [-1,23; -0,23]) und des Milzvolumens um 6,8 % (Hedges'g-Wert = -0,95, 95 % KI [-1,47; -0,44]).</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für beide Endpunkte liegen nur kontinuierliche Variablen vor. Gemäß den Anforderungen des G-BA müssen für kontinuierliche Variablen Hedges`g sowie das dazugehörige 95 %ige Konfidenzintervall berechnet werden, um die Relevanz des Behandlungseffektes einschätzen zu können. Das Ausmaß der Relevanz ist für Effektschätzer kontinuierlicher Variablen allerdings nicht so klar definiert wie das Ausmaß der Relevanz für Effektschätzer dichotomer Variablen [5]. Die Methodik des IQWiG geht davon aus, dass wenn das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (oder -0,2) liegt, die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ bzw. gering angesehen werden kann [5]. Für kontinuierliche Variablen liegen keine adäquaten Definitionen der Irrelevanzschwelle für „beträchtliche“ oder „erhebliche“ Relevanz vor, und selbst der Schwellenwert von 0,2 stellt nur einen Versuch dar, das Ausmaß des Nutzens anhand kontinuierlicher Variablen zu bestimmen.</p> <p>Wie oben angegeben wurde, liegen beide Konfidenzintervalle für Leber- und Milzvolumen über der Irrelevanzschwelle von -0,2. Dies bedeutet im Sinne der IQWiG-Methodik, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann. Es kann daraus aber nicht abgeleitet werden, dass er nur „klein“ ist. Der Effekt kann auch größer als „klein“ sein.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Europe SAS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Anbetracht der Seltenheit und Schwere der Erkrankung und der damit verbundenen statistischen Einschränkungen, insbesondere in Bezug auf die Patientenzahlen, schlägt Alexion vor, dass die hochsignifikante Verbesserung des Leber- und Milzvolumens bei Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel nach nur 20 Behandlungswochen mit Sebelipase alfa berücksichtigt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das Ausmaß der Ergebnisse für das Leber- und Milzvolumen ist mindestens „klein“.</p>	

Literaturverzeichnis

Zusätzlich zu den unten angegebenen Referenzen wurden auch das Nutzendossier von Sebelipase alfa (Kanuma®) und die Studienberichte der Zulassungsstudien LAL-CL02, LAL-CL03 und LAL-1-NH01 als Quellen herangezogen. Aufgrund der Größe der entsprechenden Dateien und der Tatsache, dass beide Dokumente dem G-BA bereits vorliegen, wurde auf eine erneute Übersendung verzichtet.

Aus dem folgenden Literaturverzeichnis handelt es sich bei der Referenz 6 um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. Alexion bittet um entsprechende Berücksichtigung dieser Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Stellungnahmeverfahren. Die entsprechende Volltextversion ist zusätzlich mit dem Kürzel „_BG“ gekennzeichnet.

1. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (2015): Kanuma - Assessment report (EPAR) - Procedure No. EMEA/H/C/004004/000 (2015): Stand: 01.09.2015. [Zugriff: 17.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004004/WC500192717.pdf.
2. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, et al. (2015): Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*; doi: 10.1038/gim.2015.108. [Epub ahead of print]
3. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. (2014): Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*; 235(1):21-30.
4. Seedorf U (2014): Cholesterinesterspeicherkrankheit (CESD). In: vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U: Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen. Berlin: 361-8.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014): Allgemeine Methoden Version 4.2. [Zugriff: 21.07.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf.
6. EMA (CHMP) (2012): EMA/CHMP/SWAP/447273/2012 (Protocol Assistance SBC-102). London._G-BA
7. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. (2015): Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*; 61(6):619-25.
8. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH (2009): PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *Journal of lipid research*; 50 Suppl:S172-7.
9. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC, Public Policy Committee of the American Association for the Study of Liver D (2008): Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*; 47(4):1363-70.
10. EMA (2006): Guideline on the clinical evaluation of medicinal products intended for treatment of hepatitis B. [Zugriff: 12.01.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003462.pdf.
11. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ (2013): Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *Journal of hepatology*; 58(6):1230-43.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): 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: Eliqlustat. [Zugriff: 22.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-828/2015-07-01_Nutzenbewertung_G-BA_Eliqlustat.pdf.
13. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B (1992): The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. Pediatrics; 89(1):91-7.
14. Krugman SD, Dubowitz H (2003): Failure to thrive. American family physician; 68(5):879-84.
15. Jones SA, Plantaz D, Hughes J, Vara R, Eckert S, Le Quan Sang K, et al. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive LAL D. Lysosomal Disease Network - 11th Annual WORLD Symposium; Orlando, Florida, USA 2015.
16. Quinn AG, Harvey A, Chen M, Christmann L, Leavitt MC, Hu W, et al. SBC-102, a recombinant enzyme replacement therapy, corrects key abnormalities due to lysosomal acid lipase deficiency. 60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics; Washington DC.2010.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): 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 Nintedanib. [Zugriff: 11.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-813/2015-06-15-D-156_Nintedanib_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): 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 Macitentan. [Zugriff: 11.01.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-449/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): 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 Bosutinib. [Zugriff: 11.01.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
20. Shiber J, Fontane E, Prisk D (2014): ATraumatic Splenic Rupture: Dreaded Complication of Splenomegaly. Tropical Medicine & Surgery; 2(1):doi:10.4172/2329-9088.1000162.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragenden Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eliqlustat. [Zugriff: 11.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3381/2015-10-01_AM-RL-XII_Eliqlustat_2015-04-01-D-159_TrG.pdf.

5.2 Stellungnahme Professor Schwab

Datum	25. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Sebelipase alfa / Kanuma®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Karl Otfried Schwab Universitätsklinikum Freiburg Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Mathildenstraße 1 79106 Freiburg Telefon: 0761 270-44821 karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Karl Otfried Schwab, Universitätsklinikum Freiburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Nutzenbewertung des G-BA zu den bisherigen Studien mit Kanuma[®] wurde festgestellt, dass die Absenkung der Transaminasen, insbesondere der GPT, die Abnahme der Organgrößen sowie von LDL-Cholesterin und die Anhebung von HDL-Cholesterin aufgrund fehlender Studien zur Validierung dieser Parameter als Surrogat für kardiovaskuläre und hepatologische Erkrankungen nicht als patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden können. Hierzu nehme ich wie folgt Stellung:</p>	
<p>Ad. Lipoproteine: Kapitel 2.5; S. 28-29 und S.32-35</p> <p>Es wird angeführt, dass die Vermutung einer therapiebedingten Antiatherogenität von Kanuma[®] infolge der Absenkung von LDL-C und die Anhebung von HDL-C unzulässig sei, da dafür keine ausreichenden Endpunktstudien zur Verfügung stünden. Daher sei kein ausreichender Nutzen für die Patienten zu erkennen.</p> <p>Aus meiner Sicht gehören sowohl die Erhöhung der LDL-C-Spiegel ebenso wie die HDL-C Erniedrigung zu den pathophysiologisch zu erwartenden Veränderungen der unbehandelten CESD. Diese Veränderungen werden infolge der Enzymersatztherapie mit Kanuma[®] wieder in die richtige Richtung korrigiert.</p> <p>Es sei dabei angemerkt, dass non-HDL-Cholesterin in diesem Zusammenhang ebenfalls wieder herunterreguliert wird. Non-HDL-C errechnet sich aus dem Gesamtcholesterin minus dem überwie-</p>	<p>Für den Endpunkt Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentration ergab sich für die Sebelipase alfa-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung im Verlauf der Studie (28,4% im Vergleich zu 6,2 % jeweils bezogen auf den Baseline-Wert; $p < 0,001$). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Karl Otfried Schwab, Universitätsklinikum Freiburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gend protektiven HDL-C. Non-HDL-C enthält somit alle atherogenen Lipoproteine wie Lp(a), small-dense LDL ebenso wie die IDL und die VLDL, die alle eine erhebliche Atherogenität aufweisen. In der im NEJM erschienenen Zusammenfassung der ARISE-Studie (Burton et al., 2015) zeigte sich ein 28% Abfall der Non-HDL-C-Werte vs. 6,9% in der Placebogruppe, $p < 0,001$. In einer in Diabetes Care erschienen Arbeit von Liu et al. (Liu et al., 2005) konnte gezeigt werden, dass non-HDL-C der bessere Prädiktor für die Mortalität an einer koronaren Herzerkrankung unter Diabetikern und Nicht-Diabetikern darstellt als LDL-C. Auch bei Schulkindern scheint Non-HDL-C im Vergleich zum Gesamtcholesterin der bessere und sinnvollere kardiovaskuläre Screeningtool für Lifestyle-bezogene Erkrankungen zu sein (Miyazaki et al., 2015).</p> <p>Somit ergibt sich eine neue zusätzliche Sichtweise hinsichtlich eines Zusatznutzens des Medikaments Kanuma® in Bezug auf die beobachteten Änderungen der Lipoproteine. Wissenschaftlich interessant wäre ggf. die Differenzierung von HDL- und LDL-C vor und unter Enzyersatztherapie mit Kanuma®.</p>	
<p>Ad. Transaminasen und Organvergrößerungen: Kapitel 2.5.4; S. 35-238 und S.44-46</p> <p>Patienten mit CESD bleiben aufgrund ihrer vielschichtigen Symptomatik oft lange unerkannt, dabei schreitet die Krankheit unbehandelt kontinuierlich fort. 50% der Todesfälle von Patienten mit CESD traten unter einem Alter von 21 Jahren auf. Bei allen verstorbenen Patienten trat eine Leber-Dysfunktion oder ein Leber-Versagen</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Karl Otfried Schwab, Universitätsklinikum Freiburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf. Deshalb scheinen die Erkennung sowie die rechtzeitige kausale Therapie der Erkrankung von eminenter Wichtigkeit zu sein. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass die Therapie eines CESD-Patienten mit einem Statin, wie auf S.12 der Nutzenbewertung aufgeführt, <u>keine</u> kausale Therapie der Erkrankung darstellt. Diese Therapie würde zwar die Blutfette senken, erhöht aber die Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Leber, wo die Lipoproteine nicht abgebaut werden können. Das erhöht einerseits den Fettgehalt der Leber und beschleunigt andererseits die Organvergrößerung. Kausal wäre nur die Enzymersatztherapie mit Sebelipase alpha, die in der Lage ist, die Fettdepots in der Leber und anderen Organen abzubauen.</p> <p>Nach Aussage unseres pädiatrischen Hepatologen in Freiburg, Prof. Patrick Gerner, ist ein Rückgang der Transaminasen in der Tat nicht automatisch mit einem Rückgang der Leberfibrose assoziiert. Dies liegt daran, dass eine Überstimulation der Leberfibroblasten und damit einer überschießenden Kollagenbildung unabhängig von der Hepatozytenschädigung und damit der Freisetzung der im Hepatozyten lokalisierten Transaminasen ablaufen kann. Dennoch ist es allgemein akzeptiert, dass ein Sinken der Transaminasen und eine abnehmende Organgröße in der Regel eine Verbesserung der Lebersituation anzeigt. Der Beweis hierfür kann selbstverständlich nur durch serielle Leberhistologien erfolgen. Sollte eine Transaminasenreduktion in Verbindung mit einer Reduktion der Organgröße aber mit einer Enzymersatztherapie as-</p>	<p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p> <p>Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Karl Otfried Schwab, Universitätsklinikum Freiburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>soziiert sein, so ist entweder zu konstatieren, dass die entzündlichen Prozesse durch das Medikament verbessert werden, oder es muss das Gegenteil angenommen werden. Die Organverkleinerung und Transaminasenreduktion könnten nämlich sogar eine Verschlechterung der Lebersituation anzeigen. Dieser Effekt ist aber nur als weit fortgeschrittene sogenannte „endstage“-Lebererkrankung bekannt, also eine Leber, die kurz vor dem Versagen ihrer Funktion steht, wenn nämlich so viele Hepatozyten geschädigt und abgestorben sind, dass die Transaminasen durch die niedrige Zellzahl sinken. In der vorliegenden Studie weisen die allermeisten Patienten allerdings noch keine endgradige Lebererkrankung auf, so dass dieser „endstage“-Effekt unwahrscheinlich ist. Bei 36 behandelten Patienten mit CESD in unterschiedlichen Stadien zeigen die beschriebenen Organverkleinerungen, die Abnahme des Fettgehalts und der Transaminasenabfall in der ARISE-Studie sicherlich eine Verbesserung der Lebersituation an.</p>	<p>Monate) rasch fortschreitend) liegen die Ergebnisse der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie LAL-CL02 (ARISE; N = 66) mit einer Studiendauer von 20 Wochen und einem medianen Patientenalter von 16,8 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung vor</p> <p>Schwere Komorbiditäten (u.a. schwere Leberfunktionsstörungen, andere Leber-erkrankungen, HIV Infektion) sowie bereits durchgeführte intensive therapeutische Verfahren (Lebertransplantation, homologe SZT) waren Ausschlusskriterien der Studie.</p>
<p>Insofern sollten die gemessenen Parameter Transaminasen und Organgröße für die Nutzenbewertung von Kanuma® herangezogen werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literatur

- BURTON, B. K., BALWANI, M., FEILLET, F., BARIĆ, I., BURROW, T. A., CAMARENA GRANDE, C., COKER, M., CONSUELO-SÁNCHEZ, A., DEEGAN, P., DI ROCCO, M., ENNS, G. M., ERBE, R., EZGU, F., FICICIOGLU, C., FURUYA, K. N., KANE, J., LAUKAITIS, C., MENGEL, E., NEILAN, E. G., NIGHTINGALE, S., PETERS, H., SCARPA, M., SCHWAB, K. O., SMOLKA, V., VALAYANNOPOULOS, V., WOOD, M., GOODMAN, Z., YANG, Y., ECKERT, S., ROJAS-CARO, S. & QUINN, A. G. 2015. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 373, 1010-1020.
- LIU, J., SEMPOS, C., DONAHUE, R. P., DORN, J., TREVISAN, M. & GRUNDY, S. M. 2005. Joint Distribution of Non-HDL and LDL Cholesterol and Coronary Heart Disease Risk Prediction Among Individuals With and Without Diabetes. *Diabetes Care*, 28, 1916-1921.
- MIYAZAKI, A., OGURI, A. & ICHIDA, F. 2015. Non-high-density lipoprotein cholesterol as a cardiovascular risk screening tool in children. *Pediatrics International*, n/a-n/a.

5.3 Stellungnahme Professor Baumann

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Sebelipase alfa/Kanuma®
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, FRCPCH Leitender Arzt Schwerpunkt Päd. Gastroenterologie und Hepatologie Medizinische Hochschule Hannover Zentrum für Kinder- und Jugendheilkunde Päd. Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen Schwerpunktprofessur Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie Carl-Neuberg-Straße 1 30625 Hannover Telefon: 0511 532-3220 Baumann.U@mh-hannover.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Medizinische Hochschule Hannover

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Enzymmangel an lysosomaler saurer Lipase (Lysosomale saure Lipase Defizienz (LAL-D)) gehört zu den extrem seltenen Orphan Erkrankungen mit einer Häufigkeit von unter 1: 1.000.000. Der klinische Phänotyp der Erkrankung ist heterogen, den meisten Patienten ist aber die schwere chronische Leberfunktionsstörung gemein. Das Spektrum der Erkrankung reicht von schweren, bereits im ersten Lebensjahr letal verlaufenden Manifestationen im Säuglings- und Kleinkindesalter, bis zu subklinischen Verläufen im fortgeschrittenen Kindes und Erwachsenenalter. Die chronische Lebererkrankung wird oft wegen der Seltenheit der Erkrankung und entsprechend seltener Berücksichtigung bei der Differentialdiagnostik oft erst in der zweiten bis vierten Lebensdekade als spezifische Erkrankung diagnostiziert. Nichtsdestotrotz kommt es bei einem signifikanten Anteil auch dieser Patienten zur terminalen Lebererkrankung und in einer Untersuchung zum Spontanverlauf der Erkrankung mussten 13% der Patienten Lebertransplantiert werden. Auch ohne diese Maximaltherapie müssen Kinder und Jugendliche mit chronischer Lebererkrankung für Ihre Komorbiditäten wie z.B. die portale Hypertension oder Wachstumsstörungen medizinisch eng betreut werden.</p>	
<p>Sebelipase Alpha (Kanuma®) soll eingesetzt werden um das Fortschreiten dieser chronischen Lebererkrankung zu verhindern oder zumindest einzuschränken. Als primärer Endpunkt in der 20 Wochen dauernden Therapiestudie ARISE an n=36 Patienten (Alter 17 ±12 Jahre) wurde aus technisch-pragmatischen Gründen die Normalisierung der Alanintransferase (ALT) als Surrogatparameter</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Medizinische Hochschule Hannover

