

**Sebelipase alfa** (Neubewertung nach Fristablauf (Mangel an lysosomaler saurer Lipase))

Beschluss vom: 3. Juni 2021  
In Kraft getreten am: 3. Juni 2021  
BAnz AT 09.08.2021 B1

gültig bis: unbefristet

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

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

**Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):**

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

**1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 und Aussagekraft der Nachweise von Sebelipase alfa:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

**Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Sebelipase alfa:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studienergebnisse der einarmigen Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 mit Sebelipase alfa und deren indirekte Vergleiche mit der Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 für den Endpunkt Mortalität

	LAL-CL03 <sup>1)</sup> N = 9	LAL-CL08 <sup>2)</sup> N = 10	LAL-1- NH01 <sup>3)4)</sup> N = 25	LAL-CL03 vs LAL-1-NH01	LAL-CL08 vs LAL-1-NH01
Endpunkt Zeitpunkt	Anzahl der Todesfälle n (%)			Hazard Ratio <sup>5)</sup> (95 %-KI) <sup>6)</sup> ; p-Wert <sup>7)</sup>	
<b>Mortalität</b>					
<b>Anzahl der Todesfälle</b>					
bis zum Alter von 12 Monaten	3 (33)	1 (10)	24 (96)	0,17 (0,05; 0,59); 0,0017	0,04 (0,01; 0,29); <0,0001
bis zum Alter von 24 Monaten	4 (44)	2 (20)	25 (100)	0,17 (0,06; 0,53); 0,0008	0,05 (0,01; 0,24); <0,0001
bis zum Alter von 36 Monaten	4 (44)	2 (20)	25 (100)	0,17 (0,06; 0,53); 0,0008	0,05 (0,01; 0,24); <0,0001
bis zum Alter von 48 Monaten	4 (44)	-	25 (100)	0,17 (0,06; 0,53); 0,0008	-
bis zum Alter von 60 Monaten	4 (44)	-	25 (100)	0,17 (0,06; 0,53); 0,0008	-

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. März 2021), und dem Amendment zur Dossierbewertung sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt Studie	Sebelipase alfa		
	Zeitpunkt	n <sup>8)</sup>	z-Score
<b>Morbidität</b>			
<b>Altersabhängiges Gewicht (z-Scores)</b>			
<i>Studie LAL-CL03, N = 9</i>			
Baseline <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	8	-1,9 (1,6) -1,9 (-4,8; 0,7)	-
Woche 240 MW (SD) Median (min; max)	5	-0,2 (1,4) -0,7 (-1,4; 1,9)	1,8 (1,2) 1,1 (0,5; 3,4)
<i>Studie LAL-CL08, N = 10</i>			
Baseline <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	10	-2,3 (1,6) -2,5 (-4,5; 0,8)	-
Woche 156 MW (SD) Median (min; max)	5	0,5 (0,6) 0,7 (-0,5; 1,1)	2,8 (1,1) 2,7 (1,7; 4,7)
<b>Gewicht in Relation zur Länge (z-Scores)</b>			
<i>Studie LAL-CL03, N = 9</i>			
Baseline <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	8	-0,5 (1,5) -0,5 (-3,1; 1,4)	-
Woche 240 MW (SD) Median (min; max)	5	0,2 (1,1) 0,2 (-1,0; 1,4)	1,0 (2,2) 1,0 (-1,2; 4,4)
<i>Studie LAL-CL08, N = 10</i>			
Baseline <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	9	-1,6 (2,0) -2,3 (-3,8; 2,5)	-
Woche 156 MW (SD) Median (min; max)	5	0,8 (0,5) 1,0 (0,2; 1,3)	2,5 (2,4) 2,9 (-1,4; 5,1)
<b>Body Mass Index (z-Scores)</b>			
<i>Studie LAL-CL03, N = 9</i>			
Baseline <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	8	-1,3 (1,5) -1,0 (-4,1; 0,3)	-
Woche 240 MW (SD) Median (min; max)	5	0,4 (1,2) 0,4 (-1,1; 1,6)	2,0 (1,8) 1,3 (0,1; 4,4)
<i>Studie LAL-CL08, N = 10</i>			
Baseline <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	8	-1,9 (1,9) -2,6 (-4,4; 1,6)	-
Woche 156 MW (SD) Median (min; max)	5	0,9 (0,5) 1,0 (0,4; 1,5)	2,9 (2,3) 3,2 (-0,6; 5,9)