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für die Besserung der Lebererkrankung gewählt. Sekundäre Endpunkte waren u.a. der Leberfettgehalt oder die Serumlipidspiegel. Der primäre Endpunkt der Normalisierung der Leberwerte wurde bei n=11 Patienten (31%) erreicht.</p> <p>Wenn auch der Goldstandard zur Einschätzung einer Lebererkrankung auch heute noch die Beurteilung der Leberhistologie ist, so wird diese zunehmend durch nicht invasive Verfahren in Frage gestellt. Aufgrund der Invasivität einer Leberbiopsie gelingt es nicht immer, den Eingriff gegenüber Patienten, Eltern und auch Ethikkommissionen zu rechtfertigen. Wird dieser Goldstandard dennoch genehmigt, gelingt es Patienten und/oder Eltern häufig nur von Medikamentenstudien zu überzeugen, wenn invasive Diagnostik minimiert wird. Vor diesem einschränkenden Hintergrund und aus klinisch-kinderhepatologischer Sicht muss daher die Normalisierung der ALT als Surrogatparameter einer Besserung einer Lebererkrankung kritisch beurteilt aber letztlich doch anerkannt werden.</p>	<p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p>
<p>Transaminasen sind in Ihrer Höhe und Kinetik in der Pädiatrischen Hepatologie oft krankheitsspezifisch und sie korrelieren nicht vollständig mit der histologisch nachgewiesenen Schädigung im Leberparenchym. Typischerweise sind Transaminasen bei z.B. der Autoimmunhepatitis stark, oft vierstellig, erhöht, während sie beim M. Wilson oft nur diskret und 2-3 stellig erhöht sind. Bei der Neonatalen Hämochromatose finden sich auch beim terminalen Leberversagen oft normwertige Transaminasen (Vgl. Baumann, Monatschrift Kinderheilkunde, 2015). Trotz dieser spezifischen Charakteristika ist die Messung der Leberenzyme im hepatologischen Alltag</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Medizinische Hochschule Hannover

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unverzichtbar in der Einschätzung und Charakterisierung jeder medikamentösen oder chirurgischen Therapie und es gehört zur fachärztlichen Expertise, diese einzuschätzen. Die Steroidtherapie der Autoimmunhepatitis wird ebenso jahrelang wesentlich an der Höhe der Transaminasen orientiert, wie die Pencillamintherapie des Morbus Wilson. In diesem Zusammenhang und bei den o.g. Einschränkungen wird ein Rückgang der Transaminasen, insbesondere die Normalisierung der leberspezifischeren ALT, als deutliches Zeichen der Besserung einer Lebererkrankung angesehen, selbst wenn in letzter Konsequenz die Leberbiopsie entscheidet zur abschließenden Beurteilung ist. Insofern lässt die Normalisierung der ALT bei einem Drittel der mit Sebelipase Alpha behandelten Patienten einen Erfolg der Therapie erwarten. Aus akademischer Perspektive wären prä- und post interventionelle Leberbiopsien wünschenswert gewesen, dennoch sollte die Besserung der Leberwerte nicht unterschätzt werden.</p>	<p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p>
<p>Zusammenfassend bin ich der Meinung, dass eine Normalisierung der Serum ALT bei 31% der behandelten Patienten einen signifikanten Therapieerfolg vermuten lässt. Als behandelnder Arzt möchte ich deshalb nicht auf das Therapeutikum Sebelipase Alpha verzichten. Weitere Studien, idealerweise unter Einbeziehung histologischer oder auch funktioneller Endpunkte wie Wachstum und Entwicklung, transplantat-freies Überleben und Lebensqualität sind unbedingt sinnvoll und sollten bei weiterem Einsatz des Medikaments untersucht werden.</p> <p>Aus oben genannten Gründen sollte die Veränderung der Serum-ALT bei der Nutzenbewertung unbedingt berücksichtigt werden.</p>	<p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Sebelipase alfa / Kanuma®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Der Wirkstoff Sebelipase alfa ist eine Enzymersatztherapie zur Behandlung eines sehr seltenen Leidens, dem angeborenen Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel). Methodologischen Limitationen bspw. im Hinblick auf die Möglichkeit zur Validierung von Surrogatendpunkten sind bei der hier vorliegenden sehr seltenen Erkrankung mit einer im Rahmen der Erteilung der Zulassung überprüften Prävalenz von 0,2 auf 10.000 Menschen der EU im Bewertungsverfahren stärker zu berücksichtigen.</p> <p>Es ist hervorzuheben, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) bei dieser sehr seltenen Erkrankung in seinem Dossier zwei Studien zum Effekt der Therapie vorgelegt hat: LAL-CL03 (Säuglinge mit LAL-Mangel) und ARISE (Kinder und Erwachsene mit LAL-Mangel). Darüber hinaus hat er einen historischen Vergleich mit einer unbehandelten Patientengruppe durchgeführt: LAL-1-NH0.</p> <p>Sebelipase alfa ist der erste und einzige spezifische Wirkstoff, der für die langfristige Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel zugelassen ist. Die vom pU im Dossier vorgelegten Daten zeigen, dass in der historischen Kontrollgruppe keines der unbehandelten Kinder länger als 12 Monate überlebte. In der Studie LAL-CL03 führte die Enzymersatztherapie mit Sebelipase alfa zu einer signifikanten Verbesserung der Mortalität: bis heute sind 5 der 9 Patienten noch am Leben.</p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 vor.</p> <p>Bei der Studie LAL-CL03 handelt es sich um eine nichtkontrollierte Studie mit einer Behandlungsphase von bis zu 4 Jahren mit Sebelipase alfa, in der 9 Säuglinge mit LAL-Mangel und Gedeihstörung (sog. Wolman-Krankheit) untersucht wurden. Die LAL-Aktivität lag beim Zeitpunkt der Screening-Untersuchung jeweils unter dem Normbereich, aber nie bei null.</p> <p>Die zweite Zulassungsstudie, die Studie LAL-1-NH01, ist eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Charakterisierung des Überlebens und der wichtigsten Aspekte des klinischen Verlaufs des LAL-Mangels/ Wolman Phänotyps (N=25). Weiterhin diente die Studie als historische Referenz für die Wirksamkeitsstudie LAL-CL03. Die Ergebnisse der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 können nur eingeschränkt berücksichtigt werden, da eine Verzerrung der Studienergebnisse vorliegt. Insbesondere sind einarmige Studien und historische Kontrollen generell mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet. Einerseits ist die Aussagekraft der vorgelegten Daten durch das generelle Verzerrungspotential einarmiger Studien und historischer Kontrollen eingeschränkt. Ferner ist insbesondere für die Studie LAL-CL03 durch die gewählten Studieneinschlusskriterien keine sichere Differenzierung zwischen einem LAL-Mangel</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht des BPI werden dieser Überlebensvorteil und die sehr deutlichen Mortalitätsdaten der Studie in der vorliegenden Dossierbewertung bislang nicht adäquat gewürdigt. Es wird vielmehr darauf hingewiesen, dass „weiterführende, hinreichend aussagekräftige Angaben über den Gesundheitszustand der Kinder“ nicht vorliegen. Hiermit werden aber in fragwürdiger Weise die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität vermischt.</p> <p>Schon allein aus logischen Gründen muss bei Vorliegen eines Enzymdefekts eine Enzymersatztherapie effektiv sein, wie auch der Vergleich mit der historischen Kontrollgruppe zeigt. Mit Sebelipase wird Patienten mit einem Enzymmangel, der zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen bis zum Tod führt, das fehlende Enzym zugeführt. Dass der Ausgleich dieses Enzymmangels durch die therapeutische Gabe des fehlenden Enzyms deutliche positive Effekte auf das Krankheitsgeschehen und die Mortalität der betroffenen Patienten haben wird, erklärt sich von selbst.</p> <p>Es ist deshalb nicht nachzuvollziehen, warum die vorliegenden Mortalitätsdaten weitgehend unberücksichtigt bleiben.</p>	<p>vom Wolman Phänotyp und der prognostisch günstigeren CESD gewährleistet. Obwohl der LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp durch ein absolutes, bzw. weitgehendes Fehlen der LAL-Aktivität gekennzeichnet ist, war lediglich ein unspezifischer LAL-Mangel gefordert. Auch das fakultative Einschlusskriterium nicht weiter spezifizierter Genmutation erlaubte keine Differenzierung zwischen beiden Ausprägungen des LAL-Mangels. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die auf das Merkmal Gedeihstörung eingeschränkte phänotypische Charakterisierung der Population.</p> <p>Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass die Patienten der Studie LAL-CL03 nicht hinreichend mit den Patienten der historischen Kontrollkohorte LAL-1-NH01 vergleichbar sind. Bestätigende Hinweise, dass in die Studie LAL-CL03 Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen wurden ergeben sich aus den Baseline-Daten beider Populationen. Zum medianen Zeitpunkt der ersten Gabe von Sebelipase alfa in der Interventionsgruppe, war in der historischen Kontrolle bereits die Hälfte der Patienten verstorben. Die Säuglinge der historischen Kontrolle hatten ein medianes Sterbealter von 3,0 Monaten, während das mediane Alter der Säuglinge der Studie LAL-CL03 bei der Gabe der ersten Dosis 2,99 Monate betrug. Darüber hinaus betrug das mediane Geburtsgewicht (WFA) bei den Säuglingen der Interventionsgruppe 81,33 % (WHO Perzentile) und bei den Säuglingen der Kontrollgruppe 43,3 % (WHO Perzentile). Das bessere Gesamtüberleben der Säuglinge aus der Studie LAL-CL03 kann möglicherweise durch den Einschluss von Patienten mit besserer Prognose in die Studie LAL-CL03 erklärt werden. Die Aussagekraft des vorgelegten Vergleichs</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wird darüber hinaus durch die kleine Fallzahl von N=9 in der Interventionsstudie LAL-CL03 eingeschränkt.
<p><u>Auswahl der berücksichtigten (Surrogat-)Endpunkte und Validierung</u></p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung ist die Rationale für die Berücksichtigung bzw. Nicht-Berücksichtigung der infrage kommenden Endpunkte aus Sicht des BPI nicht nachvollziehbar.</p> <p>So wird im Hinblick auf die ARISE-Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens der Surrogatendpunkt LDL-C akzeptiert, der Surrogatendpunkt ALT hingegen verworfen. Weiterhin werden Fatigue, Lebensqualität und Sicherheit zu Nutzenbewertung herangezogen, die für das Fortschreiten der Krankheit typische Organvergrößerung von Leber und Milz werden dagegen nicht berücksichtigt.</p> <p>Dies ist insbesondere deshalb problematisch, weil chronische Lebererkrankungen nur sehr spät, d. h. bei Vorliegen einer Leberzirrhose oder einer so genannten „endstage liver disease“ symptomatisch sind bzw. mit klassischen patientenrelevanten Endpunkten gemessen werden können. Das fatale an chronischen Lebererkrankungen ist, dass der Patient, selbst wenn der „point of no return“ überschritten wurde, noch keine Schmerzen oder weitere Einschränkungen wahrnimmt.</p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung wird zudem bemängelt, dass die Validierung der Surrogatparameter nicht im krankheitsspezifischen Kollektiv erfolgte.</p>	<p>Für den Endpunkt Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentration ergab sich für die Sebelipase alfa-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung im Verlauf der Studie (28,4% im Vergleich zu 6,2 % jeweils bezogen auf den Baseline-Wert; $p < 0,001$). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.</p> <p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p> <p>Non-Wolmann LDL</p> <p>Für den Endpunkt Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentration ergab sich für die Sebelipase alfa-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung im Verlauf der Studie (28,4% im Vergleich zu 6,2 % jeweils bezogen auf den Baseline-Wert; $p <$</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei sehr kleinen Patientenpopulationen sind Validierungsstudien praktisch nicht durchführbar. Um die dafür erforderlichen Patientenzahlen zu erhalten, müssten solche Studien Jahrzehnte dauern.	0,001). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme Dr. Lampe