Endpunkt Studie	Sebelipase alfa				
	n <sup>8)</sup>	N <sup>10)</sup>	Normal <sup>11)</sup> n (%) <sup>12)</sup>	Auffällig <sup>11)</sup> n (%) <sup>12)</sup>	Nicht prüfbar <sup>11)</sup> n (%) <sup>12)</sup>
<b>Denver II-Entwicklungstest</b>					
Studie LAL-CL03, N = 9					
Denver II - Feinmotorik und Adaption					
Baseline <sup>9)</sup>	3	9	_13)	_13)	_13)
Woche 216	4	5	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Denver II – Grobmotorik					
Baseline <sup>9)</sup>	3	9	_13)	_13)	_13)
Woche 216	4	5	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Denver II – Sprachfähigkeit					
Baseline <sup>9)</sup>	3	9	_13)	_13)	_13)
Woche 216	4	5	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Denver II - Soziale Kontakte					
Baseline <sup>9)</sup>	3	9	_13)	_13)	_13)
Woche 216	4	5	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie LAL-CL08, N = 10					
Denver II – Gesamtscore <sup>14)</sup>					
Baseline <sup>9)15)</sup>	6	10	_13)	_13)	_13)
Woche 144 <sup>16)</sup>	5	7	2 (28,6)	3 (42,9)	0 (0,0)
<b>Lebensqualität</b>					
Es liegen keine Daten vor.					
<b>Endpunkt</b>			<b>LAL-CL03 (VITAL)<sup>1)</sup></b> <b>N = 9</b> <b>n (%)</b>	<b>LAL-CL08<sup>2)</sup></b> <b>N = 10</b> <b>n (%)</b>	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE			9 (100)	10 (100)	
Schwere UE			4 (44) <sup>17)</sup>	7 (70) <sup>18)</sup>	
SUE			9 (100)	10 (100)	
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führt			0 (0)	6 (60) <sup>19)</sup>	
<sup>1)</sup> Auswertung auf Basis des FAS. Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA lag bei 241,7 Wochen (0; 262). <sup>2)</sup> Auswertung auf Basis des FAS. Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA lag bei 147,6 Wochen (3; 160). <sup>3)</sup> Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 vor (N=21; N=25). <sup>4)</sup> Personen, die unbehandelt waren und eine frühe Gedeihstörung aufwiesen. Unbehandelt wird definiert als Personen, die keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation hatten. Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nicht vor. <sup>5)</sup> Angaben aus Modul 4. Das Hazard Ratio wurde anhand der Cox-Methode bestimmt. <sup>6)</sup> Angaben aus Modul 4. Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson-Methode berechnet. <sup>7)</sup> Der p-Wert wurde durch einen Log-Rank Test bestimmt. <sup>8)</sup> Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen. <sup>9)</sup> Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion. <sup>10)</sup> Anzahl der Personen mit verfügbaren Daten bzw. die nicht verstorben oder aus der Studie ausgeschieden sind. Zwei Personen sind im Alter von 4,9 Monaten bzw. 13,8 Monaten verstorben. Aufgrund der Entscheidung des Sponsors (Marktzulassung des Prüfpräparats) wechselten zwei Personen nach 123 bzw. 156 Wochen in die kommerziell verfügbare Therapie, wodurch für diese Personen im Studienverlauf keine Erhebung des Endpunktes erfolgen konnte. <sup>11)</sup> Basierend auf demographischen Normwerten bewertet das Prüfpersonal für jedes Test-Item, ob das Ergebnis für die entsprechende Altersgruppe des jeweiligen Kindes in den dazugehörigen Normalbereich fiel oder als auffällig zu bewerten					

war. Die 4 Testbereiche wurden hierbei als „normal“, „auffällig“ oder „nicht prüfbar“ eingestuft. Ein Ergebnis wurde als „nicht prüfbar“ kategorisiert, wenn die Durchführung des Tests bei einem Kind nicht möglich war.

- <sup>12)</sup> Prozentangaben beziehen sich auf die FAS-Population abzüglich der verstorbenen Teilnehmenden.
- <sup>13)</sup> Auf eine Darstellung wird verzichtet, da die Rücklaufquote (<70 %) nicht erfüllt wurde.
- <sup>14)</sup> Es wurden die Ergebnisse aus dem Studienbericht dargestellt. Diese unterscheiden sich von denen aus Modul 4.
- <sup>15)</sup> In Modul 4 werden Angaben anstelle zu Baseline zur Screeningvisite vorgenommen. Es waren Daten von 7 Personen zum Screening verfügbar. 4 Personen (40 %, bezogen auf die FAS-Population) wurden dem Testergebnis „auffällig“, zwei Personen (20 %) dem Testergebnis „normal“ und einer Person (10 %) dem Testergebnis „nicht prüfbar“ zugeordnet.
- <sup>16)</sup> Inkonsistente Angaben zwischen Nutzendossier (Modul 4) und Studienbericht. Angaben in der Tabelle beziehen sich auf den Studienbericht. Gemäß Modul 4 waren für vier Personen (66,7 %) zu Woche 144 Daten verfügbar: Eine Person (10 %) wurde dem Testergebnis „normal“, 3 Personen (70 %) dem Testergebnis „auffällig“ und keine Person (0 %) dem Testergebnis „nicht prüfbar“ zugeordnet.
- <sup>17)</sup> Der Schweregrad von UE wurde mittels CTCAE Version 4.0 ermittelt.
- <sup>18)</sup> Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model“ Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.
- <sup>19)</sup> Es bestehen inkonsistente Angaben in den Studienunterlagen, da hier 0 (0 %) Personen angegeben werden. Die Erläuterung zu den 6 (60 %) Personen beinhaltet den permanenten Abbruch der Studienmedikation bzw. das Zurückhalten der Medikation.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full analysis set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

## Register ALX-LALD-501

<b>Nebenwirkungen</b>	
<b>Globale Patienten mit mindestens einem ...</b>	<b>Jemals mit Sebelipase alfa behandelt<sup>1)</sup></b>
	<b>N = 18<sup>2)</sup> n (%)</b>
UE	9 (50)
Schwere UE <sup>3)</sup>	2 (11)
SUE	6 (33)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>4)</sup>	1 (6)

<sup>1)</sup> Es wurden alle UE ab Einschluss in das Register für die Sicherheitspopulation erfasst. Diese umfasste alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, ohne eine bestätigte LAL-Diagnose aufweisen zu müssen.

<sup>2)</sup> Angaben zur Beobachtungszeit liegen für die Sicherheitspopulation (n = 18) nicht vor. Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (jemals mit SA behandelt, n = 16) wurden bis zum Datenschnitt im Median (min; max) 1,1 Jahre (0,0; 2,9) im Register beobachtet. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter betrug im Median (min; max) 4,1 Jahre (2,5; 8,8).

<sup>3)</sup> Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model“ Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.

<sup>4)</sup> Angaben aus Modul 4.

Abkürzungen: LAL: Lysosomal Acid Lipase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie LAL-CL02 (ARISE): RCT, Sebelipase alfa (SA) vs. Placebo (PBO); doppelblinde Studienphase über 20 Wochen

Endpunkt	Sebelipase alfa (N = 36)		Placebo (N = 30)		
<b>Mortalität</b>					
Es traten keine Todesfälle auf.					
	Sebelipase alfa		Placebo		SA vs. PBO
Endpunkt Zeitpunkt	n <sup>1)</sup> / N <sup>2)</sup>	MW (SD)	n <sup>1)</sup> / N <sup>2)</sup>	MW (SD)	Veränderung zu Baseline MWD; p- Wert <sup>3)</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>FACIT-Fatigue<sup>4)</sup></b>					
Baseline <sup>5)</sup>	13/13	44,3 (6,55)	7/7	38,6 (12,66)	-
Woche 20 <sup>6)7)</sup>	13/13	44,2 (8,01)	7/7	38,6 (11,65)	-0,2; 0,8731

	Sebelipase alfa N = 36		Placebo N = 30		RR [95%-KI] <sup>10)</sup> p-Wert <sup>11)</sup>	
	Anteil mit verfügbaren Daten <sup>8)</sup> n	Anteil mit Normalisierung <sup>9)</sup> n (%)	Anteil mit verfügbaren Daten <sup>8)</sup> n	Anteil mit Normalisierung <sup>9)</sup> n (%)		
<b>ALT-Normalisierung – ergänzend dargestellt</b>						
Woche 20 <sup>6)12)</sup>	36	11 (31)	30	2 (7)	4,58 [1,10; 19,09] 0,037 <sup>13)</sup>	
	Sebelipase alfa N = 36		Placebo N = 30		MWD (SE) [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>	
Endpunkt Zeitpunkt	n	MW (SD)	n	MW (SD)	Absolut	Prozentual
<b>LDL-C-Konzentrationsänderungen – ergänzend dargestellt</b>						
Baseline <sup>5)</sup> LDL-C-Konzentration (mg/dl) <sup>14)</sup>	36	189,9 (57,2)	30	229,5 (70,0)	-	-
Woche 20 <sup>6)15)</sup> LDL-C-Konzentration (mg/dl) <sup>14)</sup> Veränderung absolut Veränderung prozentual	36	138,8 (66,4) -51,1 (45,5) -28,4 (22,3)	30	213,3 (65,9) -16,2 (34,7) -6,2 (13,0)	-34,9 (10,12) [-55,16; -14,72] 0,0001	-22,2 (4,61) [-31,33; -12,90] < 0,0001
	Sebelipase alfa		Placebo		SA vs. PBO	
Endpunkt Zeitpunkt	n <sup>1)/N<sup>16)</sup></sup>	MW (SD)	n <sup>1)/N<sup>16)</sup></sup>	MW (SD)	Veränderung zu Baseline MWD; p-Wert <sup>3)</sup>	
<b>Lebensqualität</b>						
<b>CLDQ<sup>17)</sup></b>						
CLDQ – Gesamtscore						
Baseline <sup>5)</sup>	13/13	6,03 (0,79)	7/7	5,23 (1,44)	-	
Woche 20 <sup>6)7)</sup>	13/13	6,14 (0,83)	7/7	5,54 (1,30)	-0,2; 0,8734	
CLDQ – abdominale Symptome						
Baseline <sup>5)</sup>	13/13	6,28 (1,00)	7/7	5,19 (2,26)	-	
Woche 20 <sup>6)7)</sup>	13/13	6,38 (0,94)	7/7	5,19 (1,96)	0,10; 0,8351	
CLDQ – Aktivität						
Baseline <sup>5)</sup>	13/13	6,33 (1,17)	7/7	5,96 (1,21)	-	
Woche 20 <sup>6)7)</sup>	13/13	6,52 (0,95)	7/7	6,20 (0,99)	-0,05; 0,8351	
CLDQ – emotionale Funktion						
Baseline <sup>5)</sup>	13/13	5,51 (1,23)	7/7	4,83 (1,97)	-	
Woche 20 <sup>6)7)</sup>	13/13	5,58 (1,15)	7/7	5,27 (1,61)	-0,37; 0,7506	
CLDQ – Fatigue						
Baseline <sup>5)</sup>	13/13	5,48 (1,04)	7/7	4,37 (1,89)	-	
Woche 20 <sup>6)7)</sup>	13/13	5,72 (1,11)	7/7	5,17 (1,71)	-0,55; 0,5207	