Datum	<< 24.02.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Sebelipase alfa >>
Stellungnahme von	<< Dr. med. Christina Lampe Zentrum für seltene Erkrankungen Klinik für Kinder und Jugendliche Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Ludwig Erhard Str. 100 65199 Wiesbaden >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeines zur lysosomalen Speichererkrankung LAL-D und Enzyersatztherapie</p> <p>Die LAL-D ist eine autosomal-rezessiv vererbte, sehr seltene (lysosomale) Speichererkrankung. Der durch einen genetischen Defekt auf Chromosom 10p23.31 verursachte Mangel des Enzyms saure Lipase führt zu einer ausgeprägten systemischen Anreicherung von Cholesterinestern (CE) und Triglyceriden (TG) in den Lysosomen. Die Prävalenz liegt bei 1: 130.000-1:300.000 (1,2).</p> <p>Bei Säuglingen ist LAL-D (auch M. Wolman) eine schnell fortschreitende und tödlich verlaufende Erkrankung mit einem mittleren Todesalter von 3,7 Monaten (Range: 1,4–46,3 Monate) (3). Typische Krankheitszeichen beginnen mit etwa 1.2 Monaten akut und fulminant: massives Erbrechen, Diarrhoe, schwerste Gedeihstörung, Kachexie, Nebennierenverkalkungen, Hepatomegalie mit Leberversagen, Splenomegalie und einem massiv ausladendem Abdomen.</p> <p>Bei älteren Kindern und Erwachsenen (CSED) verläuft die Erkrankung eher schleichend, führt aber dennoch innerhalb weniger Jahre ebenfalls zu schwerwiegenden Krankheitssymptomen. Betroffen sind die Leber (86%) mit erhöhtem Fettgehalt mit Progression zur Fibrose, Zirrhose mit möglicher Karzinomentwicklung und letztlich Komplikationen einer Lebererkrankung im Endstadium/Leberversagen, dem Kardiovaskulären System (87%) mit Dyslipidämie, kardiovaskulärer Erkrankung und beschleunigter Atherosklerose, der Gastrointestinaltrakt (22%) mit Lipidanreicherung in Darmwänden, was zu einer Malabsorption und Wachstumsstörungen führt sowie einer Beteiligung der Milz (36%) mit Splenomegalie, Anämie, Thrombozytopenie. (1,2, 4-7)</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie alle lysosomalen Speichererkrankungen, ist die LAL-D also eine Multisystemerkrankung. Allerdings äußert sich -insbesondere die LAL-D des Kindes- und Erwachsenenalter- im Gegensatz zu den vielen anderen lysosomalen Speichererkrankungen nicht durch phänotypische Auffälligkeiten oder klare (wenn auch unspezifische) Symptome. Eine Steatosis hepatis oder eine Erhöhung des Cholesterins macht zunächst keine klinischen Beschwerden, die Folgen sind jedoch erheblich. Oft führen erst eine Leberzirrhose, kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter bzw. eine Wachstumsstörung führen zu einem Verdacht auf diese Erkrankung.</p> <p>Die bisherigen Therapieoptionen sind eine Lebertransplantation oder eine Stammzelltransplantation, die meist bei Säuglingen mit LAL-D aufgrund des schweren Krankheitszustandes nicht möglich ist, und eine medikamentöse Therapie mit Lipidsenkern und fettarmer Ernährung. (2,8,9)</p> <p>Enzymersatztherapien sind mittlerweile für weitere 7 lysosomale Speichererkrankungen zugelassen, für 4 Erkrankungen sind sie in klinischer Testung. Auch wenn die Enzymersatztherapien keine heilenden Therapien sind, geht die Wirkung doch weit über eine symptomatische Therapie (wie beispielsweise mit Lipidsenkern) hinaus. Insbesondere Leber und Milz werden als sehr gut durchblutete Organe sehr gut vom Enzym erreicht. Auch bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen (z.B. MPS I, II, IV und VI, M. Gaucher) ist die Reduktion der Leber – und Milzgröße ein entscheidendes Kriterium in den Zulassungsstudien zur Wirksamkeit gewesen.</p> <p>Auf zellulärer Ebene ist aber nicht allein die Reduktion der gespeicherten Substrate von Bedeutung sondern auch, dass diese Ablagerungen die gesamte Zellhomöostase stören und toxisch auf alle anderen Zellfunktionen wirken. Es kommt in den Zellen zu einer Störung der Autophagie</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einer konsekutiven Anhäufung von toxischen Proteinen und nicht-funktionierenden Mitochondrien. Dies wiederum führt zur Phagozytose und chronischen inflammatorischen Prozessen innerhalb der Zelle, die daraufhin Zytokine freisetzt. Letztlich kommt es zum Zelltod und zur Organschädigung. (10)</p> <p>Die Problematik des Nachweises eines direkten Nutzens für LAL-D Patienten, die mit Sebelipase alfa behandelt werden liegt darin, dass letztlich erst die Folgeschäden der Erkrankung (Leberversagen, kardiovaskuläre Komplikationen) gravierend und letztendlich tödlich sind, der Patient aber lange Zeit klinisch symptomfrei sein kann. Die Behandlung sollte aber in einem Krankheitsstadium beginnen, wo möglichst noch keine klinischen Krankheitssymptome und folglich irreversible Schäden vorhanden sind.</p> <p>Wie bereits erwähnt, ist es in dieser Hinsicht problematisch, daß bei Kindern und Erwachsenen aber zu Beginn die Krankheitssymptome sich nicht wirklich in Form von klinischen Beschwerden äußern. Da es sich aber um eine chronisch progrediente Erkrankung handelt, die auf einer zunehmenden Speicherung von Substraten beruht (die zur Organschädigung führt), ist eine Zunahme der Krankheitsschwere im Verlauf unzwangsläufig.</p> <p>Hinzu kommt die psychische Belastung der Patienten, gefährdet zu sein, einen Schlaganfall oder Herzinfarkt oder ein Leberversagen zu erleiden. Zudem führen diese Komplikationen zu Hospitalisierung, zu einem Ausfall von Schule und Arbeit, möglicherweise Arbeitsunfähigkeit und erheblichen Folgekosten für das Gesundheitssystem sowie zur sozialen Ausgrenzung und psychischen Problemen des Patienten.</p> <p>Bei Säuglingen mit LAL-D (M. Wolman) hingegen liegen direkt in den ersten Lebensmonaten schwere Krankheitssymptome vor, die eine sofortige Behandlung nahe legen. Es steht derzeit keine Alternativtherapie zur</p>	<p>Die Besonderheiten seltener Erkrankungen rechtfertigen es grundsätzlich nicht, die sich aus § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V ergebenden Evidenzanforderungen an die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden abzusenken.</p> <p>Die dem zulassungsgemäßen Einsatz des Arzneimittels zugrundeliegende Therapiesituation ist jedoch durch besondere Umstände geprägt, die es ausnahmsweise als begründet erscheinen lassen, von dem Erfordernis der Durchführung und Vorlage einer weiteren, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens des Arzneimittels abzusehen. Diese ergeben sich insbesondere daraus, dass derzeit keine Behandlungsalternativen zur langfristigen Enzyersatztherapie für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation, darunter eine besonders schutzbedürftige Patientenpopulation (Säuglinge und Kleinkinder), verfügbar sind.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hält der G-BA es für die Gewinnung von weiterführenden wissenschaftlichen Erkenntnissen als Voraussetzung für eine hinreichend sichere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa hinsichtlich der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) für gerechtfertigt, aber auch erforderlich, dass der pharmazeutische Unternehmer die Einrichtung eines klinischen Registers veranlasst, in dem ergänzend zu den Anforderungen der EMA zusätzliche Daten für die in Deutschland mit Sebelipase alfa behandelten Patienten erfasst werden.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sebelipase alfa bei LAL-D zur Verfügung. Lipidsenker können lediglich symptomatisch unterstützen, verhindern aber nicht die Organschädigung durch die zunehmende Speicherung von Cholesterin und Triglyceriden.</p> <p>Die Sebelipase alfa wurde im September 2015 von der EMA und der FDA zugelassen. Die Studienergebnisse wurden von Burton et al im „New England Journal of Medicine“ publiziert. (11)</p>	<p>Auf diese Weise sollen für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Daten zu patientenrelevanten Endpunkten generiert werden, die mit dem im Rahmen des von der EMA geforderten Registers ggf. nicht vollständig und nicht hinreichend repräsentativ für die deutsche Versorgungssituation erhoben werden können. Die Ermittlung solcher Daten dient zugleich dem mit der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V verfolgten Zweck, eine Beurteilungsgrundlage für die Bestimmung von Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels zu schaffen und damit eine wirtschaftliche Verordnung des Arzneimittels sicherzustellen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 77	<p>Anmerkung: Mortalität</p> <p><u>Anmerkung GBA:</u></p> <p><i>„Hinsichtlich des Überlebens zeigte sich im Vergleich zur historischen Kontrolle unter Berücksichtigung des erheblichen Verzerrungspotentials eine zum Teil deutliche Verlängerung des Überlebens über den 12. Lebensmonat hinaus.“</i></p> <p>(S.77 Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa – G-BA)</p>	
S. 79	<p><i>„Zwar deuten die Daten auf einen Überlebensvorteil der Kinder durch die Behandlung mit Sebelipase alfa hin, in der Studie LAL-CL03 fehlen jedoch weiterführende, hinreichend aussagekräftige Angaben über den Gesundheitszustand der Kinder.“</i></p> <p>(S.79 Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa – G-BA)</p>	
S. 79	<p><i>„Die Patienten der LAL-1-NH01-Studie wurden nach dem 1. Januar 1985 diagnostiziert. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der historischen Kontrolle eingeschlossenen Kinder aufgrund des allgemeinen medizinischen Fortschritts unter heutigen Bedingungen ein längeres Überleben hätten erreichen können. Zudem hatten die</i></p>	<p>Bisherige Erfahrungen zeigen, dass Säuglinge mit Wolman-Krankheit im Median im Alter von 3,7 Monaten versterben. Bei den Patienten, die mit homologer Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation behandelt wurden, lag das mediane Todesalter bei 8,6</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>in LAL-CL03 eingeschlossenen Kinder bereits mindestens bis zum Einschluss überlebt.“</i></p> <p>(S.79 Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa – G-BA)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus den historischen Daten geht hervor, dass ohne eine Sebelipase alfa Behandlung die betroffenen Kinder in den ersten Lebensmonaten versterben.</p> <p>Jones et al publizierten (2015) zudem folgende Daten: der M. Wolman verläuft bei Säuglingen innerhalb von 12 Monaten tödlich. Mittleres Todesalter: 3,7 Monate (Range: 1,4–46,3 Monaten), 100 % (10/10) der Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhielten, starben vor dem 4. Lebensjahr; 70 % (7/10) starben vor dem 9. Lebensmonat. (3,12).</p> <p>Die Krankheit ist so rasch progredient und fulminant, dass die bisherige Therapie sich auf „best supportive care“ beschränkt und als palliativ bewertet werden muss. Der heutige medizinische Stand in der Behandlung von Säuglingen mit LAL-Mangel hat sich seit 19985 nicht wesentlich geändert, entscheidende Fortschritte in der supportiven Therapie sind nicht zu verzeichnen. Einzige Therapieoptionen sind eine Lebertransplantation oder Stammzelltransplantation, die aufgrund des schweren Krankheitszustandes der Säuglinge meist</p>	<p>Monaten, bei Patienten die nicht mit Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation behandelt wurden, nur bei 3 Monaten.</p> <p>In der Studie LAL-CL03 sind von 9 Patienten zum Zeitpunkt der schriftlichen Stellungnahme (Datenschnitt 31. Dezember 2015) 3 Patienten vor dem 12. Lebensmonat und ein weiterer Patient vor dem 24. Lebensmonat verstorben. 5 der 9 Patienten leben zum Zeitpunkt des Datenschnitts länger als 24 Monate. Aufgrund der Unterschiede in der Überlebensdauer aus der Studie LAL-CL03 und der historischen Kontrolle lässt sich insgesamt ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten.</p> <p>Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer historischen Kontrolle lassen die Ergebnisse keine quantitative Beurteilung der positiven Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.</p> <p>Einerseits ist die Aussagekraft der vorgelegten Daten durch das generelle Verzerrungspotential einarmiger Studien und historischer Kontrollen eingeschränkt. Ferner ist insbesondere für die Studie LAL-CL03 durch die gewählten Studieneinschlusskriterien keine sichere Differenzierung zwischen einem LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp und der prognostisch günstigeren CESD gewährleistet. Obwohl der LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp durch ein absolutes, bzw. weitgehendes Fehlen der LAL-Aktivität gekennzeichnet ist, war lediglich ein unspezifischer LAL-Mangel gefordert. Auch das fakultative Einschlusskriterium nicht weiter spezifizierter Genmutation erlaubte</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht durchführbar sind und eine hohe Mortalität bei diesen schwerstkranken Säuglingen aufweisen. Die typischen Symptome wie Erhöhung der Transaminasen, Hyperbilirubinämie, Gerinnungsstörungen und Hypoalbuminämie werden heute nicht anders oder effektiver behandelt als in 1985.</p> <p>Es sollte berücksichtigt werden, dass es sich hier um eine außerordentlich schwere Erkrankung des Säuglingsalters mit Orphan Status handelt (Inzidenz: 1,89 Personen pro eine Million), die eine formale Validität nach G-BA Kriterien nicht ermöglicht.</p> <p>Nach Angaben des GBA „... deuten die Daten auf einen Überlebensvorteil der Kinder durch die Behandlung mit Sebelipase alfa hin“ jedoch „...in der Studie LAL-CL03 fehlen jedoch weiterführende, hinreichend aussagekräftige Angaben über den Gesundheitszustand der Kinder.“ (S. 79). Es ist aus medizinischer Sicht unbestritten, dass es sich um schwerkranke Patienten handelt und klinische Daten zum Krankheitszustand der Patienten durchaus hilfreich wären. Vom pU wurde jedoch als primärer Endpunkt die Mortalität definiert und nicht die Lebensqualität bzw. der Krankheitszustand der Säuglinge. Zudem haben 5 der 6 Säuglinge mit M. Wolman, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden/werden (LAL-CL03) - bis zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie- sogar 18 Monate und länger überlebt, so dass wir durchaus von eine, positiven Effekt der Enzymtherapie mit Sebe-</p>	<p>keine Differenzierung zwischen beiden Ausprägungen des LAL-Mangels. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die auf das Merkmal Gedeihstörung eingeschränkte phänotypische Charakterisierung der Population.</p> <p>Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass die Patienten der Studie LAL-CL03 nicht hinreichend mit den Patienten der historischen Kontrollkohorte LAL-1-NH01 vergleichbar sind. Bestätigende Hinweise, dass in die Studie LAL-CL03 Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen wurden ergeben sich aus den Baseline-Daten beider Populationen. Zum medianen Zeitpunkt der ersten Gabe von Sebelipase alfa in der Interventionsgruppe, war in der historischen Kontrolle bereits die Hälfte der Patienten verstorben. Die Säuglinge der historischen Kontrolle hatten ein medianes Sterbealter von 3,0 Monaten, während das mediane Alter der Säuglinge der Studie LAL-CL03 bei der Gabe der ersten Dosis 2,99 Monate betrug, Darüber hinaus betrug das mediane Geburtsgewicht (WFA) bei den Säuglingen der Interventionsgruppe 81,33 % (WHO Perzentile) und bei den Säuglingen der Kontrollgruppe 43,3 % (WHO Perzentile). Das bessere Gesamtüberleben der Säuglinge aus der Studie LAL-CL03 kann möglicherweise durch den Einschluss von Patienten mit besserer Prognose in die Studie LAL-CL03 erklärt werden.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lipase alfa ausgehen. Zudem kann eine Enzymtherapie den Patienten möglicherweise soweit stabilisieren, dass eine Transplantation möglich ist.	
S.33-34	<p>Anmerkung: Reduktion der LDL-C und Anstieg der HDL-C Werte</p> <p><u>Anmerkung GBA:</u></p> <p><i>In der Literatur werden erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen für Patienten mit CESD beschrieben [4]. Auch die Studienpopulation der Studie LAL-CL02 (ARISE) wies deutlich erhöhte LDL-C Werte auf. Eine Meta-Analyse mit 14 randomisierten sekundären und/oder primären Präventionsstudien untersuchte den Erfolg cholesterinsenkender Statin-Therapien bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit (KHK), Diabetes oder Bluthochdruck in der Patientengeschichte mit unterschiedlichen Lipid-Profilen zum Baseline [3]. In dieser Meta-Analyse wurde gezeigt, dass die Statin-Therapie das Risiko für vaskuläre Ereignisse (definiert als kombinierter Endpunkt aus nicht-fatalem Myokardinfarkt, Herztod, Schlaganfall oder koronarer Revaskularisierung) um 21 % für jedes mmol/L Senkung des LDL-C senkt (RR 0,79; 95 % KI: 0,77 bis 0,81; p<0,0001) [3]. Für andere Substanzklassen wie z.B. Fibrate, gibt es hingegen keine ausreichenden Belege eines langfristigen klinischen Nutzens der LDL-C-Senkung für die primäre oder sekundäre Prävention von kardiovaskulären Ereignissen [12]. Für eine ausreichende Validierung des Surrogats LDL-C für koronare Ereignisse muss daher die Substanz-</i></p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29	<p><i>klasse berücksichtigt werden [10]. Für Sebelipase alfa liegt eine solche Validierung nicht vor. Unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und der typischerweise deutlich erhöhten LDL-C-Werte bei Patienten mit LAL-Mangel wird in der vorliegenden Nutzenbewertung LDL-C als Surrogat unklarer Validität für koronare Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität berücksichtigt.“</i></p> <p>(S.33-34, Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa – G-BA)</p> <p><i>„Der pU begründet die Darstellung der HDL-C Werte als patienten-relevanten Endpunkt im Dossier damit, dass HDL-C ebenso wie LDL-C als Risikofaktor für Atherosklerose und kardiovaskuläre Ereignisse betrachtet werde. Vergleichbare Studien zur Validierung als Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankungen unter Berücksichtigung von Therapieeffekten liegen jedoch für HDL-C nicht vor [13]. HDL-C wird daher nicht als Surrogatparameter für Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel berücksichtigt.“</i></p> <p>(S.29, Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa – G-BA)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wie die Hepato-Splenomegalie, die Leber- und Milzverfettung sowie die Erhöhung der ALT bemerken die Patienten zunächst eine LDL-C</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erhöhung oder eine Reduktion der HDL-C nicht als Krankheitssymptom. Erst die Folgeschäden in Form von kardiovaskulären Komplikationen oder ein Leberversagen haben eine direkte klinische Auswirkung, die der Patient spürt.</p> <p>Wie in der Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa S. 33-34 bereits ausgeführt, hat eine Metaanalyse ergeben, dass Statine eine signifikante Wirkung auf die Senkung des LDL-C haben und kardiovaskuläre Komplikationen deutlich reduzieren. Allerdings wird hier nicht von Erkrankungen wie der LAL-D ausgegangen, bei denen die Patienten aufgrund eines Enzymmangels Cholesterin und Triglyceride nicht abbauen können und in den Organen speichern. Hier ist also ein weiterer, der Ursache näherer Therapieansatz wie eine Enzymersatztherapie notwendig, nämlich die Zuführung des fehlenden Enzyms.</p> <p>Zusätzlich können selbstverständlich Statine gegeben werden. Statine haben nicht ungefährliche Nebenwirkungen und sind nicht für jeden Patienten geeignet. Zudem ist eine Kombination aus mehreren Therapien für Multisystemerkrankungen wie die LAL-D am besten geeignet, um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen. Heilende Therapien stehen für die LAL-D derzeit nicht zur Verfügung.</p> <p>Es ist in der Literatur unbestritten, dass eine Erhöhung des LDL-C ursächlich für kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Folgen wie Herzinfarkt, Artherosklerose, Schlaganfälle usw. ist. Patienten mit einer LAL-D haben zu 87% eine Manifestation im kardiovaskulären System aufgrund erhöhter LDL-C Werte. Uns erscheint die LDL-C</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus ärztlicher Sicht ein sehr guter Parameter, wenn auch nicht validiert für die Sebelipase alfa, da erwiesen ist, dass eine Erhöhung der LDH-C schwerste Krankheitsfolgen mit sich bringt.</p> <p>Eine Validierung eines Surrogatparameters für eine so seltene Erkrankung ist kaum möglich. Studien, die für eine Validierung erforderlich wären, wären mit großer Sicherheit unethisch (Studiendauer, Patientenzahl, Schwere der Erkrankung etc.) Zudem ist die Zulassungsstudie plazebokontrolliert durchgeführt worden. Bezüglich des geringen Nutzens der Erhöhung der HDL-C stimmen wir dem GBA zu.</p>	<p>Für den Endpunkt Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentration ergab sich für die Sebelipase alfa-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung im Verlauf der Studie (28,4% im Vergleich zu 6,2 % jeweils bezogen auf den Baseline-Wert; $p < 0,001$). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.</p>