QLDQ – systematische Symptome					
Baseline <sup>5)</sup>	13/13	6,25 (0,86)	7/7	5,77 (1,24)	-
Woche 20 <sup>6)7)</sup>	13/13	6,14 (0,92)	7/7	5,86 (0,96)	-0,20; 0,7796
CLDQ – Beunruhigung/Sorgen					
Baseline <sup>5)</sup>	13/13	6,32 (0,94)	7/7	5,29 (1,21)	-
Woche 20 <sup>6)7)</sup>	13/13	6,45 (1,05)	7/7	5,60 (2,04)	-0,19; 0,5731
PedsQL <sup>18)</sup>					
PedsQL – Gesamtscore (23 Items)					
Baseline <sup>5)</sup>	23/25	83,37 (13,74)	23/23	81,01 (15,55)	-
Woche 20 <sup>6)19)</sup>	22/25	81,92 (12,93)	23/23	80,38 (13,46)	-1,75; 0,6908
PedsQL – Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) <sup>20)</sup>					
Baseline <sup>5)</sup>	23/25	88,20 (10,45)	23/23	84,93 (14,71)	-
Woche 20 <sup>6)19)</sup>	22/25	86,94 (9,09)	23/23	85,21 (12,89)	-2,84; 0,1983
PedsQL – Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Items)					
Baseline <sup>5)</sup>	23/25	80,79 (17,57)	23/23	78,92 (16,76)	-
Woche 20 <sup>6)19)</sup>	22/25	79,24 (16,84)	23/23	77,82 (15,46)	-1,17; 0,9547
PedsQL – Emotionale Funktionsskala (5 Items)					
Baseline <sup>5)</sup>	23/25	78,70 (17,20)	23/23	78,70 (18,29)	-
Woche 20 <sup>6)19)</sup>	22/25	78,40 (21,51)	23/23	76,30 (19,84)	1,5; 0,8553
PedsQL – Soziale Funktionsskala (5 Items)					
Baseline <sup>5)</sup>	23/25	88,0 (24,67)	23/23	85,0 (17,90)	-
Woche 20 <sup>6)19)</sup>	22/25	86,1 (20,58)	23/23	88,0 (15,13)	-5,0; 0,1369
PedsQL – Schulische Funktionsskala (5 Items)					
Baseline <sup>5)</sup>	23/25	75,7 (17,21)	23/23	73,0 (21,41)	-
Woche 20 <sup>6)19)</sup>	22/25	73,2 (19,67)	23/23	69,1 (17,03)	0,0; 0,5801
Endpunkt	Sebelipase alfa N = 36 n (%)	Placebo N = 30 n (%)	RR [95%-KI] <sup>11)</sup> p-Wert <sup>11)</sup>		
Nebenwirkungen <sup>21)</sup>					
UE	31 (86)	28 (93)	-		
Schwere UE	3 (8)	1 (3)	2,50 [0,27; 22,81] 0,417		
SUE	2 (6)	1 (3)	1,67 [0,16; 17,49] 0,670		
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (3)	0 (0)	k. A.		
Infusionsassoziierte Reaktion	2 (6)	4 (13)	k. A.		
<sup>1)</sup> Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen. <sup>2)</sup> Anzahl Personen, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung $\geq 17$ Jahre sind. <sup>3)</sup> Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. Angaben zum Standardfehler (SE) liegen nicht vor. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariablen berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt. <sup>4)</sup> Der FACIT-Fatigue besteht aus 13 Items, die auf einer Skala von 0–4 (0 = nie; 4 = sehr viel) beantwortet werden und die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die FACIT-Fatigue-Skala wird dann invers auf einen Gesamtscore von 0–52					

übertragen, wobei 0 Punkte die schlechteste und 52 die beste Punktzahl ist (ein höherer Score deutet auf eine geringere Ausprägung der Fatigue hin).