S. 30	<p>Anmerkung: Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT)</p> <p><u>Anmerkung GBA:</u></p> <p><i>„Der Endpunkt Normalisierung der ALT-Werte wird als nicht validierter Surrogatparameter eingestuft und als solcher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Anders als in der Studie LAL-CL02 (ARISE), in der Endpunkt Normalisierung der ALT-Werte der primäre Endpunkt war, wird dieser Endpunkt für die Studie LAL-CL03 nicht dargestellt.“</i></p> <p>(S.30 Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa – G-BA)</p>	
S. 77	<p><i>„Als primärer Endpunkt wurde die Normalisierung der ALT untersucht. Eine ausreichende Validierung der ALT-Normalisierung für</i></p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Morbidität oder Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel liegt nicht vor. Der Endpunkt wurde ergänzend in der Nutzenbewertung beschrieben“.</i></p> <p>(S.77 Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa – G-BA)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Ein Leberversagen gilt als eine häufige Todesursache für Patienten mit LAL-Mangel, die bereits im frühen Alter auftritt. Als frühes Indiz für den einsetzenden Leberschaden gelten die Erhöhung von ALT und AST.</p> <p>LAL-Patienten zeigen deutlich erhöhte ALT Werte bereits im frühen Alter (genetische Erkrankung). In einer Übersichtsarbeit des Deutschen Ärzteblattes</p> <p>„Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose“ (2013) heißt es: „Chronische Lebererkrankungen verlaufen in der Regel asymptomatisch. Als Screeningmaßnahmen im Rahmen einer Erstvorstellung in einer allgemeinärztlichen oder internistischen Praxis ist auch bei beschwerdefreien Patienten eine Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT) als Leberentzündungsparameter und der Gammaglutamyltransferase (GGT) als cholestatisch-metabolischer Parameter indiziert.“ „...Erhöhte Transaminasen deuten in den meisten Fällen auch auf eine relevante Lebererkrankung hin (27) und sind</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit einer signifikant gesteigerten Sterblichkeit durch Lebererkrankungen assoziiert (Hazard Ratio 8,2; 95-%-Konfidenzintervall 2,1–31,9) (28)...“ (13)</p> <p>Eine Studie von Fishbein et al (2003) untersuchte 22 Kinder mit Adipositas und einer Hepatomegalie. Hier zeigte sich, dass 7 Kinder mit einer Fettfraktion von unter 18% eine normale ALT aufwiesen, 12 von 13 Kindern mit einer Fettfraktion von > 18% zeigten eine erhöhte ALT, wobei die ALT mit der Fettfraktion korrelierte, nicht aber mit dem BMI oder der Serum AST. (14)</p> <p>Ein Review Artikel von Neumann et al (2014) über Biomarker bei nicht alkoholbedingter Leberverfettung bestätigt ebenfalls, dass die AST nichtspezifisch einen hepatozellulären Schaden widerspiegelt. Weiterhin zeigten verschiedenste klinische Studien, dass bei geringer Leberschädigung die AST Werte eher normal bis lediglich geringfügig erhöht sind und dass Patienten mit hohen AST Werten häufiger inflammatorische Prozesse der Leber auswiesen. (15)</p> <p>Verdelho Machado et al (2014) beschreiben in dem Artikel „Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know“ den Pathomechanismus der nicht alkoholischen Leberverfettung aufgrund der Lipidtoxizität. (16) Dieser Mechanismus liegt auch bei der</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LAD-D vor: der Abbau der Triglyceride und der Cholesterine ist durch den Mangel an saurerer Lipase gestört und sie werden in den Zellen abgelagert, wo sie die Organe (insbesondere Leber) schädigen.</p> <p>Die ALT eignet sich unserer Ansicht nach absolut als Surrogatparameter, da sie einfach zu bestimmen ist (wenig invasiv) und erst bei einer Schädigung der Leber tatsächlich erhöht ist. (wenig falsch positive Ergebnisse). Zudem kann sie als Verlaufsparemeter genutzt werden.</p> <p>Eine Validierung der AST bei LAL-D ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung kaum möglich, der Pathomechanismus (Lipidtoxizität) auf die Leberzellen ist jedoch bei der LAL-D der nicht alkoholischen Leberverfettung gleich, so dass die erhobenen Daten bezüglich der nicht alkoholischen Leberverfettung auf die LAL-D übertragen werden können.</p>	<p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p>
S. 29	<p>Anmerkung: Reduktion des Lebervolumens bzw. des Milzolumens</p> <p><u>Anmerkung GBA:</u></p> <p><i>„Hepatomegalie und Splenomegalie sind ebenfalls typische Symptome bei Patienten mit CESD [4,6]. Die Endpunkte Reduktion des</i></p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 78	<p><i>Milzvolumens und Reduktion des Lebervolumens wurden mittels abdominaler MRT erhoben. Der Endpunkt Reduktion des Milzvolumens wird als nicht validierter Surrogatendpunkt für die mit einer Milzvergrößerung einhergehenden Symptome (z.B. Oberbauchbeschwerden) eingestuft. Ein eindeutiger Zusammenhang, der sich insbesondere für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eignet, wurde nicht dargelegt. Der pU argumentiert, dass Hepatomegalie und Splenomegalie klinische Symptome wie u.a. Bauchschmerzen, und Diarrhö hervorrufen können. Patientenrelevante Endpunkte, die mit einer Veränderung des Milz- und Lebervolumens einhergehende Symptomatik abbilden, wurden jedoch nicht zusätzlich erfasst. Damit bleiben Stellenwert und Validität dieser Endpunkte unklar.“</i></p> <p>(S.29 Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa – G-BA)</p> <p><i>„Insgesamt liegen damit nur wenige patientenrelevante Endpunkte für die Beurteilung von Sebelipase alfa bei Kindern und Erwachsenen vor (LDL-C, Fatigue, Lebensqualität, Sicherheit).“</i></p> <p>(S.78 Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa – G-BA)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die LAL-D ist eine rapid-progressive Lebererkrankung. Eine zentrale Manifestation des LAL-Mangels ist die Hepato– und Splenomegalie,</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die beide typische Symptome einer lysosomalen Speichererkrankung sind. Ursächlich hierfür sind die zunehmenden Ablagerungen von Substraten (Cholesterin und Triglyceriden), die die Zell- und somit Organfunktion stören (siehe auch Einleitung).</p> <p>Eine Verringerung der Leber- und Milzgröße hat insofern einen positiven Effekt für den Patienten bezüglich des Krankheitsverlaufs, dass sie die Abnahme von Ablagerungen widerspiegelt, die die Zellfunktion stören und somit irreversible Folgeschäden entstehen.</p> <p>In der Tat spielen hier offensichtliche/direkt klinisch patientenrelevante Endpunkte (wie Schmerz, Beschwerden, Diarrhoe etc) eine eher untergeordnete Rolle. Die Problematik liegt eher in der Krankheitsprogression mit Leber- und Milzverfettung mit konsekutivem Umbau der Leber bis hin zur Leberzirrhose mit letztendlich Leberversagen. Bezüglich der Milz sind neben Funktionsstörungen (Anämie, Thrombozytopenie) natürlich auch eine Milzruptur und/oder die Notwendigkeit einer Splenektomie zu befürchten.</p> <p>Der positive Nutzen für den Patienten liegt somit in der Verhinderung von Folgeschäden, die tödlich enden können (siehe auch Reduktion des Leberfett- bzw Milzfettanteils). Zudem eignen sich Leber- und Milzgröße als Verlaufsparemeter für das Ansprechen des Patienten auf die Enzymtherapie mit Sebelipase alfa. Wie bereits erwähnt spielt die Reduktion von Leber und Milzgröße auch bei anderen Enzymerersatztherapien bei lysosomalen Speichererkrankungen (M. Gaucher,</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mukopolysaccharidosen etc) eine große Rolle zur Beurteilung des Therapieverlaufes.</p> <p>Wir möchten an dieser Stelle auf die Bewertung eines Medikamentes einer anderen lysosomalen Speichererkrankung hinweisen, die ebenfalls mit einer Hepato-Splenomegalie einhergeht und sich –bezüglich Leber und Milzvolumen- vollständig auf die LAL-D übertragen lässt:</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Eliglustat (Cerdelga®)</p> <p>Genzyme GmbH, Modul 4 A, Morbus Gaucher Typ 1 vom 30.03.2015 heißt es:</p> <p><i>„Die krankheitsspezifischen Symptome, die der Patient wahrnimmt, treten dann auf, wenn die Diagnose gegebenenfalls zu spät gestellt wurde und der Patient bereits eine massive Infiltration der Organe und des Knochens mit Gaucher Zellen aufweist. Wird eine wirksame Therapie rechtzeitig initiiert, kann das Auftreten der genannten Symptome verhindert und bereits bestehende Manifestationen zurückgebildet oder gelindert werden.</i></p> <p><i>Ziel darf nicht sein, die Patienten gerade so lange unbehandelt zu lassen, bis schwerwiegende krankheitsbedingte Symptome auftreten. Die Vorenthaltung einer wirksamen Therapie ist ethisch nicht vertretbar. Daher muss eine Verbesserung der klinischen Sympto-</i></p>	<p>Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend) liegen die Ergebnisse der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie LAL-CL02 (ARISE; N = 66) mit einer Studiendauer von 20 Wochen und einem medianen Patientenalter von 16,8 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung vor</p> <p>Schwere Komorbiditäten (u.a. schwere Leberfunktionsstörungen, andere Leber-erkrankungen, HIV Infektion) sowie bereits durchgeführte intensive therapeutische Verfahren (Lebertransplantation, homologe SZT) waren Ausschlusskriterien der Studie.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>matik, die vom Patienten nach einem kurzen Zeitraum gegebenenfalls noch nicht spürbar ist, jedoch als Ursache der einschränkenden und spürbaren Symptomatik belegt wurde, als patientenrelevant gesehen werden. Sobald diese Symptomatik für den Patienten spürbar und die Definition der Patientenrelevanz erfüllt ist, kann es in vielen Fällen bereits zu irreversiblen Manifestationen gekommen sein. (S.35 Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Eliglustat (Cerdelga®)</i></p> <p>Genzyme GmbH, Modul 4 A, Morbus Gaucher Typ 1 vom 30.03.2015). Die Beurteilung durch den G-BA lautete:</p> <p><i>„Es konnte bezüglich einzelner Endpunkte der Morbidität – insbesondere für die Reduktion des Milzvolumens und Erhöhung der Thrombozytenzahl – ein beträchtlicher Zusatznutzen von Eliglustat gegenüber Placebo nachgewiesen werden.“ (S. 23 Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Eliglustat (Cerdelga®) Genzyme GmbH, Modul 4 A, Morbus Gaucher Typ 1 vom 30.03.2015) (17)</i></p>	
S. 29	<p>Anmerkung: Reduktion des Leberfettanteils bzw. des Milzfettanteils</p> <p><u>Anmerkung GBA:</u></p> <p><i>„Hepatomegalie und Splenomegalie sind ebenfalls typische Symptome bei Patienten mit CESD [4,6]. Die Endpunkte Reduktion des Milzvolumens und Reduktion des Lebervolumens wurden mittels abdominaler MRT erhoben. Der Endpunkt Reduktion des Milzvolumens</i></p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 78	<p><i>wird als nicht validierter Surrogatendpunkt für die mit einer Milzvergrößerung einhergehenden Symptome (z.B. Oberbauchbeschwerden) eingestuft. Ein eindeutiger Zusammenhang, der sich insbesondere für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eignet, wurde nicht dargelegt. Der pU argumentiert, dass Hepatomegalie und Splenomegalie klinische Symptome wie u.a. Bauchschmerzen, und Diarrhö hervorrufen können. Patientenrelevante Endpunkte, die die mit einer Veränderung des Milz- und Lebervolumens einhergehende Symptomatik abbilden, wurden jedoch nicht zusätzlich erfasst. Damit bleiben Stellenwert und Validität dieser Endpunkte unklar. Das gleiche gilt für die Endpunkte Reduktion des Fettgehalts der Organe Milz und Leber, für die ebenfalls nicht hinreichend belegt ist, dass eine Absenkung ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.“</i></p> <p>(S.29 Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa – G-BA)</p> <p>„Insgesamt liegen damit nur wenige patientenrelevante Endpunkte für die Beurteilung von Sebelipase alfa bei Kindern und Erwachsenen vor (LDL-C, Fatigue, Lebensqualität, Sicherheit).“</p> <p>(S.78 Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa – G-BA)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AWMF Leitlinien geben folgende Daten zur nicht alkoholischen Fettleber an:</p> <p>„...Extrapoliert man Daten aus Erwachsenenkollektiven, um Aussagen zur möglichen Entwicklung einer Leberzirrhose treffen zu können, liegt hier der Anteil von 1 bis 3%. Etwa 4000 Kinder und Jugendliche in Deutschland weisen daher ein erhöhtes Risiko für eine frühzeitig progrediente Leberfibrose bzw. Zirrhose auf. In Analogie zur Erwachsenen-NAFL ist zumeist nur eine geringe, ein- bis zweifach persistierende Erhöhung der Transaminasen auffällig. Die Frage der Leberbiopsie ist umstritten. Es besteht jedoch Konsens, dass zunächst, insbesondere bei wiederholt erhöhten Leberwerten, chronische Lebererkrankungen wie z.B. Hepatitis B und C, Morbus Wilson und Autoimmunhepatitiden abgeklärt werden sollten...“</p> <p>„...Nach Daten aus der Erwachsenenmedizin liegt das Risiko für Patienten mit einer nicht alkoholischen Steatosis Hepatis , innerhalb von 5 Jahren eine fortgeschrittene Leberfibrose zu entwickeln, bei 25%, das Risiko, im gleichen Zeitraum eine Zirrhose zu entwickeln, bei 15%...“</p> <p>Es zeigt sich, dass eine Fettleber (also auch eine LAL-D) ein erhebliches Risiko birgt, eine Leberzirrhose zu entwickeln. Die LAL- D wird als Ursache einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung genannt. (18)</p>	<p>Schwere Komorbiditäten (u.a. schwere Leberfunktionsstörungen, andere Leber-erkrankungen, HIV Infektion) sowie bereits durchgeführte intensive therapeutische Verfahren (Lebertransplantation, homologe SZT) waren Ausschlusskriterien der Studie.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unveröffentlichte Daten des pU untermauern diese Ergebnisse: Basierend auf einer Modellierung anhand einer Untergruppe von 31 Patienten (Alter ≥ 5 Jahre) in einer Beobachtungsstudie, bei denen eine Leberbiopsie durchgeführt wurde sowie eines weiteren Patienten ohne Biopsie, der ein Lebertransplantation erhalten hat. Bei Patienten, die von ihren Ärzten für eine Leberbiopsie ausgewählt wurden, liegen erwartungsgemäß mehr Hinweise für eine Krankheitsprogression vor als bei Patienten mit LAL-D allgemein.</p> <p>Bei annähernd 50 % der pädiatrischen und erwachsenen, klinisch biopsierten Patienten mit LAL-D schreitet die Erkrankung innerhalb von 3 Jahren nach erstmaligem Auftreten der Symptome zur Fibrose oder Zirrhose voran oder macht eine Lebertransplantation erforderlich.</p> <p>Ein weiterer Review Artikel von Baratta et al (2014) „Does Lysosomal Acid Lipase Reduction Play a Role in Adult Non-Alcoholic Fatty Liver Disease?“ sagt eindeutig, dass bei nicht adipösen Patienten mit nicht alkoholischer Fettleber/Zirrhose, unerklärlichen Transaminaseerhöhungen oder mit Erhöhung des LDL-C und niedrigem HDL-C eine LDL-D vermutet und ausgeschlossen werden sollte. In einer Studie wurden bei 240/340 Patienten mit einer nicht alkoholischen Fettleber erniedrigte saure Lipase Werte gefunden. Patienten mit einer sauren Lipase, die niedriger als der Median war, hatten statistisch signifikant höhere Gesamtcholesterinwerte und LDL-C Werte und statistisch signifikant erhöhte Transaminasen. Es wird der</p>	<p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p> <p>Für den Endpunkt Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentration ergab sich für die Sebelipase alfa-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung im Verlauf der Studie (28,4% im Vergleich zu 6,2 % jeweils bezogen auf den Baseline-Wert; $p < 0,001$). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Christina Lampe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schluß gezogen, dass es einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer niedrigen saure Lipase Aktivität, und der Pathogenese einer Fettleber sowie deren Progression gibt.(19)	
	<p>Anmerkung: Zusammenfassung</p> <p>Wir bereits mehrfach erwähnt spielt also bei der Enzyersatztherapie mit Sebelipase alfa die Vermeidung von -ohne Therapie unvermeidbaren- schwerwiegenden und tödlichen Krankheitskomplikationen die entscheidende Rolle. Es geht hier also mehr um die Verhinderung irreversibler Organschäden als deren Bekämpfung. Zudem ist eine Kombination aus mehreren Therapieansätzen bei diesen Multisystemerkrankungen notwendig. Eine Kombination aus Enzyersatztherapie, supportiver Therapie wie Statinen, Ernährung, regelmäßige klinische Kontrollen und ggf. invasiven Eingriffen (Transplantation etc) hilft, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und schwerwiegende Krankheitsfolgen zu vermeiden.</p> <p>Bezüglich Leber- und Milzvolumen bzw. Verfettung sowie der Rolle der AST und der Reduktion des LDL-C sehen wir –wie oben ausgeführt- einen hohen Zusatzeffekt für den Patienten. Auch die reduzierte Mortalität erscheint uns als deutlicher Zusatznutzen.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stuft der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend) als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230-1243.
2. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21-30.
3. Jones S, et al. *Genet Med.* 2015 Aug 27. Epub ahead of print.
4. Elleder M, et al. *J Hepatol.* 2000;32(3):528-534.
5. Ferry GD, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(3):376-378.
6. Rockey DC, et al. *Hepatology.* 2009;49(3):1017-1044.
7. Kanuma (Sebelipase alfa) Fachinformation, Oktober 2015.
8. Leone L, et al. *J Pediatr.* 1995;127(3):509-510
9. Rader DJ. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1071-1073.
10. Platt F, *J. Cell Biol.* Vol. 199 No. 5 723–734
11. Burton B et al, *N Engl J Med* 2015;373:1010-20.
12. Jones S, et al. Poster presented at: Lysosomal Disease Network WORLD Symposium; February 11-13, 2014; San Diego, CA.
13. Wiegand J, et al, *Deutsches Ärzteblatt* 2013; Jg. 110 (6): 85-91
14. Fishbein MH, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003; 36:54 61
15. Neuman MG, *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28(11):607-618.
16. Verdelho Machado M, *World J Gastroenterol* 2014 September 28; 20(36): 12956-12980
17. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Eliglustat (Cerdelga®) Genzyme GmbH, Modul 4 A, Morbus Gaucher Typ 1 vom 30.03.2015 S.23
18. Roeb, E, Nicht- alkoholische Fettlebererkrankungen (2015), AWMF Register Nr. 021-025
19. Baratta F, *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 28014–28021

5.6 Stellungnahme Professor Canbay

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Sebelipase alfa / Kanuma®
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Ali E. Canbay</i> Stellvertretender Direktor Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie Medizinisches Zentrum Universitätsklinikum Essen Hufelandstr. 55 D-45147 Essen ali.canbay@uni-due.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Ali E. Canbay, Universitätsklinikum Essen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reduktion LDL-C Werten und Anstieg der HDL-C Werte:</p> <p>Die Leber als das Haupt-Stoffwechselorgan reguliert den Lipidmetabolismus.(Bechmann et al., 2012, Canbay et al., 2007) Die gegensätzliche Veränderung beider Parameter unter der Therapie zeigt, dass die Enzymsubstitution direkt in den Lipid-Stoffwechsel eingreift. Des Weiteren ist die Dynamik der Lipidveränderungen unter der Therapie zu berücksichtigen. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass auch bei Patienten mit Fettleber (NAFLD) die HDL Werte erniedrigt sind und mit einer erhöhten Steatosis der Leber assoziiert sind.(Bertoli et al., 2016) Des Weiteren konnte gezeigt werden dass bei eingeschränkter Leberfunktion im Rahmen des akuten Leberversagens der HDL-Wert massiv erniedrigt ist und nach der Schädigung sich erholt und kann damit als ein sehr guter Prognosemarker dienen.(Manka et al., 2014)</p>	<p>Für den Endpunkt Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentration ergab sich für die Sebelipase alfa-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung im Verlauf der Studie (28,4% im Vergleich zu 6,2 % jeweils bezogen auf den Baseline-Wert; $p < 0,001$). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.</p>
<p>Normalisierung der ALT</p> <p>Grundsätzlich weist eine Erhöhung der Transaminasen AST und ALT, sowie der GLDH auf eine parenchymatöse Schädigung der Leber hin. Die ALT stellt ein leberspezifisches Enzym dar, welches auch bei einer geringen Leberschädigung aufgrund seiner zytoplasmatischen Lokalisation in den Hepatozyten serologisch nachweisbar ist. Aufgrund dieser Sensitivität eignet sich dieser Parameter auch für die Screeninguntersuchung sehr gut. Die AST hat eine</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Ali E. Canbay, Universitätsklinikum Essen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hohe Sensitivität für ein hepatozelluläres Schädigungsmuster bei allerdings nur geringer Spezifität, kann aber aufgrund der mitochondrialen Lokalisation als Prädiktor für die Schwere der Zellnekrose dienen. Der De Ritis Quotient als Verhältnis zwischen AST und ALT erleichtert die Differenzierung zwischen einem eher geringen Leberschaden (De Ritis <1) und schwerem Leberschaden (De Ritis >1) wie bei chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose. Die GLDH ist ebenfalls mitochondrial gelegen und zeigt ein zentroazinäres Schädigungsmuster der Leber an, welches bei schweren Parenchymschäden wie bei akuten Intoxikationen mit Knollenblätterpilzen und Perfusionsstörungen der Leber auftritt. (Blomeyer et al., 2014)</p> <p>Die Höhe der Transaminasen lässt Rückschlüsse auf die Ätiologie der Lebererkrankung zu. So ist bei einem ausgeprägten Anstieg der Transaminasen (>10-50-fach der Norm) an eine fulminant verlaufende virale oder medikamentös toxische Hepatitis zu denken, aber auch ein Ischämieschaden oder eine malignen Hyperthermie kann dies verursachen. Mittlere Anstiege der Transaminasen (über 5fach der Norm) können bei milden viralen und medikamentös-toxischen, äthyltoxischen und drogeninduzierten (Kokain, Ecstasy) Hepatitiden auftreten. Nur geringe Erhöhungen der Transaminasen dahingehend weisen auf nicht alkoholische Fettlebererkrankungen oder Lebertumore hin, liegen aber auch bei cholestatischen Leber-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Ali E. Canbay, Universitätsklinikum Essen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erkrankungen vor, sowie bei einer bereits bestehenden Leberzirrhose, bei der die Transaminasen sogar normal sein können.(Bechmann et al., 2010) Die Transaminasen können nicht selten im Normbereich liegen, obwohl schon eine fortgeschrittene Lebererkrankung oder ein ausgeprägtes metabolisches Risikoprofil vorliegt.(Kalsch et al., 2015) Der Nachweis erhöhter Transaminasen erfordert die weitere Differenzierung in eine akute oder chronische Lebererkrankung. Dies erfolgt anhand der Anamnese und klinischen Untersuchung, der Nachweis einer Thrombozytopenie kann Hinweise auf einer chronische Lebererkrankung sein, sowie auch typische sonografische Befunde. Eine Transaminasenerhöhung tritt auch im Rahmen anderer systemische Erkrankungen auf und sollte in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit Eingang finden. Bei der Interpretation der Leberwerte sollte auch beachtet werden, dass es auch durch extrahepatische oder nicht-pathologische Ursachen zu einer Erhöhung kommen kann z.B. bei Hämolyse, nach dem Essen, starker körperlicher Aktivität, erhöhter Proteinzufuhr oder längerem Fasten. Bei 95 % aller Patienten mit Lebererkrankungen ist mindestens einer der Werte ALT, AST oder GGT erhöht.(Dollinger et al., 2005)</p> <p>Ein weiterer wichtiger Punkt ist in der Betrachtung der Dynamik der Leberwerte zu sehen. Grundsätzlich gehen erhöhte Leberwerte mit einer Schädigung der Hepatozyten einher. Das klinische</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Ali E. Canbay, Universitätsklinikum Essen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bild des akuten Leberversagens ist ein gutes Beispiel für die Dynamik der Leberwerte. Das ALV wird definiert als plötzlich (innerhalb von 28 Tagen) oder subakut (bis 6 Monate) auftretende massive Erhöhung der Transaminasen und des Bilirubins mit Koagulopathie und Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie ohne vorbestehende Lebererkrankung. Die Ursachen des ALV sind vielfältig, jedoch unter der spezifischen Therapie wie z.B. der antiviralen Medikation bei HBV kommt es zur einer sofortigen Reduktion der Viruslast und gleichzeitig zum Abfall der Transaminasen. Diese Konstellation führt zur Erholung (Regeneration) der Leber und eine Transplantation kann abgewendet werden.(Jochum et al., 2009)</p> <p>Zusammenfassend kann man sagen, dass durch die Normalisierung der Transaminasen (insbesondere der ALT) die Schädigung unterbrochen wird und damit eine Regeneration eingeleitet wird.</p>	<p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p>
<p>Reduktion der Lebervolumen bzw. des Milzvolumens</p> <p>Grundsätzlich geht eine ausgeprägte Leberverfettung mit einer Hepatomegalie einher und in der sonographischen Darstellung sind die Impedanzsprünge zwischen der echoreichen homogen verdichteten Leber und der Niere zu verzeichnen.</p> <p>Aktuelle Daten in der bariatrischen Chirurgie zeigen, dass das Lebervolumen unter diätischen bzw. chirurgischen Maßnahmen deutlich zurückgeht, welches auch mit Abnahme der Steatosis und der</p>	

Stellungnehmer: *Prof. Dr. Ali E. Canbay, Universitätsklinikum Essen*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schädigung (ALT) einhergeht.(Wree et al., 2014, Wissen et al., 2015)</p> <p>Zusammenfassend stellt insbesondere die Reduktion des Lebervolumens einen entscheidenden Hinweis für die Verbesserung der Steatosis und damit auch der Leberschädigung bzw. -funktion.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- BECHMANN, L. P., GIESELER, R. K., SOWA, J. P., KAHRAMAN, A., ERHARD, J., WEDEMEYER, I., EMONS, B., JOCHUM, C., FELDKAMP, T., GERKEN, G. & CANBAY, A. 2010. Apoptosis is associated with CD36/fatty acid translocase upregulation in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*, 30, 850-9.
- BECHMANN, L. P., HANNIVOORT, R. A., GERKEN, G., HOTAMISLIGIL, G. S., TRAUNER, M. & CANBAY, A. 2012. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *Journal of Hepatology*, 56, 952-964.
- BERTOLI, S., LEONE, A., VIGNATI, L., SPADAFRANCA, A., BEDOGNI, G., VANZULLI, A., RODESCHINI, E. & BATTEZZATI, A. 2016. Metabolic correlates of subcutaneous and visceral abdominal fat measured by ultrasonography: a comparison with waist circumference. *Nutrition Journal*, 15, 1-8.
- BLOMEYER, S., BEST, J., BECHMANN, L. P. & CANBAY, A. 2014. Diagnostic algorithm for elevated liver parameters. *Der Gastroenterologe*, 9, 101-111.
- CANBAY, A., BECHMANN, L. & GERKEN, G. 2007. Lipid metabolism in the liver. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 45, 35-41.
- DOLLINGER, M. M., FECHNER, L. & FLEIG, W. E. 2005. Early diagnosis of liver diseases. *Der Internist*, 46, 411-420.
- JOCHUM, C., GIESELER, R. K., GAWLISTA, I., FIEDLER, A., MANKA, P., SANER, F. H., ROGGENDORF, M., GERKEN, G. & CANBAY, A. 2009. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion*, 80, 235-40.
- KALSCH, J., BECHMANN, L. P., HEIDER, D., BEST, J., MANKA, P., KALSCH, H., SOWA, J. P., MOEBUS, S., SLOMIANY, U., JOCKEL, K. H., ERBEL, R., GERKEN, G. & CANBAY, A. 2015. Normal liver enzymes are correlated with severity of metabolic syndrome in a large population based cohort. *Sci Rep*, 5, 13058.
- MANKA, P., OLLIGES, V., BECHMANN, L. P., SCHLATTJAN, M., JOCHUM, C., TRECKMANN, J. W., SANER, F. H., GERKEN, G., SYN, W.-K. & CANBAY, A. 2014. Low Levels of Blood Lipids Are Associated with Etiology and Lethal Outcome in Acute Liver Failure. *PLoS ONE*, 9, e102351.
- WISSEN, J., BAKKER, N., DOODEMAN, H. J., JANSMA, E. P., BONJER, H. J. & HOUDIJK, A. P. J. 2015. Preoperative Methods to Reduce Liver Volume in Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obesity Surgery*, 26, 251-256.
- WREE, A., SCHLATTJAN, M., BECHMANN, L. P., CLAUDEL, T., SOWA, J.-P., STOJAKOVIC, T., SCHARNAGL, H., KÖFELER, H., BABA, H. A., GERKEN, G., FELDSTEIN, A. E., TRAUNER, M. & CANBAY, A. 2014. Adipocyte cell size, free fatty acids and apolipoproteins are associated with non-alcoholic liver injury progression in severely obese patients. *Metabolism*, 63, 1542-1552

5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

Datum	25.01.2016
Stellungnahme zu	Sebelipase alfa (Kanuma®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.01.2016 die Nutzenbewertung für Sebelipase alfa (Kanuma®) von Synageva BioPharma Limited veröffentlicht. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Sebelipase alfa ist ein Orphan Drug zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA wurde auf Basis der randomisiert-kontrollierten Studie LAL-CL02 bei Kindern und Erwachsenen sowie der einarmigen Studie LAL-CL03 bei Kindern im Säuglingsalter durchgeführt. Aus der Studie LAL-CL02 leitet der G-BA in der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse einen statistisch signifikanten positiven Effekt hinsichtlich der LDL-C-Veränderung (Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin) ab. Die Ergebnisse der einarmigen Studie wurden deskriptiv zusammengefasst und hinsichtlich des Endpunktes „Überleben bis zum zwölften Lebensmonat“ mit einer historischen Kontrolle verglichen.</p>	
<p>Nicht berücksichtigte Endpunkte</p> <p>Der G-BA schließt eine Reihe von Endpunkten der Studie LAL-CL02 (ARISE) aus. Die Begründung lautet dabei: <i>„Hepatomegalie und Splenomegalie sind ebenfalls typische Symptome bei Patienten mit CESD [4,6]. Die Endpunkte Reduktion des Milzvolumens</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>und Reduktion des Lebervolumens wurden mittels abdominaler MRT erhoben. Der Endpunkt Reduktion des Milzvolumens wird als nicht validierter Surrogatendpunkt für die mit einer Milzvergrößerung einhergehenden Symptome (z.B. Oberbauchbeschwerden) eingestuft. Ein eindeutiger Zusammenhang, der sich insbesondere für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eignet, wurde nicht dargelegt. Der pU argumentiert, dass Hepatomegalie und Splenomegalie klinische Symptome wie u.a. Bauchschmerzen, und Diarrhö hervorrufen können. Patientenrelevante Endpunkte, die die mit einer Veränderung des Milz- und Lebervolumens einhergehende Symptomatik abbilden, wurden jedoch nicht zusätzlich erfasst. Damit bleiben Stellenwert und Validität dieser Endpunkte unklar. Das gleiche gilt für die Endpunkte Reduktion des Fettgehalts der Organe Milz und Leber, für die ebenfalls nicht hinreichend belegt ist, dass eine Absenkung ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.“</i></p> <p>Anders verfährt der G-BA bei der Bewertung der Studie LAL-CL03. Die Endpunkte „Reduktion des Lebervolumen“ und „Reduktion des Milzvolumen“ werden eingeschlossen mit der Verweis zum inkonsistenten Vorgehen: <i>„Die Reduktion des Milz- und Lebervolumens wurde aufgrund mangelnder Validierung und der fehlenden Erfassung weiterer direkt patientenrelevanter Endpunkte wie Bauchschmerzen oder Diarrhö für die Studie LAL-CL02 (ARISE) nicht für die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa berücksichtigt. Obwohl sich die grundsätzlichen Voraussetzungen hinsichtlich des Stellenwerts und der Validierung der Endpunkte zwischen den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL03 nicht unterscheiden, werden die</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Endpunkte Reduktion des Milz- und Lebervolumens in der Studie LAL-CL03 berücksichtigt. Dies ist damit begründet, dass es sich bei der Patientenpopulation in LAL-CL03 um Kinder im Säuglingsalter handelt. Bei dieser Patientenpopulation kann eine zusätzliche Erfassung patientenrelevanter Symptome, die im Zusammenhang mit einer Vergrößerung der Organe, bzw. der Reduktion der Organgröße stehen (z.B. Schmerzen), nur sehr eingeschränkt umgesetzt werden.“</i></p> <p>Der vfa stimmt der Auffassung zu, dass bei der Patientenpopulation der Kinder eine zusätzliche Erfassung patientenrelevanter Symptome (im Zusammenhang mit einer Vergrößerung der Organe bzw. der Reduktion der Organgröße stehen) nicht und nur schwer umsetzbar ist. Mit dieser Begründung wären diese Endpunkte auch für die Studie LAL-CL02 (ARISE) einzuschließen, da hier im Sebelipase alfa-Arm 39% der Studienpopulation unter 12 Jahre bzw. 64% unter 18 Jahre und im Placebo-Arm sogar 33% der Studienpopulation unter 12 Jahre bzw. 80% unter 18 Jahre war.</p> <p>Kritisch erscheint ebenso der Ausschluss des Endpunktes „Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT)“. Im Falle einer seltenen Erkrankung erscheint es nach Auffassung des vfa unzumutbar die vorliegende best verfügbare Evidenz aus der Nutzenbewertung explizit auszuschließen. Trotz bestehender methodischer Limitationen erscheint insbesondere der Ausschluss dieses primären Endpunktes der Studie LAL-CL02 (ARISE) von Zulassungsstudien als unangemessen.</p>	<p>In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.</p> <p>Für den Endpunkt Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentration ergab sich für die Sebelipase alfa-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung im Verlauf der Studie (28,4% im Vergleich zu 6,2 % jeweils bezogen auf den Baseline-Wert; $p < 0,001$). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung des Endpunktes LDL-C</p> <p>Der G-BA stellt hinsichtlich des Endpunktes LDL-C wie folgt fest: <i>„Unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und der typischerweise deutlich erhöhten LDL-C-Werte bei Patienten mit LAL-Mangel wird in der vorliegenden Nutzenbewertung LDL-C als Surrogat unklarer Validität für koronare Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität berücksichtigt.“</i></p> <p>Der vfa begrüßt die Entscheidung des G-BA, den Endpunkt LDL-C in die Nutzenbewertung einzuschließen.</p>	<p>Für den Endpunkt Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentration ergab sich für die Sebelipase alfa-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung im Verlauf der Studie (28,4% im Vergleich zu 6,2 % jeweils bezogen auf den Baseline-Wert; $p < 0,001$). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Sebelipase alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2016
von 11.20 Uhr bis 12.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Herr Dr. Jiresch
Frau Dr. Hardenberg
Herr Dr. Schmidt
Herr Prof. Dr. Schönermark

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Hochschule Hannover:**

Herr Prof. Dr. Baumann

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Essen:**

Herr Prof. Dr. Canbay

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Freiburg:**

Herr Prof. Dr. Schwab

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Pitluck
Herr Dr. Wilken
Frau Chisholm (Dolmetscherin)
Frau Bentin (Dolmetscherin)

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu unserer heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzungsbewertung von Kanuma®. Wir haben es dabei mit einem Orphan Drug zu tun.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die G-BA-Dossierbewertung vom 4. Januar 2016, die Sie alle kennen und zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind: zum einen von Alexion als pharmazeutischem Unternehmer, dann von Herrn Professor Dr. Baumann, von Herrn Professor Dr. Canbay, von Herrn Dr. Lampe und von Herrn Professor Dr. Schwab, dann vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen: Ich begrüße für Alexion zunächst Herrn Dr. Jiresch, Frau Dr. Hardenberg, Herrn Dr. Schmidt und Herrn Professor Schönermark, dann Frau Pitluck und Herrn Dr. Wilken vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie Frau Chisholm und Frau Bentin als Dolmetscherinnen, dann Herrn Professor Baumann aus Hannover, Herrn Professor Canbay aus Essen, Herrn Professor Schwab aus Freiburg sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Sind alle aufgerufen? – Ja.