- <sup>5)</sup> Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit SA. Liegen mehrere Messungen vor der Studienbehandlung vor, wird als Baselinewert der Durchschnitt der bis zu drei letzten Messungen herangezogen.
- <sup>6)</sup> Wenn der Wert zu Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte verfügbare Messung herangezogen. Die letzte verfügbare Messung und Woche 20 können sich unterscheiden, wenn einige Personen ihre letzte verfügbare Messung in einer anderen Visite vor Woche 20 hatten.
- <sup>7)</sup> Für alle Personen der SA- und PBO-Gruppe lagen Werte zu Woche 20 vor.
- <sup>8)</sup> Personen mit einem normalen ALT-Wert zu Baseline wurden von der Analyse der ALT-Normalisierung ausgeschlossen. Dies traf auf keine Person in der Studie zu.
- <sup>9)</sup> Wurde a priori als primärer Endpunkt als ALT-Normalisierung („normal“ als  $\leq$  ULN und „abnormal“ als  $>$  ULN) zu Woche 20 definiert. Wenn die finale Bewertung der ALT-Normalisierung weniger als 10 Wochen (70 Tage) nach der ersten Dosis erfolgt, wird die Person in der Analyse zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung als Non-Responder gewertet.
- <sup>10)</sup> Post hoc für Modul 4 berechnet. Unklar ist, ob für die a priori definierten Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.
- <sup>11)</sup> Post hoc für Modul 4 berechnet. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem log-binomialen Modell bestimmt. Unklar ist, ob für die a priori definierten Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.
- <sup>12)</sup> Für alle Personen der PBO-Gruppe lagen Werte zu Woche 20 vor. Für 2 Personen der SA-Gruppe lagen keine Werte zu Woche 20 vor, sodass die letzten verfügbaren Werte herangezogen wurden.
- <sup>13)</sup> A priori wurde die Behandlungsdifferenz mittels Fischer-Exakt-Test berechnet. Hier lag der p-Wert bei 0,027.
- <sup>14)</sup> Die LDL-Konzentrationen wurden mittels der Friedewald-Gleichung berechnet.
- <sup>15)</sup> Für 29 Personen der PBO-Gruppe und 35 Personen der Interventionsgruppe lagen Werte zu Woche 20 vor, sodass die letzten verfügbaren Werte herangezogen wurden.
- <sup>16)</sup> Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung bei CLDQ  $\geq$  17 Jahre sind und bei PedsQL zwischen 5 und  $\leq$  18 Jahren alt sind (Teilpopulation der FAS).
- <sup>17)</sup> Der CLDQ umfasst 29 Items, die auf einer Skala von 1–7 (1 = jederzeit/immer; 7 = zu keiner Zeit / nie) beantwortet werden. Die einzelnen Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7, wobei ein höherer Wert auf eine höhere Lebensqualität hindeutet.
- <sup>18)</sup> Der PedsQL umfasst insgesamt 23 Items. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion (nie), 4 = schlechteste Funktion (immer)); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 invertiert. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin.
- <sup>19)</sup> Für alle Personen der PBO-Gruppe lagen Werte zu Woche 20 vor. Für 4 Personen der SA-Gruppe lagen keine Werte zu Woche 20 vor, sodass die letzten verfügbaren Werte herangezogen wurden.
- <sup>20)</sup> Die Werte der Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) sind gleich der Domäne Physische Funktionskala (8 Items). Auf eine separate Darstellung wird verzichtet.
- <sup>21)</sup> Die Studiendauer der doppelblinden Phase betrug 20 Wochen. Konkrete Angaben zu den eigentlichen Expositionszeiten konnten jedoch nicht identifiziert werden. Jedoch brach nur eine Person in der Interventionsgruppe und keine Person in der Kontrollgruppe die doppelblinde Studienphase ab. Es wird angenommen, dass die medianen Expositionszeiten zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar sind. Es wurden die UE für die doppelblinde Phase ab Erhalt des Prüfpräparats bis Ende der doppelblinden Phase dargestellt.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full analysis set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: relatives Risiko, SA: Sebelipase alfa; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung. SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal

LAL-CL02 (ARISE): Einarmige Studienphase ab Woche 22; alle in die RCT eingeschlossenen Patienten erhalten Sebelipase alfa (SA)

Endpunkt		SA/SA (N = 36) <sup>1)</sup>		PBO/SA (N = 30) <sup>2)</sup>	
<b>Mortalität<sup>3)</sup></b>					
Es sind keine Todesfälle aufgetreten.					
Endpunktkategorie Endpunkt	SA/SA (N = 36) <sup>1)</sup>			PBO/SA (N = 30) <sup>2)</sup>	
	n <sup>4)</sup> / N <sup>5)</sup>	MW (SD)		n <sup>4)</sup> / N <sup>5)</sup>	MW (SD)
<b>Morbidität</b>					
<b>FACIT-Fatigue<sup>6)</sup></b> letzte auswertbare Visite in Woche 148/196 (SA/SA) bzw. Woche 100/148 (PBO/SA) <sup>8)</sup>					
Änderung zu Baseline <sup>7)</sup>	10/13	-0,5 (9,68)		7/7	3,6 (4,50)

Endpunktkategorie Endpunkt	SA/SA (N = 36) <sup>1)</sup>		PBO/SA (N = 30) <sup>2)</sup>	
	n <sup>4)</sup> / N <sup>5)</sup>	MW (SD)	n <sup>4)</sup> / N <sup>5)</sup>	MW (SD)
<b>LDL-C-Konzentrationsänderung – ergänzend dargestellt</b> letzte auswertbare Visite in Woche 148/172 (SA/SA) bzw. Woche 100/124 (PBO/SA) <sup>8)</sup>				
Änderung zu Baseline <sup>7)</sup> absolut prozentual	27/36	-57,2 (40,2) -31,3 (17,3)	27/30	-64,8 (36,5) -32,3 (17,5)
<b>Lebensqualität</b>				
<b>CLDQ</b> <sup>9)</sup> - Änderung zu Baseline <sup>7)</sup> ; letzte auswertbare Visite in Woche 148/196 (SA/SA) bzw. Woche 100/148 (PBO/SA) <sup>8)</sup>				
Gesamtscore	10/13	-0,05 (0,60)	7/7	0,40 (0,56)
Abdominale Symptome	10/13	-0,37 (1,01)	7/7	0,43 (0,85)
Aktivität	10/13	-0,03 (0,55)	7/7	0,57 (1,00)
Emotionale Funktion	10/13	0,03 (1,26)	7/7	-0,16 (1,15)
Fatigue	10/13	0,08 (1,39)	7/7	0,23 (0,41)
Systematische Symptome	10/13	0,10 (0,93)	7/7	0,43 (0,47)
Beunruhigung/ Sorgen	10/13	-0,12 (0,96)	7/7	0,91 (1,75)
<b>PedsQL</b> <sup>10)</sup> - Änderung zu Baseline <sup>7)</sup> ; letzte auswertbare Visite in Woche 124/172 (SA/SA) bzw. Woche 52/100 (PBO/SA) <sup>8)</sup>				
Gesamtscore	19/25	-2,80 (9,76)	17/23	4,35 (8,19)
Summenskala - Körperliche Gesundheit <sup>14)</sup>	19/25	-1,2 (12,33)	17/23	2,4 (5,36)
Summenskala - Psychosoziale Gesundheit	19/25	-3,68 (14,07)	17/23	5,39 (11,37)
Summenskala - Emotionale Funktionsskala	19/25	7,1 (19,03)	17/23	3,2 (16,20)
Summenskala - Soziale Funktionsskala	19/25	2,1 (14,84)	17/23	5,0 (12,12)
Summenskala - Schulische Funktionsskala <sup>11)</sup>	19/25	-6,1 (14,20)	17/23	7,9 (11,87)

Endpunkt Endpunktkategorie	SA/SA		PBO/SA	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Nebenwirkungen</b>				
Schwere UE <sup>15)</sup>	36	3 (8)	30	3 (10)
SUE	36	6 (17)	30	5 (17)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	36	0 (0,0)	30	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse: IAR	36	3 (8)	30	10 (33)