Wieder die übliche Einleitung: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Mikrofon benutzen und Namen, entsendende Institution oder Unternehmen nennen, bevor Sie sich äußern.

Wir sind nicht limitiert in dem, was heute diskutiert wird. Mich würde aber besonders interessieren, ob und in welchem Umfang der Endpunkt „Senkung der erhöhten ALT-Konzentration“ von Bedeutung ist. Dann sollten wir über die spannende Frage sprechen, ob die historische Kontrollgruppe zulässigerweise mit den Patienten der Zulassungsstudie zu vergleichen ist; diese profitieren ja gegebenenfalls von den heute deutlich verbesserten Therapiemöglichkeiten. Dann müssen wir uns natürlich mit der wichtigen Frage beschäftigen, wie valide die Ergebnisse aus der einarmigen Studie für die Patienten mit Morbus Wolman sind. Dann geht es um die Fragestellung, wie die Signifikanz bei den Laborparametern der CESD-Patienten am Ende vom Stellenwert her in die gesamte Therapiesituation einzuordnen ist. All das aber, wie gesagt, nicht als Limitierung, sondern nur als Merkposten für die Dinge, die auf alle Fälle gleich angesprochen werden sollten.

Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend ein paar Takte zu der Nutzenbewertung zu sagen. Ich erteile dazu das Wort Herrn Dr. Jiresch. – Bitte.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Michael Jiresch, ich bin Geschäftsführer der Firma Alexion Pharma in Deutschland. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Fabian Schmidt, seines Zeichens Kinderarzt; er ist Medizinischer Direktor bei Alexion in Deutschland. Neben ihm sitzt Frau Dr. Hardenberg, ebenfalls aus der medizinischen Abteilung unserer Firma. Rechts von mir sitzt Herr Professor Schönermark vom Beratungsunternehmen SKC, der uns bei den Vorbereitungen auf diese Anhörung inhaltlich unterstützt hat.

Für Alexion ist es das erste Nutzenbewertungsverfahren und die erste Anhörung; deshalb erlauben Sie mir bitte ein paar Worte zu unserem Unternehmen: Alexion ist ein US-amerikanisches biopharmazeutisches Unternehmen, das 1992 gegründet wurde und seinen Stammsitz im Bundesstaat Connecticut hat. Wir haben uns auf die Entwicklung und Vermarktung von

hoch innovativen Produkten zur Behandlung lebensbedrohlicher seltener Erkrankungen spezialisiert. Heute ist Alexion mit zwei Produkten hier beim G-BA – im Anschluss folgt noch die Anhörung zu Asfotase alfa –, beides Enzymersatztherapien für Erkrankungen, die unbehandelt entweder zum frühen Tod oder zu schwersten Organschäden führen.

Wir sprechen in dieser Anhörung über den Wirkstoff Sebelipase alfa, welcher bei der seltenen Erbkrankheit des Mangels an lysosomaler saurer Lipase eingesetzt wird. Bei diesem angeborenen Enzymdefekt kommt es zu einer Fettablagerung in Leber, Milz und Blutgefäßen. Die Leber wird dadurch progressiv zerstört. Über die Stadien der Vergrößerung, der Verfettung, der Fibrosierung bis zur Zirrhose werden die Patienten schließlich transplantationspflichtig. Doch auch nach einer Lebertransplantation bleibt der Patient hoch gefährdet und Organschäden schreiten weiter fort. Bei Neugeborenen mit komplettem Enzymmangel verläuft die Krankheit so dramatisch, dass alle Säuglinge innerhalb weniger Monate nach der Geburt versterben.

Folgende Punkte möchten wir heute besonders hervorheben:

Erstens. Die Krankheit zerstört die Leber und erhöht das kardiovaskuläre Risiko durch eine unkontrollierbare Hyperlipidämie. Bei sehr schnellem Fortschreiten ist sie für Neugeborene innerhalb von Monaten nach der Geburt tödlich.

Zweitens. Sebelipase alfa rettet das Leben der meisten Kinder und ermöglicht ihnen ein nahezu normales Leben. Die Daten zu diesem eindeutigen und dramatischen Überlebensvorteil müssen in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Drittens. Als erste und einzige kausale Behandlung stoppt die gezielte Enzymersatztherapie bei allen Patienten die Krankheit und kann sie sogar wieder rückläufig machen. Wir plädieren dafür, alle in den Studien dokumentierten Endpunkte in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da diese allesamt klinisch relevant sind.

Viertens. Für diese Therapie wurden bislang keine so schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, dass ihr Einsatz hätte infrage gestellt werden müssen. Somit liegt ein sehr günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis vor.

Ich würde nun gerne an Herrn Dr. Schmidt weitergeben, damit er die wichtigsten Daten zu diesen Punkten kurz zusammenfasst und die wesentlichen Aspekte adressiert, die in der initialen Nutzenbewertung angesprochen wurden. – Herr Professor Hecken, ist es okay, wenn ich an Herrn Schmidt weitergebe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Schmidt (Alexion Pharma Germany): Auch ich möchte mich herzlich bedanken für die Gelegenheit, etwas zum LAL-Mangel und zu Sebelipase sagen zu können.

Bei Menschen, die an einem Mangel von LAL leiden, führt das Fehlen der Enzymaktivität zur Einlagerung von Cholesterinestern und Triglyceriden in die Zellen mehrerer Organe, einschließlich der Leber. Diese Akkumulation führt zur Zellschädigung. Im Falle der Leber kommt es zu einer Erhöhung der Transaminasen als erstes Anzeichen einer Schädigung und im weiteren Verlauf zu Steatose, Fibrose, Zirrhose und letztendlich zu Leberversagen. Da der Mensch ohne funktionierende Leber nicht leben kann, ist der LAL-Mangel eine lebensbedrohliche Erkrankung, die junge Menschen, vor allem Kinder, betrifft.

Aus Daten unbehandelter Patienten wissen wir um die hohe Mortalität; klinisch betroffene Säuglinge versterben unbehandelt bereits im ersten Lebensjahr. Bei Menschen, die erst später

symptomatisch wurden, trat die Hälfte der Todesfälle vor dem 21. Lebensjahr ein, wie Bernstein et al. 2013 aus der Literatur zusammengetragen haben. Mit Sebelipase alfa steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, die, wie wir auch im Dossier gezeigt haben, den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und Menschenleben retten kann.

Von den 9 in unserer Studie CL03 eingeschlossenen Kindern leben heute 5. Der Älteste geht bereits in Frankreich zur Schule. Ich möchte noch einmal daran erinnern, dass in unserer Natural History Studie, über die wir gerade eben schon etwas gehört haben, alle vergleichbaren Patienten im ersten Lebensjahr verstarben. Wir können hier also zweifelsfrei von einem dramatischen Effekt von Sebelipase auf das Überleben sprechen.

Nun kurz zu den Punkten, die in der Nutzenbewertung angesprochen wurden:

Es wurden in der Nutzenbewertung weiterführende Angaben über den Gesundheitszustand der Kinder gefordert; dies haben wir in unserer Stellungnahme adressiert. Wir sind daher überzeugt, dass die Mortalitätsdaten unbedingt für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden müssen. Sebelipase alfa macht für einen Großteil der Säuglinge, die mit LAL-Mangel geboren werden, den Unterschied zwischen Überleben und Tod aus.

Bei den Morbiditätsdaten wurden bislang nur wenige patientenrelevante Endpunkte – dies wird noch, wie wir eben schon gehört haben, Thema sein – für die Beurteilung von Sebelipase alfa berücksichtigt. Das würdigt unseres Erachtens nicht ausreichend, dass die Leber, vom Patienten unbemerkt, zugrunde geht. Viele chronisch progrediente Lebererkrankungen zeigen das klinische Bild, dass vom Patienten wahrgenommene Symptome erst sehr spät im Krankheitsverlauf auftreten, wenn das Organ bereits massiv und oft irreversibel geschädigt ist. Die Leberschädigung bzw. die Funktionseinschränkung des Organs ist anhand von Laborparametern und anderen Befunden ablesbar. Dazu zählt im vorliegenden Fall neben den ALT-Spiegeln auch die Vergrößerung der Leber durch die Einlagerung von nicht verstoffwechselten Cholesterinestern und Triglyceriden. Die in der ARISE-Studie signifikanten Effekte zeigten, dass sich die ALT-Werte normalisierten und die Größe des Organs wieder abnahm. Diese Endpunkte sind in der realen Versorgungssituation klinisch relevant.

Bisher wurden in verschiedenen Nutzenbewertungen ALT-Erhöhungen seitens des G-BA als unerwünschte Ereignisse gewertet, was ja die Relevanz dieses Parameters unterstreicht. Wenn dieser Parameter relevant für die Abschätzung der Sicherheitsdimension ist, sollte er aus unserer Sicht auch auf der Nutzenseite seine Berücksichtigung finden. Die Hepatomegalie und das Ausmaß der Verfettung der Leber sind klare Symptome der zugrundeliegenden Pathologie und führen im Verlauf zu Fibrose und Zirrhose. Beides, Hepatomegalie und Leberverfettung, gehen unter der Therapie signifikant zurück und sollten aus unserer Sicht ebenfalls als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Bislang habe ich mich vor allem auf die Leber konzentriert; der LAL-Mangel schädigt aber auch andere Organe. Zum Beispiel besteht eine erhebliche Dyslipidämie, die bekanntlich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall erhöht. In unserer ARISE-Studie gelang es, das LDL im Durchschnitt um 28 Prozent, absolut um 51 mg/dl zu senken. Diejenigen unter Ihnen, die sich mit Lipiden beschäftigt haben, wissen, wie ausgeprägt diese Senkung ist.

Zusammenfassend möchte ich für die Diskussion festhalten, dass der dramatische Effekt von Sebelipase alfa auf das Überleben und die signifikanten Effekte auf die Morbidität der Patienten einen erheblichen therapeutischen Fortschritt darstellen, der es aus unserer Sicht rechtfertigt, mit einem erheblichen Zusatznutzen bewertet zu werden.

Damit möchte ich zunächst schließen und bedanke mich bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit der Eröffnung der Diskussion von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese kurze Einführung. – Ich schaue in die Runde: Fragen? Wer möchte? – Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: In meiner Nachfrage geht es um die Kinder mit Wolman-Erkrankung, also um die jungen Kinder, und die einarmige Studie CL03. Da machen Sie ja einen Vergleich mit historischen Kontrollen. Können Sie bitte noch einmal ausführen, wie valide Sie diesen Vergleich bezüglich Verzerrungspotenzial einschätzen? Die Kontrollen schlossen ja Patienten ein, die schon sehr früh – also ab Januar 1985 – diagnostiziert wurden. Da kann man sich ja verschiedene Verzerrungsmöglichkeiten vorstellen; wir haben zum Beispiel heutzutage bessere Behandlungsmöglichkeiten. Inwieweit ist also so ein Vergleich valide, und inwieweit haben Sie versucht, das mit verschiedenen Sensitivitätsanalysen zu hinterfragen?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Wir haben in der Natural History Study Patienten eingeschlossen, die an der sehr frühen, rapid progressiven Verlaufsform des LAL-Mangels leiden. Es sind hier insgesamt 35 Patienten eingeschlossen worden, von 1985 an, wie Sie bereits richtig gesagt haben. Von diesen 35 Patienten hatten wir 26 Patienten mit früher Gedeihstörung und davon wiederum 21 Patienten, die weder mit Stammzelltransplantationen noch mit Lebertransplantationen behandelt worden sind, sodass wir diese 21 Patienten als Vergleichsgruppe für unsere CL03-Studie herangezogen haben.

Wir haben uns in der Natural History Study auch die entsprechenden Behandlungsschemata angeschaut bzw. haben verglichen, inwiefern Patienten, die zwischen 1985 und 2005 eingeschlossen wurden, verglichen mit Patienten, die nach 2005 eingeschlossen wurden, Unterschiede in ihrem Outcome zeigten, da natürlich auch wir davon ausgegangen sind, dass die Medizin sich hier sehr weiterentwickelt hat, Fortschritte erzielt hat und sich insbesondere in der Intensivmedizin sehr viel getan hat. Wir konnten anhand dieser Auswertung sehen, dass hier kein Unterschied bezüglich des Überlebens der Kinder bestand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kollege?

Herr Dr. Kulig: Zunächst einmal: Sie sagen, Sie haben sich angeschaut, wie die behandelt wurden. Wie gut sind denn die von diesem Jahr schon sehr weit zurückliegenden Daten, die Dokumentationen überhaupt? Man kann sich ja nur das anschauen, was damals dokumentiert wurde.

Das andere ist: Eigentlich waren es, wie wir gesehen haben, 25 Kinder in der Kontrolle. Sie haben jetzt von 21 gesprochen. Sie hatten ja ursprünglich 35 identifiziert. Können Sie noch einmal genauer ausführen, wie Sie auf diese Fallzahlen kommen, die Sie zum Vergleich benutzt haben?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Wir hatten – das ist richtig – 21 Patienten mit früher Gedeihstörung, die wir dann auch entsprechend für die Patienten in der CL03, die

eben diese frühe Gedeihstörung aufgewiesen haben, als Vergleich herangezogen haben, und dann gab es einen Patienten, der diese frühe Gedeihstörung nicht aufgewiesen hat, für den wir natürlich entsprechend dann auch Vergleiche heranziehen mussten, sodass wir auf 25 Patienten gekommen sind.

Bezüglich der Datenqualität ist natürlich das erfasst worden, was vorhanden war. Wir sind der Meinung, dass wir hier eine gute Datenqualität haben, die wir auch entsprechend auswerten konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist Ihre Frage beantwortet? – Okay. Bitte schön, Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe auch eine Frage im Hinblick auf das Risiko möglicher Verzerrungen bezogen auf die Studie 03 und die Natural History Study, und zwar hinsichtlich der Kohorten, die in diese beiden Studien eingeschlossen sind. Können Sie vielleicht sagen, inwieweit es sicher ist, dass in der Studie 03 nicht auch Patienten mit CESD-Phänotyp eingeschlossen sind? Hintergrund der Frage ist, dass zum Beispiel in der Natural History Study explizit im Studientitel auf Wolman Disease abgestellt wird. Diese explizite Nennung ist im Titel der Studie 03 nicht vorhanden. Ist also auszuschließen, dass in der Studie 03 auch Patienten mit CESD eingeschlossen sind?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Die Bezeichnung Wolman Disease oder Wolman-Erkrankung ist eine historische Bezeichnung. Wir bezeichnen die Patienten als Patienten, die an einem LAL-Mangel leiden, da die Patienten unabhängig von ihrer Verlaufsform eine Erkrankung haben; das heißt, wir haben ein Gen, wo die Mutationen stattfinden und sich dementsprechend auf die Enzymaktivität auswirken, sodass wir hier von einer Erkrankung ausgehen.

Der zweite Teil der Frage bezog sich darauf, wenn ich das richtig verstanden habe, ob wir in den zentralen Gruppenvergleich Patienten mit der weniger rapid progressiven Verlaufsform eingeschlossen haben. Wir denken nicht, dass das der Fall ist, da wir die frühe Gedeihstörung als sehr guten Parameter sehen, um die rapid progressive Verlaufsform von den etwas langsameren Verlaufsformen unterscheiden zu können, und insgesamt den klinischen Notfall bei all diesen Patienten darstellen können, also dass es sich hier wirklich um eine klinische Notfallsituation handelt. Patienten, die schwerstkrank, intensivpflichtig, von extrem schnellem Organverfall gekennzeichnet sind, sind die Patienten, die in die CL03-Studie eingeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwab ergänzend, dann Herr Baumann.

Herr Prof. Dr. Schwab (Universitätsklinikum Freiburg): Ich bin Kliniker und Hochschullehrer in Freiburg am Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Ich möchte gerne noch einmal klarstellen: Das Entscheidende bei diesen Patienten ist, welche Restenzymaktivität der lysosomalen sauren Lipase vorliegt. Wenn ich ein Kind als Patienten habe, das fast überhaupt keine Restenzymaktivität hat, dann verstirbt es im ersten Lebensjahr; das hat man früher Wolman genannt. Alle anderen, die höhere Restenzymaktivitäten haben, haben ein sehr schillerndes Bild. Das sind dann die Patienten, die Sie eben mit CESD charakterisiert haben. Es geht

aber auf genau dasselbe Gen zurück, das LIPA-Gen. Dort finden sich Mutationen, die in unterschiedlichem Ausmaß diese Aktivität verändern können.

Es sei mir erlaubt, noch einmal eine ganz kurze Bemerkung zu diesem Krankheitsbild zu machen. Es ist in meinen Augen ein pädiatrisches Krankheitsbild. 27 Prozent der Patienten sind die von Ihnen genannten Wolman-Patienten. Nur 11 Prozent von den Patienten bis zwölf Jahren – dabei handelt es sich eigentlich um 62 Prozent – haben eine sehr hohe Restenzymaktivität. Dann sind 50 Prozent, also die Hälfte der Patienten, bis zum 18. oder 21. Lebensjahr, wie Sie gerade gesagt haben, bereits gestorben. Und das ist, glaube ich, ein wichtiger Punkt. Sie sterben an einer Leberzirrhose; sie sterben an einer Milzvergrößerung – die Milz kann rupturieren –; sie sterben später an einer Atherosklerose. Es gibt bei diesen Patienten 40-Jährige, die einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall bekommen, und sie können letztlich daran sterben, dass sie eine Malabsorption haben.

Ich kann von einer Patientin berichten, die derzeit bei uns in Freiburg unter Kontrolle ist. Diese 53-jährige Patientin – das ist für diese Erkrankung eine extrem alte Patientin – behandeln wir zurzeit mit einer Enzymersatztherapie. Diese Dame hatte irgendwann einmal eine gar nicht so starke Leberaffektion, aber sie hat Einlagerungen in den Darm. Diese Dame hat letztendlich 15 kg an Gewicht verloren, sie hat Infusionen bekommen; man hat versucht, damit irgendwie den Gewichtsverlust zu stoppen, was aber nicht gelungen ist. Jetzt haben wir sie unter einer Enzymersatztherapie, und wir haben es fertiggebracht, dass diese Patientin keinen progressiven Gewichtsverlust mehr hat und 2 bis 3 kg draufbekommen hat. Wir sind davon überzeugt, dass diese Patientin gestorben wäre, hätte man diese Enzymersatztherapie nicht gehabt.

Genauso bin ich davon überzeugt, dass man früher die sogenannten Wolman-Patienten definitiv nicht hat behandeln können, einfach deswegen, weil es keine vernünftigen anderen kausalen Therapiemöglichkeiten gegeben hat. Selbst wenn man eine Lebertransplantation gemacht hat, hat man zwar die Leberfunktion verbessern können, aber die anderen Organe, in die eingelagert wurde, was zu einer Insuffizienz dieser Organe führte, sind ja nicht behandelt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schwab. – Ergänzend Herr Professor Baumann.

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Erlauben Sie mir, dass ich als Kinderhepatologe der Einschätzung in Ihrer zusammenfassenden Nutzenbewertung widerspreche, dass die ALT-Verminderung, also die Besserung der Transaminasen, nicht valide ist. Der Transaminasenverlauf ist für uns in der Kinderhepatologie oftmals der ganz entscheidende Surrogatparameter. Man kann akademisch lange darüber streiten, wo die Grenzen der ALT-Besserung sind. Aber wenn man zum Beispiel Morbus Wilson nimmt: In den 20 Wochen der Therapieinitiierung verfolgt man den Therapieerfolg selbstverständlich anhand der Transaminasen.

Wir sind im Moment in der glücklichen Situation, dass es in unserem Bereich viele neue Medikamente gibt, mit deren Hilfe wir hoffen, zukünftig auf eine Transplantation verzichten zu können. Ich würde einmal sagen: In fast allen diesen Bereichen ist die Besserung der Transaminasen für uns der erste, weil in der Pädiatrie einfach verfügbare Surrogatmarker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Baumann. – Herr Professor Canbay, wahrscheinlich auch zu den Transaminasen, weil Sie da so gezuckt haben, als das gesagt wurde. Sie werden das bestätigen, was Herr Professor Baumann sagte.

Herr Prof. Dr. Canbay (Universitätsklinikum Essen): Genau. – Natürlich spielt ALT eine wesentliche Rolle in der pathohistologischen Validierung der Krankheiten der Leber. Wir können für viele Erkrankungen, ob das viral induzierte Leberschädigungen oder fettleberinduzierte Leberschädigungen oder auch akutes Leberversagen ist, sehen, dass die ALT ein sehr spezifischer Lebermarker ist. Wenn die ALT erhöht ist, kann man davon ausgehen, dass eine Schädigung in der Leber stattfindet, und die Schädigung geht auch mit dem Tod der Hepatozyten, also der Leberzellen, einher. Das heißt, die erhöhten Transaminasen führen zwangsläufig über die Jahrzehnte tatsächlich zu einer Fibrose und Zirrhose, und die Patienten müssen transplantiert werden.

Aber ich als Hepatologe möchte auch zu bedenken geben, dass wir ALT, LDL/HDL-Quotient und Lebervolumen im dynamischen Kontext sehen müssen. Wir sehen unter der Behandlung mit Enzymersatztherapie, dass die ALT deutlich sinkt, dass auch das Lebervolumen abnimmt – das ist wichtig – und dass die HDL-Werte ansteigen; das heißt, diese Enzymersatztherapie führt zu einer deutlichen Besserung der Leberfunktion. Das kann ich so aus meinem klinischen Alltag bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich Frau Teupen, Herrn Hälbig und Herrn Kulig. – Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Danke. – Ich habe noch eine Frage an die klinischen Experten, weil Sie hier gerade von Surrogatendpunkten, bezogen auf die Studie 02, sprachen. Es wurde ja mit einem validierten Instrument Fatigue erhoben, aber es gab auch zwei Fragebögen zur Lebensqualität. Wäre das aus Ihrer Sicht nicht auch für die Patienten relevant? Oder: Was spüren denn diese Patienten außer dem Surrogatparameter? Also Fatigue würde mir schon einleuchten, und natürlich müssten sich bei einer chronisch schweren Erkrankung vielleicht auch Lebensqualitätsverbesserung und Gewicht widerspiegeln. Vielleicht können Sie dazu kurz etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Canbay (Universitätsklinikum Essen): Die Leber spielt bei der Fatigue tatsächlich eine große Rolle. Als Hepatologe kann ich sagen: Wenn Sie eine gute Leber haben, haben Sie ein gutes Herz und ein gutes Gehirn. Daran sehen Sie, dass die Leber eine enorme Funktion auf die Lebensqualität der Patienten hat. Insbesondere sehen wir das ja bei Hepatitis-C-induzierten Leberschädigungen. Wenn man die Hepatitis C eradiziert, haben die Patienten eine deutlich bessere kognitive Funktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Baumann, von der guten Leber übers gute Herz zu sonstigen Funktionen – was haben wir sonst noch?

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Ich darf ergänzen, dass Lebensqualität und Fatigue auch in der Pädiatrie ganz wesentliche Größen sind. Ich bezweifle allerdings, dass in der Kürze der Beobachtungszeit erhebliche Änderungen sichtbar sein werden. Ich glaube, das kann man in einem halben Jahr – wir bezeichnen ein oder zwei Jahre – wahrscheinlich nicht sehen. Das ist einfach zu kurz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Hälbig, Herrn Kulig und Herrn LangHeinrich. – Bitte schön, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Ich möchte noch einmal auf einen Punkt zurückkommen, der eben schon adressiert wurde, der für uns aber noch nicht erschöpfend behandelt wurde, und zwar die Möglichkeit einer Verzerrung dadurch, dass die Populationen aus den historischen Kontrollen tatsächlich nicht angemessen mit der 03-Population vergleichbar sind, und zwar nicht mit Blick auf die Tatsache, dass die Patienten Jahre zuvor eingeschlossen wurden, sondern mit Blick auf die Einschlusskriterien der Studien.

Konkret lautet meine Frage: Warum haben Sie nicht den absoluten LAL-Mangel als Einschlusskriterium formuliert oder eine quantifizierte Verminderung der LAL-Aktivität? Wir haben ja eben gehört, dass das der entscheidende Marker bzw. Parameter ist, der nicht nur zur diagnostischen, sondern auch zur klinischen oder prognostischen Einschätzung von Bedeutung ist. Also, die erste Frage ist: Warum haben Sie das nicht in den Einschlusskriterien formuliert? Diese lauten hier ganz allgemein, wenn wir das richtig sehen, verringerte LAL-Enzymaktivität.

Die zweite Frage: Wie viele von den fünf Patienten, die überleben und noch leben – Gott sei Dank –, hatten einen absoluten LAL-Mangel?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Es gibt derzeit noch keine Korrelationen bzw. Cut-off-Werte dafür, wie niedrig die Enzymaktivität sein muss, damit man von einer rapid progressiven Verlaufsform sprechen kann. Man sagt zwar, dass dann keine Enzymaktivität da sein sollte bzw. in dem Fall da ist. Das Problem ist nur, dass die Messmethoden in den Laboren zum Teil nicht so empfindlich sind, dass also selbst dann, wenn Sie Null zurückbekommen, nach der Auswertung Null nicht gleich Null ist. Aus diesem Grund konnten wir zu dem damaligen Zeitpunkt und können auch heute nicht die Einschlusskriterien in die Studien anhand der Enzymaktivität entsprechend darstellen.

Zu den fünf Patienten: Die Einzelwerte kann ich Ihnen jetzt nicht aus dem Kopf nennen, aber ich kann sie Ihnen gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Hätte es die Möglichkeit gegeben, andere phänotypische Charakteristika mit zu erheben, zum Beispiel Nebennierenverkalkung, um möglichst sicher abzugrenzen von dem, was man vielleicht früher als Wolman Type betrachtet hat und auch damals schon von CESD abgegrenzt hat? Also der entscheidende Punkt bei uns ist der, dass wir, wenn die Patienten in der Therapiekohorte von vornherein eine verlängerte Lebenserwartung haben, dann natürlich die beobachteten Effekte in diesem Licht diskutieren müssen. Dann stellt das möglicherweise den therapeutischen Effekt infrage. Insofern ist das noch einmal ein Kommentar zur Bedeutung dieses Aspektes für uns.

Herr Prof. Dr. Schwab (Universitätsklinikum Freiburg): Als Kliniker darf ich dazu sagen: Wenn ein Kind im ersten Lebensjahr auffällig ist, dann ist das eine lebensbedrohliche Erkrankung; und das bekommt jeder mit. Das bekommt sogar ein Nicht-Kliniker mit, dass dieses Kind extrem krank ist. Diese Kinder sind im Schnitt alle mit neun Monaten gestorben. Von daher ergibt sich allein aus diesen Einschlusskriterien – Kind ist extrem krank, bedarf intensivmedizinischer Behandlung –, dass es keine Phänotypen gibt, die eine Perspektive haben oder sehr

viel länger überleben. Diese Patienten sterben unbehandelt leider alle im Schnitt mit neun Monaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Dr. Hardenberg.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Wir sind uns damals beim Studiendesign auch nicht hundertprozentig sicher gewesen, wie die Altersunterschiede sein müssen. Mittlerweile wissen wir aus den Daten, die wir gesammelt haben, sicher, dass wir wirklich die rapid progressive Verlaufsform in die CL03 eingeschlossen haben und dass in der CL02 nur Patienten waren, die eine etwas langsamere Verlaufsform der Erkrankung haben. Dem haben wir Rechnung getragen. Es laufen derzeit neue Studien, wo wir genau diese Alterslücke, diesen Sicherheitsabstand zum Einschluss der Patienten, den wir damals gewählt haben, schließen, sodass in unsere neue Säuglingsstudie, die CL08, Patienten bis zu einem Alter von acht Monaten und in die andere Studie, die CL06 – eine weitere Studie, die wir durchführen –, Patienten ab dem achten Lebensmonat eingeschlossen werden können. Für uns ist so ganz klar: Wenn Säuglinge die frühe Verlaufsform haben, dann treten die Symptome auch sehr früh auf, auch sehr gravierend und sehr schwerwiegend, wie Herr Professor Schwab das ja schon gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Herr Hälbig?

Herr Dr. Hälbig: Ich habe noch eine Nachfrage zur klinischen Differenzierbarkeit. In den Einschlusskriterien, um noch einmal auf die Studie 03 zurückzukommen, wird ja eine Gedeihstörung operationalisiert in Form von abnehmendem Gewicht. Das ist ein Aspekt. Sie haben auf andere Aspekte abgehoben, die Intensivpflichtigkeit implizieren, und weitaus gravierendere Aspekte, die über eine „bloße“ Gedeihstörung hinausgehen. Können Sie vielleicht vor dem Hintergrund noch einmal eine Erläuterung geben, inwieweit es tatsächlich so ist, dass die Patienten, die in die 03-Studie eingeschlossen wurden, solche sind, die weitere Symptome haben? Für uns ist das zumindest aus den Studienunterlagen, soweit sie uns vorliegen, und auch aus den Einschlusskriterien nicht ersichtlich.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Als Einschlusskriterium galten schwere Gedeihstörungen; das ist richtig. Was wir von unseren Patienten aus den Daten, die wir erhoben haben, wissen, ist, dass alle schwere Malabsorptionsstörungen hatten. Sie hatten schwerste Durchfälle, Erbrechen, sie haben überhaupt nicht zugenommen aufgrund eben der Fetteinlagerungen oder der Einlagerungen in die Darmwand, was ja quasi dann den Darm undurchlässig für Nährstoffe macht, sodass die Patienten letzten Endes – so kann man sagen – verhungern. Sie bauen ihr unteres Fettgewebe ab, sie verlieren an Muskulatur. So dramatisch geht das vonstatten. Hinzu kommt natürlich die schwere Leberproblematik bei diesen Patienten. Es kommt zur extrem schnellen Verschlechterung der Lebersituation. Es kommt zur Einlagerung von Cholesterinestern und Triglyceriden, die Hepatozyten schwellen an, gehen kaputt, und entsprechend schnell bekommt man auch Hepatomegalie und bei den Säuglingen sehr schnell sehr stark ausgeprägt Adenomegalie. Hier kommt also ein Zusammenspiel von verschiedenen Symptomen zusammen, was wir bei unseren Patienten in den Studien auch deutlich sehen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage?

Herr Dr. Hälbig: Vielleicht abschließend dazu. Wir hätten es begrüßt, wenn wir da eine etwas weitergehende Charakterisierung des Patientenkollektivs bekommen hätten.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Alexion Pharma Germany): Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Wir haben es, wie wir wissen – ich glaube, das ist für den Kontext sinnvoll –, mit einer sehr seltenen Erkrankung zu tun. Wir erwarten, dass vielleicht einmal im Jahr oder alle zwei Jahre ein solches Kind geboren wird, das dann so schwer erkrankt ist. Also von daher gibt es natürlich methodologische Limitationen, und der Wunsch und die Erwartung, die Studie möglichst sauber und so umfassend wie möglich zu machen, ist in dieser Situation klarerweise etwas eingeschränkter als bei einer sehr häufigen Erkrankung.

Der zweite Aspekt, der, wie ich glaube, eine große Rolle spielt – ich bin zwar kein Hepatologe, aber ein ehemaliger Kliniker –, ist, dass es bei der Leber einen Point of no Return gibt. Das heißt, mit dem Beginn der Erkrankung bzw. mit der Manifestation der Erkrankung läuft die Zeit. Das heißt, je früher therapiert wird, umso besser. Irgendwann ist der Zenit überschritten; die Leber regeneriert sich dann auch unter Therapie nicht mehr. Deswegen kommt man an die Grenze des Sophismus, wenn man darüber nachdenkt, wie man denn hätte weiter stratifizieren können. Das ist sicherlich bei diesen schwerkranken Kollektiven mit fulminantem Organversagen eine schwierige Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich es nicht als Grenze des Sophismus bezeichnen würde, wenn man feststellt, dass es außer der Definition, die armen Würmchen sind schwer krank, vielleicht auch geholfen hätte, wenn man gesagt hätte – Frau Dr. Hardenberg hat eben gesagt, selbst wenn man testet, ist Null nicht gleich Null, sondern Null kann auch wegen der Messsystematik vielleicht 0,01 oder Gott weiß was sein –: Okay, wir haben getestet, und wenn dann Null herauskommt, dann ist es vielleicht 0,1 oder 0,2, aber es ist jedenfalls in einem Bereich, wo man zumindest auf der Basis eines Parameters außer dem Zustand des Kindes, der bemitleidenswert ist, an dem wir auch jetzt nicht herumdoktern wollen und Gott weiß was, eben eine klare Ableitung gehabt hätte. – All das, was Sie eben beschrieben haben, sind ja Symptome einer fortschreitenden Erkrankung, die sicherlich beeindruckend und schwer sind, und niemand wünscht einem das. Aber die Frage der Methodik ist schon eine Frage, die nicht sophistisch ist; das hätte man vielmehr relativ flott abklären können.

Dazu noch einmal Herr Baumann, und dann sollten wir auch die weiteren Fragestellungen abarbeiten.

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Vielen Dank. – Ich möchte die Perspektive gerne noch einmal aus klinischer Sicht klarmachen. Ich als Kinderhepatologe bin konfrontiert mit einer extrem seltenen Erkrankung, mit einem extrem breiten, auch unberechenbaren Phänotyp, und ich bin dankbar für jedes signifikante Therapeutikum, das ich diesen Kindern entweder auf der Intensivstation oder vor Transplantationen geben kann. Ich bin in der Situation gewesen, dass wir so ein Kind haben lebertransplantieren müssen. Da möchte ich einfach perspektivisch klarstellen, dass ich davon überzeugt bin, dass dieses Medikament eine gewisse Wirksamkeit hat. Man kann das sicherlich noch besser beschreiben, aber ich würde es für gut befinden, wenn ich für meine Patienten dieses Medikament weiter zur Verfügung hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich glaube aber, das ist auch gar nicht die Fragestellung, über die wir hier diskutieren. Niemand wird ernsthaft – ich hätte fast gesagt:

Niemand hat die Absicht, eine Mauer zu bauen – die Möglichkeit infrage stellen, diesen Wirkstoff künftig einzusetzen. Der entscheidende Punkt ist einfach, wie man die Evidenz ein bisschen belastbarer und ein bisschen sicherer machen kann, damit auch wir es einfacher hätten und auf der Basis valider und belastbarer Daten einen Zusatznutzen quantifizieren könnten. Das ist einfach das damit verbundene wissenschaftliche Anliegen. Wir gehen schon davon aus, dass auch im Zusammenhang mit der Orphan-Zulassung hier von der Zulassungsbehörde ein positives Nutzen-Schaden-Risiko bejaht worden ist; sonst hätte man das Ding nicht auf den Weg gebracht. Wir sehen aber hier jetzt methodisch die eine oder andere Fragestellung, die man klären muss, da sich das am Ende auf das Maß eines möglichen Zusatznutzens auswirkt. Da kommt es eben auf belastbare Parameter und nicht auf Bauevidenz an. Das ist einfach der Punkt, über den wir diskutieren – nicht über die Frage, ob wir das den Kindern in Zukunft vorenthalten oder nicht.

Wir haben jetzt eine ganze Reihe von weiteren Wortmeldungen. Herr Kulig und dann Herr Dr. LangHeinrich. – Bitte.

Herr Dr. Kulig: Meine Frage zielt noch einmal in eine ähnliche Richtung wie vorhin, und zwar in Richtung Validität im Vergleich zur historischen Kontrolle bzw. die Charakterisierung oder Prognose dieser kleinen Kinder. Es gibt ja Angaben, dass das mittlere Sterbealter von diesen kleinen, von Wolman betroffenen Kindern bei 3,7 Monaten liegt. In der Studie war das mittlere Alter bei der Gabe der ersten Dosis 3,4 Monate, also eigentlich so viel wie das mittlere Sterbealter des natürlichen Verlaufs. Das heißt, die eingeschlossenen Kinder dieser Studie mussten die Zeit bis dahin schon einmal überlebt haben und hatten also vielleicht einen Überlebensvorteil. Die Frage ist: Wurden in die Studie gegebenenfalls die mit der besseren Prognose eingeschlossen, was beim Vergleich zu einem gewissen Überlebensvorteil bei der Sebelipase alfa-Gruppe geführt haben könnte? Wie ist denn das bei der historischen Kontrolle: Wie lange haben die gelebt, oder wie viele sind da in dem Zeitraum der ersten vier Monate verstorben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Hardenberg, haben Sie die Zahlen?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Ich kann Ihnen jetzt gerade ad hoc nur sagen, wie das Alter der Patienten in der CL03-Studie bei Auftreten der LAL-Symptome war und dann, als die Diagnose gestellt wurde. Kurz darauf sind sie ja dann auch in die Studie eingeschlossen worden. Wir haben hier beim Alter einen Durchschnitt zwischen 2 und 3 Monaten. Wir haben zwei Patienten, die mit 5,8 und 5,5 Monaten bei Diagnose etwas ausreißen. Alle anderen Patienten waren bei Diagnosestellung zwei bis drei Monate alt, und entsprechend schnell sind sie dann auch therapiert worden.

Herr Dr. Kulig: Ja, wie ich sagte: Bei 3,4 Monaten im Mittel haben sie das Mittel bekommen, also so lange mussten sie gelebt haben, sonst hätten sie ja nicht die erste Gabe erhalten können.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr LangHeinrich, bitte.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich habe noch eine Frage zur Transplantation. Wenn so ein Kind transplantiert wird, ist ja die Krankheit nicht geheilt. Die geht ja im Grunde weiter, und theoretisch könnte man sagen: Irgendwann kommt dann die nächste Transplantation. Das ist das eine, was sicherlich richtig ist. Die Frage ist: Wie lange überleben denn die transplantierten Kinder?

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Ich kenne ein lebertransplantiertes Kind: Das ist 2007 transplantiert worden, und dem geht es heute gut.

Die Indikation zur Transplantation muss sicherlich individuell gestellt werden. Wenn das lebenslimitierende Symptom oder Merkmal bei dem Kind ein Leberversagen ist, würden wir natürlich auch die Lebertransplantation erwägen. Wenn andere Organsysteme im Vordergrund stehen – das muss man eben individuell abwägen – kommt das nicht infrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage direkt dazu, Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Würde das nicht bedeuten, dass letztlich dieses neue Medikament eigentlich nur dafür sinnvollerweise zu verwenden ist, die Zeit bis zu einer Transplantation zu überbrücken? Denn die Transplantation ist doch da mit Sicherheit in jedem Fall die bessere Variante, weil ich hiermit in keinsten Weise eine Heilung bewirke. Ich habe mich jetzt auch ein bisschen über die Antwort gewundert, dass wirklich eine Transplantation, die ja nun die Ursache eigentlich für die Krankheit nicht zu 100 Prozent ausschaltet, einen solchen Erfolg hat. Ich hatte schon gedacht, es geht dann weiter.

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Der Phänotyp der Erkrankung ist ja sehr heterogen, und es gibt eine Reihe von Patienten – ich glaube, in der ARISE-Studie sind es etwa 30 Prozent gewesen –, die eine Leberzirrhose mit allen Folgeschäden entwickeln, mit Wachstumsstörungen, mit portaler Hypertension, mit Neigung zu spontanen bakteriellen Peritonitiden usw. Sie als Kliniker müssen überlegen, wie für diesen Phänotyp die adäquate Therapie aussieht. Umgekehrt ist mir deshalb auch wichtig, dass die Transaminasenbesserung als Therapieerfolg, als Surrogatmarker anerkannt wird, so wie das bei anderen Stoffwechselerkrankungen auch der Fall ist, bei Morbus Wilson zum Beispiel.

Wichtig ist mir auch noch der Punkt, dass die Transplantation immer Ultima Ratio sein muss. Eine Transplantation ist nichts, was ich mache, um zum Beispiel eine medikamentöse Therapie zu vermeiden. Dazu ist sie ja viel zu invasiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Schwab, dann Frau Hardenberg und Herr Canbay.

Herr Prof. Dr. Schwab (Universitätsklinikum Freiburg): Eine Lebertransplantation ist per se erst einmal ein sehr aufwendiges Verfahren, welches auch wieder eine erhebliche Mortalität mit sich bringt. Und in einer Auswertung in dieser Bernstein-Arbeit, glaube ich, war die Prognose für die transplantierten Patienten nicht so gut, wie sie jetzt von Herrn Baumann beschrieben worden ist. Vielmehr hatten diese Patienten erhebliche Probleme. Das Problem, was letztlich angefangen wird, ist ja: Sie ersetzen die Leber. Die Leberfunktion ist jetzt wieder in Ordnung. Aber im Grunde genommen haben Sie deswegen trotzdem eine Einlagerung von Lipiden im Darmbereich; das heißt, die Patienten bekommen möglicherweise eine Gedeihstörung, und auch in anderen Organen lagern sich weiterhin Lipide ab. Das ist eine leberkausale Therapie, aber es ist nicht eine Therapie, die man adäquat zu einer Enzyersatztherapie setzen

kann; denn mit der Enzyersatztherapie kommen Sie an alle Organe heran und können dort eine Besserung hervorrufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Das würde dann in der Logik bedeuten, dass eine Enzyersatztherapie auch nach der Lebertransplantation in jedem Fall weitergeführt werden würde.

Herr Prof. Dr. Schwab (Universitätsklinikum Freiburg): Das wird auch so gemacht. In der letzten Studie gibt es auch Patienten, die lebertransplantiert sind und die nun dieses Medikament bekommen, um sozusagen gerade die anderen Organe davon zu befreien, dass die Lysosome voll mit Cholesterinestern sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt ergänzend Frau Hardenberg, Herr Canbay, und dann hat Herr Nickel eine Frage.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Herr Professor Schwab hat bereits alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Canbay.

Herr Prof. Dr. Canbay (Universitätsklinikum Essen): Ich möchte das nur ergänzen. In der Tat können Sie im Teilstadium C, wenn der Punkt erreicht ist, wo die Leber schon zirrhotisch umgebaut ist, nicht mehr viel ändern. Das Entscheidende ist, dass wir im frühen Stadium eine Therapie machen. Die Laborparameter, die ALT-Werte und genauso auch das Lebervolumen zeigen ja, dass es unter der Therapie besser wird. Und diese Patienten werden wir nicht mehr transplantieren. Das ist sicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nickel, bitte.

Herr Nickel: Wir hatten gerade vor allem auch ältere Patienten betrachtet, bei denen noch eine Enzymaktivität vorhanden ist. Meine Frage ist: Wenn dieser Enzymmangel rechtzeitig diagnostiziert wird, welche anderen symptomatischen Therapien sind für diese Patienten möglich, und wie ist dort die Eingrenzung der Krankheit möglich? Da wir keinen Vergleich zu Sebelipase haben, hätte ich dazu gerne eine Einschätzung der Kliniker.

Herr Prof. Dr. Canbay (Universitätsklinikum Essen): Es ist in der Tat so, dass Enzymmangel dazu führt, dass diese Patienten mikrovesikuläre Steatose entwickeln. Die Patienten im Erwachsenenalter zeichnen sich dadurch aus, dass sie extrem dünn sind. Im Gegensatz zu der normalen fettleberinduzierten Schädigung – da sind die Patienten adipös – sind sie hier also nicht adipös. Der Lipidstoffwechsel ist ebenfalls anders: Die LAL-Patienten haben ein deutlich erhöhtes LDL, viel höher als die normalen Fettleberpatienten. Das heißt, auch unter der medikamentösen Therapie würde man Patienten mit einer Fettleber, bedingt durch Adipositas, therapieren können, aber nicht bei LAL-D; das würde nicht gehen. Wenn wir diese Patienten tatsächlich therapieren – das sehen wir an unseren eigenen Arbeiten –, verbessert sich die Fettleber deutlich, die Fibrose entwickelt sich sogar zurück, und auch die ALT-Werte verbessern sich deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig und dann Herr Hälbig.

Herr Dr. Kulig: Ich habe noch Nachfragen zu weiteren Daten oder längeren Beobachtungszeiten. Wir haben ja nun einen gewissen Datenschnitt in den Dossiers.

Einmal: Bleiben LDL-C und ALT auf den gesenkten Werten? Wie entwickelt sich das?

Das andere: Es sind ja auch Antikörper gegen Sebelipase gemessen worden. Gibt es dazu neuere Erkenntnisse?

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Zunächst einmal zu den Verläufen von ALT und LDL. Wir sehen im Moment keinerlei Anzeichen, dass sich die Werte bei den Patienten wieder nach oben verändern. Die Studie CL02 soll dieses Jahr abgeschlossen werden, sodass wir gegen Ende des Jahres dazu sicherlich neue Daten bekommen werden.

Bezüglich Ihrer Frage zu den Antikörpern gegen das Präparat: Es sind alle unsere Studienpatienten untersucht worden. Wir haben gepoolte Analysen durchgeführt, sodass wir sagen können: Von 106 Patienten, die untersucht wurden, wurden 12 mindestens einmal positiv getestet, wovon wiederum 8 mehrfach positiv waren. Diese Patienten wurden dann entsprechend auf neutralisierende Antikörper untersucht, und 5 Patienten aus diesen 106 waren positiv für neutralisierende Antikörper. Wir haben allerdings bisher keine Anzeichen für Wirksamkeitsverlust durch diese Antikörper bei den Patienten feststellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig, das war klar? – Okay. Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Nickel, bitte schön.

Herr Nickel: Ich sehe meine Frage noch nicht so richtig beantwortet. Meine Frage zielte dahin: Es ist ja vor allem eine Lipidstoffwechselstörung, die dann Hepatomegalie und Leberzirrhosen verursacht. Können denn bei Erwachsenen durch andere symptomatische Therapien diese Lipidstoffwechselstörungen nicht eingegrenzt werden, sodass das Fortschreiten der Erkrankung verringert wird?

Herr Prof. Dr. Schwab (Universitätsklinikum Freiburg): Ich darf darauf auch als Lipidologe antworten. Der Punkt ist: Es gibt natürlich eine Therapie über Statine. Damit können Sie letztlich in der Peripherie im Blut LDL senken. Aber was bewirken Sie damit? Sie bewirken damit, dass die Rezeptoren erhöht werden. Es werden mehr LDL-Rezeptoren an der Leber hervorgerufen, und damit wird mehr von dem LDL aufgenommen. Aber dieses LDL kann in der Leber eben nicht abgebaut werden. Und das ist genau das Problem der Statin-Therapie bei diesen Patienten, dass damit nur die Lysosomen noch mehr und noch praller werden und damit letztendlich schnellere Organverluste stattfinden. Das ist auch bei anderen lipidsenkenden Therapien der Fall, da es sich eben nicht um kausale Therapien handelt. Die einzige kausale Therapie ist die Enzymersatztherapie, die eben die Cholesterinester in freies Cholesterin und Fettsäuren spaltet. Die können dann abgebaut werden, und damit können diese Konglomerate in den Lysosomen abgebaut werden. Eine andere Therapie steht leider nicht zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Statine würden also die Leberproblematik im Prinzip verschärfen. – Frau Hardenberg und dann Herr Professor Baumann.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion Pharma Germany): Dazu kann ich noch ergänzend sagen: Es gibt einmal Daten in der Bernstein-Publikation aus dem Jahr 2013, wo eben gezeigt werden konnte, dass die Patienten zwar zum Teil etwas niedrigere Lipidwerte im Blut haben, sich aber nichtsdestotrotz die Leberproblematik weiter verschlechtert. Und auch bei uns in der ARISE-Studie sieht man genau das Gleiche: Wir haben Patienten eingeschlossen, die ebenfalls mit Statinen bzw. lipidsenkender Medikation behandelt waren und die dann entsprechend von der Therapie mit Sebelipase alfa profitiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Baumann.

Herr Prof. Dr. Baumann (Medizinische Hochschule Hannover): Ganz kurz, nur konzeptionell als Feedback: Es ist keine Lipidstoffwechselstörung, sondern es ist eine Speicherkrankheit, die eben unmittelbar die Zellen betrifft. Darum muss man auf zellulärem Level angreifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich keine mehr. Dann würde ich Ihnen gerne die Gelegenheit geben, noch einmal kurz zusammenzufassen, welche Feststellungen Ihnen in der vergangenen Stunde als wichtig erschienen. Dann können wir diese Anhörung beenden. – Herr Jiresch, bitte.

Herr Dr. Jiresch (Alexion Pharma Germany): Sehr gerne, Herr Professor Hecken. Vielen Dank. – Sehr geehrten Damen und Herren, im Namen der Firma Alexion möchte ich mich für die kritische und konstruktive Expertendiskussion in dieser Anhörung bedanken. Wir sind überzeugt, dass Sebelipase alfa als erste und einzige kausale Behandlung des vererbten Enzymmangels LAL eine einzigartige Chance – so wie ich es jetzt verstanden haben, eigentlich eine alternativlose Chance – für Patienten darstellt, für die es bislang keine Therapieoption ihrer schweren, progressiven Krankheit gab.

Die dokumentierten Fälle zeigen eindeutig einen dramatischen Effekt auf die Mortalität, der in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. Die Kinder überleben und gedeihen, und die verschiedenen Krankheitszeichen dieser Multiorganerkrankung gehen unter Therapie zurück.

Alle in den klinischen Studien erfassten Krankheitsparameter inklusive ALT sind klinisch relevant und progressionsrelevant für die Krankheit. Die signifikanten Verbesserungen all dieser Messwerte sind daher für den Krankheitsverlauf sehr aussagekräftig und sollten alle in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Was könnte schließlich ein größerer Nutzen sein, als bei einem geringem Therapierisiko Kinderleben zu retten und den Verlauf einer so schweren Erbkrankheit aufzuhalten und sogar die Speicherkrankheit wieder zurückzubilden?

Wir bitten Sie, für diesen besonderen Fall einen erheblichen Zusatznutzen zuzuerkennen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank auch Ihnen für die aus meiner Sicht spannende Diskussion. Ich habe vorher noch nie etwas davon gehört; das muss ich ehrlicherweise sagen. Damit trägt das auch ein Stück weit zur Bewusstseinsweiterung bei.

Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich zu wägen haben und in unsere Entscheidung einfließen lassen. – Ich sage Ihnen an der Stelle Dank und beende diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 12.15 Uhr