- <sup>1)</sup> SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.
- <sup>1)</sup> PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.
- <sup>2)</sup> Todesfälle wurden über die Sicherheit erfasst.
- <sup>3)</sup> Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
- <sup>4)</sup> Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung folgendes Alter aufwiesen: FACIT-Fatigue und CLDQ  $\geq 17$  Jahre; PedsQL zwischen 5 und  $\leq 18$  Jahre (Teilpopulation der ES).
- <sup>5)</sup> Der FACIT-Fatigue besteht aus 13 Items, die auf einer Skala von 0–4 (0 = nie; 4 = sehr viel) beantwortet werden und die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die FACIT-Fatigue-Skala wird dann invers auf einen Gesamtscore von 0–52 übertragen, wobei 0 Punkte die schlechteste und 52 die beste Punktzahl ist (ein höherer Score deutet auf eine geringere Ausprägung der Fatigue hin).
- <sup>6)</sup> Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Liegen mehrere Messungen vor der Studienbehandlung vor, wird als Baselinewert der Durchschnitt der bis zu 3 letzten Messungen herangezogen. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz müssen die letzten bis zu 3 nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen.
- <sup>7)</sup> Für die Analysen der Daten aus der offenen Studienphase wurden die Personen nach der Zeit seit der ersten Dosis von Sebelipase alfa verglichen. In allen Analysen wurde eine Verschiebung der Visiten für Personen vorgenommen, die zu Placebo randomisiert wurden (PBO/SA-Gruppe), für die die Studienbesuche in der offenen Studienphase relativ zu Woche 22 geplant waren. Für die Personen, die zu Sebelipase alfa (SA-Gruppe) randomisiert wurden, wurde keine Verschiebung der Visiten durchgeführt. Jedoch bleibt unklar, wie die Verschiebung der Visiten vorgenommen wurde, da diese z. T. mehr als 22 Wochen in der PBO-Gruppe im Vergleich zur SA-Gruppe umfassen.
- <sup>8)</sup> Der CLDQ umfasst 29 Items, die auf einer Skala von 1–7 (1 = jederzeit/immer; 7 = zu keiner Zeit / nie) beantwortet werden. Die einzelnen Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7, wobei ein höherer Wert auf eine höhere Lebensqualität hindeutet.
- <sup>9)</sup> Der PedsQL umfasst insgesamt 23 Items. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion (nie), 4 = schlechteste Funktion (immer)); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 invertiert. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin.
- <sup>10)</sup> Die Werte der Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) sind gleich der Domäne Physische Funktionsskala (8 Items). Auf eine separate Darstellung wird verzichtet.
- <sup>11)</sup> Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL03 betrug im Median (min; max) 241,7 Wochen (0; 262).
- <sup>12)</sup> Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL08 betrug im Median 147, 6 Wochen (3; 160).
- <sup>13)</sup> Der Schweregrad von UE wurde mittels CTCAE Version 4.0 ermittelt.
- <sup>14)</sup> Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model“ Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.
- <sup>15)</sup> Es bestehen inkonsistente Angaben in den Studienunterlagen, da hier 0 (0 %) Personen angegeben werden. Die Erläuterung zu den 6 (60 %) Personen beinhaltet den permanenten Abbruch der Studienmedikation bzw. das Zurückhalten der Medikation.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full analysis set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: relatives Risiko; SA: Sebelipase alfa; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis.

LAL-CL06: Einarmige Interventionsstudie mit Sebelipase alfa bis zu 144 Wochen

Endpunktkategorie		Sebelipase alfa N = 31 <sup>1)</sup>			
<b>Mortalität<sup>2)</sup></b>					
Es sind keine Todesfälle aufgetreten.					
		Sebelipase alfa Patienten ≤ 18 Jahren; N = 22			
Endpunkt Zeitpunkt	n <sup>3)</sup>	Perzentile <sup>4)</sup>	Absolute Änderungen im Vergleich zu Baseline	Prozentuale Änderung im Vergleich zu Baseline	
<b>Morbidität</b>					
<b>Altersabhängiges Gewicht (Perzentile)</b>					
Baseline <sup>5)</sup> MW (SD) Median (min; max)	22	29,0 (28,6) 18,4 (0,4; 99,6)	-	-	
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	17	29,7 (27,3) 26,0 (0,0; 83,4)	3,8 (12,4) 0,8 (-13,6; 40,3)	43,2 (166,1) 1,8 (-89,0; 631,7)	
<b>Altersabhängiger BMI (Perzentile)</b>					
Baseline <sup>5)</sup> MW (SD) Median (min; max)	22	46,4 (27,5) 49,6 (6,2; 99,5)	-	-	
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	17	41,6 (26,3) 42,9 (6,3; 92,4)	-2,6 (30,0) -0,5 (-63,5; 57,3)	26,5 (118,4) -1,0 (-89,7; 415,2)	
		Sebelipase alfa Patienten ≤ 6 Jahre; N = 8			
Endpunkt Zeitpunkt	n <sup>3)</sup>	Normal <sup>6)</sup> n (%) <sup>7)</sup>	Auffällig <sup>6)</sup> n (%) <sup>7)</sup>	Nicht prüfbar <sup>6)</sup> n (%) <sup>7)</sup>	
<b>Denver-II-Entwicklungstest - Gesamtscore</b>					
Baseline <sup>5)</sup>	7	6 (75)	1 (12,5)	0 (0)	
Woche 96	6	6 (75)	0 (0)	0 (0)	

		Sebelipase alfa N = 36		
Endpunkt Zeitpunkt	n <sup>3)</sup>	LDL-C- Konzentration zu den Visiten	Absolute Änderungen im Vergleich zu Baseline	Prozentuale Änderungen im Vergleich zu Baseline
<b>LDL-C-Konzentrationsänderungen – ergänzend dargestellt</b>				
Baseline <sup>5)</sup> MW (SD) Median (min; max)	30	159,7 (57,0) 160 (18; 282)	-	-
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	25	131,7 (51,6) 133,0 (40; 277)	-40,2 (48,6) -45,2 (-117; 142)	-22,5 (31,1) -27,5 (-53; 105)
		Sebelipase alfa Patienten zwischen 5 und ≤ 18 Jahren; N=18		
Endpunkt Zeitpunkt	n <sup>8)</sup>	MW (SD)	Veränderung zu Baseline, MW (SD)	
<b>Lebensqualität</b>				
<b>PedsQL<sup>9)</sup></b>				
PedsQL– Gesamtscore (23 Items) <sup>4)</sup>				
Baseline <sup>5)</sup>	14	80,9 (14,97)	-	
Woche 96	16	80,2 (11,59)	1,7 (10,77)	
PedsQL – Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) <sup>10)</sup>				
Baseline <sup>5)</sup>	14	85,9 (19,14)	-	
Woche 96	16	87,3 (10,79)	3,4 (17,93)	
PedsQL – Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Items)				
Baseline <sup>5)</sup>	14	78,2 (16,07)	-	
Woche 96	16	76,5 (14,63)	0,8 (12,94)	
PedsQL – Emotionale Funktionsskala (5 Items)				
Baseline <sup>5)</sup>	14	79,6 (18,45)	-	
Woche 96	16	78,1 (16,42)	2,7 (15,22)	
PedsQL – Soziale Funktionsskala (5 Items)				
Baseline <sup>5)</sup>	14	85,0 (17,76)	-	
Woche 96	16	83,4 (22,49)	2,7 (23,24)	
PedsQL – Schulische Funktionsskala (5 Items)				
Baseline <sup>5)</sup>	14	70,0 (20,10)	-	
Woche 96	16	67,8 (16,83)	-3,1 (21,46)	
Endpunktkategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)		
<b>Nebenwirkungen</b>				
Schwere UE <sup>11)</sup>	31	4 (13)		
SUE	31	10 (32)		

Endpunktkategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	31	1 (3)
UE von besonderem Interesse: IAR	31	3 (10)

<sup>1)</sup> Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL06 betrug im Median (min; max) 144 Wochen (61; 145).  
<sup>2)</sup> Gemäß Modul 4 wurden Todesfälle über die Sicherheit erfasst.  
<sup>3)</sup> Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.  
<sup>4)</sup> Für den Endpunkt wurden Perzentile berechnet, die auf standardisierten Alters- und Geschlechtnormen („weight for age“, WFA) der WHO (Personen ≤ 24 Monate) oder des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Personen ≥ 24 Monate bis 18 Jahre) beruhen.  
<sup>5)</sup> Baseline entspricht dem Mittelwert der 3 letzten Messungen vor der ersten SA-Infusion.  
<sup>6)</sup> Basierend auf demographischen Normwerten bewertet das Prüfpersonal für jedes Test-Item, ob das Ergebnis für die entsprechende Altersgruppe des jeweiligen Kindes in den dazugehörigen Normalbereich fiel oder als auffällig zu bewerten war. Die 4 Testbereiche wurden hierbei als „normal“, „auffällig“ oder „nicht prüfbar“ eingestuft. Ein Ergebnis wurde als „nicht prüfbar“ kategorisiert, wenn die Durchführung des Tests bei einem Kind nicht möglich war.  
<sup>7)</sup> Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Personen, bei denen eine Messung möglich war (N=8).  
<sup>8)</sup> Anzahl der Personen mit verfügbaren Daten zur jeweiligen Visite.  
<sup>9)</sup> Der PedsQL umfasst insgesamt 23 Items. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion (nie), 4 = schlechteste Funktion (immer)); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 invertiert. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin.  
<sup>10)</sup> Die Werte der Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) entsprechen ebenfalls der Domäne Physische Funktionskala (8 Items). Auf eine separate Darstellung wird verzichtet.  
<sup>11)</sup> Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model“ Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

## Register ALX-LALD-501

Nebenwirkungen	
Globale Patienten mit mindestens einem ...	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt <sup>1)</sup>
	N = 118 <sup>2)</sup> n (%)
UE	41 (35)
Schwere UE <sup>3)</sup>	2 (2)
SUE	10 (9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>4)</sup>	0 (0)

<sup>1)</sup> Es wurden alle UE ab Einschluss in das Register für die Sicherheitspopulation erfasst. Diese umfasste alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, ohne eine bestätigte LAL-Diagnose aufweisen zu müssen.  
<sup>2)</sup> Angaben zur Beobachtungszeit liegen für die Sicherheitspopulation (n = 118) als auch für die Studienpopulation (n = 113) nicht vor. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 113) betrug im Median 3,67 Jahre.  
<sup>3)</sup> Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model“ Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.  
<sup>4)</sup> Angaben aus Modul 4.

Abkürzungen: LAL: Lysosomal Acid Lipase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 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. 5 - 10 Patienten
- b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)  
ca. 30 - 60 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 frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Februar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kanuma-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kanuma-epar-product-information_de.pdf)

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Sebelipase alfa	378 917,57 € - 7 578 351,38 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Sebelipase alfa	189 822,43 € - 2 277 869,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt