

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sebelipase alfa (Kanuma[®])

Synageva BioPharma Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (historischer Vergleich: LAL-CL03/LAL-1-NH01)	17
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter (ARISE).....	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-18: Empfohlenes Infusionsvolumen (1 mg/kg dose) ^a	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EET	Enzymersatztherapie
FAS	Full-Analysis-Set
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H' g	Hedges' g
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HR	Hazard Ratio
IAR	Infusions-assoziierte Reaktion
KI	Konfidenzintervall
LAL	Lysosomale Saure Lipase
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MD	Mittelwertsdifferenz (Behandlungsdifferenz)
MN	Vielfaches des Normalen (Multiples of Normal)
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PES	Primary-Efficacy-Set
PPS	Per-Protocol-Set
RR	Risk Ratio
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
WFA	Altersabhängiges Gewicht (Weight for Age)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Synageva BioPharma Limited
Anschrift:	1A Local Board Road Watford Hertfordshire WD17 2JP Vereinigtes Königreich

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Tobias D. Weizel
Position:	Business Unit Head Metabolic Disorders
Adresse:	Alexion Pharma Germany GmbH ¹ Arnulfstraße 19 80335 München
Telefon:	+49 (0) 89 – 457091324 +49 (0) 176 – 30010183
Fax:	+49 (0) 89 – 51518721
E-Mail:	WeizelT@alxn.com

¹ Synageva BioPharma wurde kürzlich von Alexion Pharmaceuticals übernommen. Zulassungsinhaber und verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen ist derzeit noch Synageva BioPharma. Ansprechpartner für das Verfahren ist jedoch bereits Alexion Pharmaceuticals.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Synageva BioPharma Limited
Anschrift:	1A Local Board Road Watford Hertfordshire WD17 2JP Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sebelipase alfa
Handelsname:	Kanuma[®]
ATC-Code:	A16AB14

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Sebelipase alfa ist zugelassen für die Behandlung von Patienten jeden Alters mit Lysosomale Saure Lipase (LAL)-Mangel. Dies ist eine sehr seltene, autosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, deren Gendefekt zu einem deutlichen Rückgang oder kompletten Verlust der Aktivität des Enzyms LAL führt. Dies wiederum resultiert in einer gravierenden Akkumulation von Lipiden in Organen wie Leber und Milz und in der Folge in weitreichendem Zell-, Gewebe- und Organversagen. Sebelipase alfa findet Verwendung als Enzymersatztherapie. Durch Gabe des fehlenden Enzyms wird der Lipidstoffwechsel wiederhergestellt und somit direkt an der Ursache der Symptome angesetzt.

Es gibt derzeit keine Therapieoptionen für Patienten mit LAL-Mangel. Es werden lediglich die Symptome behandelt, wobei der Krankheitsverlauf nicht aufgehalten werden kann. In Säuglingen mit LAL-Mangel wird vereinzelt eine hämatopoetische Stammzelltransplantation durchgeführt, jedoch birgt dieser Eingriff hohe Risiken für den Patienten und kann lediglich als experimentell angesehen werden. In Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel ist die Lebertransplantation eine Behandlungsmöglichkeit, um ein drohendes Leberversagen abzuwehren. Der genetische Defekt bleibt aber bestehen, sodass ein erneutes Organversagen zu einem späteren Zeitpunkt nicht ausgeschlossen ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Kanuma [®] wird angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel)	28.08.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	LAL-Mangel in jedem Alter	Nicht zutreffend, da Orphan Drug.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Sebelipase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 10 SGB V und der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Eine Besonderheit im Falle der Sebelipase alfa ist der Zuspruch eines „*accelerated assessment*“ vom 20. November 2014 durch die EMA, d.h. eines beschleunigten Verfahrens zur Bewertung und Zulassung des Medikamentes. Begründet wurde dieser Zuspruch durch die lebensbedrohliche Prognose des LAL-Mangels und dem Fehlen alternativer Therapiemöglichkeiten („[...] *no treatment other than difficult, quality of life (QOL) lowering and ultimately ineffective management treatments.* [...]“) sowie dem zu erwartenden dramatischen positiven Effekt der Behandlung mit Sebelipase alfa insbesondere bei Patienten mit der rapid-progressiven Erkrankungsform im Säuglingsalter.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Es wurden insgesamt drei Studien für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zugrunde gelegt:

LAL-CL03/LAL-1-NH01

Bei LAL-CL03 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, internationale Phase II/III-Studie, welche die Behandlung von Säuglingen mit LAL-Mangel mit Sebelipase alfa untersucht. Es werden die Ergebnisse des Primary-Efficacy-Sets (PES) für alle herangezogenen Endpunkte herangezogen (n=9).

Bei LAL-1-NH01 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, die bereits im Rahmen der Zulassung als historische Kontrolle für den primären Endpunkt (Überleben bis zum 12. Lebensmonat) der LAL-CL03-Studie diente. Diese Studie bildet anhand von Ärztebefragungen und Patientenakten retrospektiv den natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels bei Säuglingen ab. Es werden zwei Populationen betrachtet: Patienten, die unbehandelt hinsichtlich einer Stammzell- oder Leber-Transplantation (oder hierfür vorbereitende Maßnahmen) waren und frühe Gedeihstörungen hinsichtlich einer dramatisch verringerten Gewichtsentwicklung zeigten² (n=21) sowie Patienten, welche die Kriterien der frühen Gedeihstörung nicht erfüllen mussten (n=25).

ARISE (LAL-CL02)

ARISE ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, internationale, parallele Phase III-Studie, welche die Behandlung von Kindern und

² Frühe Gedeihstörungen waren definiert als Säuglinge, welche die folgenden Kriterien innerhalb der ersten 6 Lebensmonate erfüllen: Abnehmendes Gewicht über mindestens 2 der 11 Perzentile laut WHO-WFA-Tabelle (*Weight-for-age*, altersabhängige Gewicht) (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) ODER Körpergewicht in kg lag unter dem 10. Perzentil laut WHO-WFA-Tabelle und der Patient zeigte keine Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Phase ODER Verringerung des Geburtsgewichtes um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erwachsenen (> 4 Jahre) mit LAL-Mangel mit Sebelipase alfa untersucht. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) für alle Endpunkte dargestellt.

LAL-CL03/LAL-1- NH01 (Säuglinge mit LAL-Mangel)***Mortalität****Überleben bis zum 12. Lebensmonat*

Die Ergebnisse der einarmigen, offenen Interventionsstudie LAL-CL03 zeigen einen dramatischen Effekt bezüglich des Endpunktes „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ zugunsten der Sebelipase alfa-Behandlung von Säuglingen mit LAL-Mangel. Im historischen Vergleich mit LAL-1-NH01 (unbehandelte Patienten mit frühen Gedeihstörungen²; n=21) führte die Behandlung mit Sebelipase alfa zu einer dramatischen und klinisch relevanten Verlängerung der Überlebensrate der Säuglinge (Peto-OR: 56,14; 95 % KI [8,235; 382,670]; $p < 0,0001$ und RR: 28,60; 95 % KI [1,1778; 459,930]; $p = 0,0180$). Keiner der Patienten der Beobachtungsstudie überlebte bis zum 12. Lebensmonat.

Da ein Patient der LAL-CL03-Studie das Kriterium der frühen Gedeihstörung² nicht erfüllte, aber dennoch in die Studie eingeschlossen wurde, wurde eine vergleichbare Patientengruppe der LAL-1-NH01-Studie herangezogen (n=25). Von diesen 25 Patienten überlebte nur ein Patient (4 %) bis zum 12. Lebensmonat, woraus sich ebenfalls ein dramatischer Effekt in Form einer klinisch relevanten Verbesserung der Überlebensrate der Säuglinge mittels Behandlung mit Sebelipase alfa ergibt (OR: 47,99; 95 % KI [4,210; 546,956]; $p = 0,0018$ und RR: 16,67, 95 % KI [2,312; 120,128], $p = 0,0052$).

Die Ereigniszeitanalyse ermittelte für die Therapie mit Sebelipase alfa im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit frühen Gedeihstörungen² (n = 21) eine statistisch hochsignifikante und klinisch relevante Reduktion des Hazard Ratios (HR) um 85 % (HR: 0,147; 95 % KI [0,042; 0,517]; $p = 0,0008$) bzw. im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörungen² der LAL-1-NH01-Studie (n = 25) um 83 % (HR: 0,172; 95 % KI [0,050; 0,586]; $p = 0,0017$).

Morbidität*Altersabhängiges Gewicht (WFA)*

Während sich das mediane WFA-Perzentil in der Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 im Krankheitsverlauf deutlich verschlechterte, verbesserte es sich im Laufe der LAL-CL03-Studie in den mit Sebelipase alfa behandelten Säuglingen um 13,46 % bis Studienwoche 60 ($p=0,1250$). Dieser Effekt ist klinisch relevant, doch da es sich um eine sehr kleine Studienpopulation handelt (n=4 bei Studienwoche 60) ist die statistische Aussagekraft als gering einzuschätzen.

ALT

Die Säuglinge zeigten bereits in Studienwoche 4 eine deutliche Reduktion und somit eine Verbesserung der ALT-Werte um 66 % unter der Sebelipase alfa-Behandlung (mediane Veränderung: -33.0 U/L, $p=0,0625$), die anschließend im Verlauf der Studie weitestgehend

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

konstant auf diesem Niveau blieb. Der Behandlungseffekt war jedoch statistisch nicht signifikant, was auf die geringe Anzahl der Studienpopulation (n=4 in Studienwoche 60) und auf hohe intra- und interindividuelle Schwankungen der ALT-Werte bei Säuglingen zurückzuführen ist. Patienten der Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 zeigten hingegen eine fortschreitende Verschlechterung der ALT-Werte im Vergleich zu den Messwerten zu Beginn der Erkrankung (Median zu Baseline: 33,0 U/L, Median vor dem Tod: 75 U/L, n=21).

Lebervolumen

Für fünf der neun Patienten der LAL-CL03-Studie lagen Daten zum Lebervolumen zu Baseline und zu mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt vor (gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Ultraschall) und diese wurden als Vielfaches des Normalwertes (MN, *multiples of normal*) angegeben und deskriptiv beschrieben. Für vier dieser Patienten wurde eine deutliche Verringerung des Lebervolumens im Studienverlauf unter Behandlung mit Sebelipase alfa festgestellt. In der retrospektiven Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 wiesen alle Patienten zu mindestens einer Messung eine abnormal vergrößerte Leber auf. Es liegen keine Verlaufsdaten für die Beobachtungsstudie vor.

Milzvolumen

Für fünf der neun Patienten der LAL-CL03-Studie lagen Daten zum Milzvolumen (MRT oder Ultraschall) zu Baseline und zu mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt vor. Diese wurden deskriptiv beschrieben. Für vier dieser Patienten wurde eine deutliche Verringerung des Milzvolumens im Studienverlauf festgestellt. Die Mehrzahl der Patienten der Studie LAL-1-NH01 wiesen zu mindestens einer Messung eine abnormal vergrößerte Milz auf. Es liegen keine Verlaufsdaten in der Beobachtungsstudie vor.

Denver II-Entwicklungstest

Daten zum Denver II-Entwicklungstest lagen für sieben der neun Patienten vor und in vier Patienten wurden Daten zu mindestens zwei Zeitpunkten erhoben und deskriptiv dargestellt. Trotz der limitierten Datenlage deuten die Ergebnisse daraufhin, dass die Behandlung mit Sebelipase alfa den Säuglingen mit LAL-Mangel eine normale Entwicklung in den Bereichen Feinmotorik und Adaption, Grobmotorik, Sprache und soziale Kontakte ermöglicht. Es liegen keine Vergleichswerte aus der Beobachtungsstudie vor.

Sicherheit

Alle neun Patienten zeigten UEs (Gesamtrate) und acht Patienten berichteten SUEs, wobei es sich jedoch in den meisten Fällen um Komplikationen und Komorbiditäten handelte, welche nicht mit der Studienmedikation, sondern mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen. Lediglich ein Patient zeigte SUEs, die mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht und als schwerwiegende Infusions-assoziierte Reaktionen (IARs) bewertet wurden. Insgesamt zeigten fünf Patienten (56 %) Therapie-assoziierte UEs (Ereignisse, die als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden). Die meisten dieser Ereignisse waren ebenfalls auf IARs zurückzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IARs wurden insgesamt in vier Patienten (44 %) berichtet, hiervon wurde eines als schwerwiegend (SUE) eingestuft (s. o.). Alle IARs waren kontrollierbar und keine IAR führte zum Studienabbruch. Die Sebelipase alfa-Dosierung wurde im Laufe der Studie bei fünf Patienten (56 %) angepasst (Dosierungsunterbrechung oder Reduktion der Dosis), was aber bei keinem dieser Patienten zu einer permanenten Reduktion der Dosis führte. Drei der Studienteilnehmer (33 %) verstarben in den ersten Lebensmonaten nach bereits einer bzw. vier Sebelipase alfa-Infusionen an Komplikationen des LAL-Mangels durch einen bereits sehr weit fortgeschrittenen Krankheitszustand.

Vier von sieben (57 %) getesteten Patienten wurden im Laufe der Studie positiv auf Anti-Wirkstoff-Antikörper getestet. Zwei Patienten zeigten mit dem Auftreten der Antikörper eine verminderte LAL-Enzymaktivität (neutralisierende Antikörper). Es gab keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Antikörper und weiteren klinischen Endpunkten sowie keine Hinweise auf eine Verschlimmerung der Therapie-assoziierten UEs, SUEs oder IARs nach der Antikörperbildung.

ARISE (Kinder und Erwachsene mit LAL-Mangel)***Morbidität****Normalisierung der ALT-Werte*

Sebelipase alfa führte zu einer klinisch relevanten Verringerung der ALT-Werte der Patienten von Baseline bis zum letzten Wert der doppelblinden Behandlungsphase um 53 %. Gegenüber Placebo ergab dies eine signifikante Behandlungsdifferenz von -47 % (95 % KI [-57,52; -36,16]; $p < 0,0001$ und Hedges (H)'g = -2,14; 95 % KI [-2,76; -1,52]). Ergänzend wurde eine Responder-Analyse durchgeführt. Eine ALT-Normalisierung wurde hierbei definiert als a) entweder ALT-Werte \leq ULN oder b) ALT-Werte \leq 40 U/L oder eine mindestens 50-prozentige Reduktion vom Ausgangswert. Die Responder-Analyse zeigte eine signifikante und klinisch relevante Normalisierung der ALT-Werte mittels Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo auf. So erreichten unter Therapie mit Sebelipase alfa elf Patienten (31 %) ALT-Werte \leq ULN (RR = 4,58; 95 % KI [1,101; 19,087]; $p = 0,0365$) und 24 Patienten (67 %) wiesen zum Ende der doppelblinden Studienphase ALT-Werte \leq 40 U/L oder eine 50-prozentige Reduktion der ALT-Werte auf (RR = 10,00; 95 % KI [2,570; 38,911]; $p = 0,0009$).

Reduktion des Leber- und Milzvolumens

Hinsichtlich der Reduktion des Leber- und des Milzvolumens lag jeweils eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen zugunsten von Sebelipase alfa vor (Lebervolumen: MD = -7,6 %; 95 % KI [-12,99; -2,255]; $p = 0,0068$; Milzvolumen: MD = -12,5 %; 95 % KI [-19,29; -5,797]; $p = 0,0002$). Dieser Effekt ist sowohl bezüglich des Leber- als auch des Milzvolumens klinisch relevant (Lebervolumen: H'g = -0,73; 95 % KI [-1,23; -0,23]; Milzvolumen: H'g = -0,95; 95 % KI [-1,47; -0,44]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Reduktion des Leber- und Milzfettanteils*

Bezüglich der Reduktion des Leberfettanteils lag eine statistisch hochsignifikante und klinisch relevante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen zugunsten von Sebelipase alfa vor (MD = -28 %; 95 % KI [-39,85; -15,70]; $p < 0,0001$ und $H'g = -1,22$; 95 % KI [-1,75; -0,69]). Die Behandlungsdifferenz hinsichtlich der Reduktion des Milzfettanteils war nicht signifikant, obwohl die Therapie mit Sebelipase alfa, im Gegensatz zu Placebo, zu einer leichten Reduktion des Milzfettanteils führte (MD = 14; 95 % KI [-122,5; 150,47]; $p = 0,3636$).

Dyslipidämie

Die Behandlung mit Sebelipase alfa führt zu einer relevanten Verbesserung der Dyslipidämie bei Patienten mit LAL-Mangel. So lag eine Reduktion der LDL-C-Werte um 28 % vor. Die Behandlungsdifferenz zwischen Sebelipase alfa und Placebo betrug -22 % zugunsten von Sebelipase alfa (95 % KI [-31,33; -12,90]) und war somit statistisch signifikant ($p < 0,0001$) und klinisch relevant ($H'g = -1,17$; 95 % KI [-1,70; -0,64]).

Die Änderung der HDL-C-Werte mittels Sebelipase alfa betrug 19 %, und die Behandlungsdifferenz zu Placebo von 19,5 % (95 % KI [12,26; 26,83]) war ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,0001$) und klinisch relevant zugunsten von Sebelipase alfa ($H'g = 1,31$; 95 % KI [0,77; 1,85]).

Fatigue

Anhand der Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Fragebogens war weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung des Symptoms Fatigue während der Behandlung mit Sebelipase alfa festzustellen (Rücklaufquote (Patienten ≥ 17 Jahre): 100 % in beiden Behandlungsgruppen). Die Änderung von Baseline bis zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Behandlungsphase betrug unter Sebelipase alfa-Behandlung -0,2, wohingegen mit Placebo keine Veränderung ermittelt wurde (MD: -0,2; $p = 0,8731$). Ergänzend wurde eine weitere Analyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem Gesamtscore von unter bzw. über 30 durchgeführt. Auch hier ließ sich keine relevante Änderung im Symptom Fatigue mittels des FACIT-Fatigue Erhebungsbogens feststellen.

*Lebensqualität**CLDQ-Fragebogen*

Es konnte weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten unter Sebelipase alfa-Behandlung im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden (Behandlungsdifferenz im Gesamtscore: MD=-0,2; $p = 0,8734$; Rücklaufquote (Patienten ≥ 17 Jahre): 100 % in beiden Behandlungsgruppen).

PedsQLTM-Fragebogen

Die Behandlung mit Sebelipase alfa führt im Vergleich zu Placebo zu keiner relevanten Veränderung der Lebensqualität von betroffenen Kindern (Behandlungsdifferenz im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtscore: MD=-1,75; p=0,6908; Rücklaufquote (Patienten 5 bis ≤ 18 Jahre): 100 % der Placebo-Gruppe und 88 % der Sebelipase alfa-Gruppe).

Sicherheit

Sebelipase alfa erwies sich als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel (Gesamtrate UEs: RR=0,92; 95 % KI [0,784; 1,085]; p=0,3309). Es trat lediglich ein Therapieabbruch wegen UEs in der Sebelipase alfa-Gruppe auf. Außerdem wurden von zwei Patienten unter Sebelipase alfa-Behandlung schwerwiegende UEs (SUEs) berichtet, von denen ein Patient ein Therapie-assoziiertes SUE aufwies. In der Placebo-Gruppe traten keine SUEs auf (RR=1,67; 95 % KI [0,159; 17,49]; p=0,6702). Es wurden keine Todesfälle in der Studie berichtet.

Das Auftreten von IARs war generell gering (Sebelipase alfa: 2 Patienten; Placebo: 4 Patienten). Keiner der Patienten wies neutralisierende Antikörper auf, welche die Wirkung von Sebelipase alfa beeinträchtigen könnten.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	LAL-Mangel in jedem Alter	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei dem LAL-Mangel handelt es sich um eine seltene Erkrankung und Sebelipase alfa wurde der Orphan Drug Status zugesprochen. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

belegt. Somit erfolgt im Rahmen des vorliegenden Dossiers lediglich eine Bewertung des Ausmaßes (gering, beträchtlich, erheblich, nicht quantifizierbar) des Zusatznutzens.

Aufgrund unterschiedlicher Evidenzstufen der Nachweise für das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa in den unterschiedlichen Altersgruppen der Patienten mit LAL-Mangel, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa im Folgenden zunächst getrennt für Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter und für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.

LAL-Mangel im Säuglingsalter (LAL-CL03/LAL-1-NH01)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa in Säuglingen mit LAL-Mangel basiert auf der einarmigen, offenen Studie LAL-CL03. In dieser Studie wird für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ ein historischer Vergleich mit der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie LAL-1-NH01 herangezogen. Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine sehr schwerwiegende, progrediente Erkrankung handelt, die, sofern gar keine LAL-Aktivität vorliegt, in den ersten Lebensmonaten zum Tod führt. Es sind bislang keine alternativen Therapien zugelassen, und die Behandlung des LAL-Mangels beschränkt sich auf eine Symptombehandlung.

Die folgende Tabelle 1-9 zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die dem zugrunde liegenden Ergebnisse.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (historischer Vergleich: LAL-CL03/LAL-1-NH01)

Bezeichnung des Endpunktes	Auswertung	Effektmaß; [95% KI]; p-Wert (historischer Vergleich)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Überleben bis zum 12. Lebensmonat	Anteil Überlebender (PES) ^a	OR* = 56,14; 95 % KI [8,235; 382,67]; p < 0,0001 RR = 28,60; 95 % KI [1,778; 459,93]; p = 0,0180	erheblich
	Anteil Überlebender (PES) ^b	OR = 47,99; 95 % KI [4,210; 546,96]; p = 0,0018 RR = 16,67; 95 % KI [2,312; 120,13]; p = 0,0052	
	Anteil Überlebender (PPS) ^a	OR* = 135,52; 95 % KI [17,495; 1049,68]; p < 0,0001 RR = 35,75; 95 % KI [2,262; 565,03]; p = 0,0111	
	Anteil Überlebender (PPS) ^b	OR = 144,00; 95 % KI [7,824; 2650,25]; p = 0,0008 RR = 21,43; 95 % KI [3,067; 149,72]; p = 0,0020	
	Überlebenszeit-analyse ^a	HR = 0,147; 95 % KI [0,042; 0,517]; p = 0,0008	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunktes	Auswertung	Effektmaß; [95% KI]; p-Wert (historischer Vergleich)	Ausmaß des Zusatznutzens
	Überlebenszeit-analyse ^b	HR = 0,172; 95 % KI [0,050; 0,586]; p = 0,0017	
Morbidität			
altersabhängiges Gewicht (WFA)	Veränderung von Baseline ^c	kein signifikanter Unterschied	nicht quantifizierbar
ALT	Veränderung von Baseline ^c	kein signifikanter Unterschied	nicht quantifizierbar
Lebervolumen	deskriptiv	nicht zutreffend	nicht quantifizierbar
Milzvolumen	deskriptiv	nicht zutreffend	nicht quantifizierbar
Denver II-Entwicklungstest	deskriptiv	nicht zutreffend	nicht quantifizierbar
Sicherheit			
UEs, schwerwiegende UEs und UEs, die zum Therapieabbruch führen	deskriptiv	nicht zutreffend	nicht quantifizierbar
UEs von besonderem Interesse	deskriptiv	nicht zutreffend	nicht quantifizierbar
KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschte Ereignisse; WFA: <i>weight-for-age</i> , ALT: Alanin-Aminotransferase; HR: Hazard Ratio; RR: relatives Risiko; OR: Odds Ratio; OR*: Peto-Odds Ratio; PES: Primary Efficacy Set; PPS: Per Protocol Set (Patienten, die mindestens vier vollständige Infusionen erhalten haben)			
^a Ausschluss von Patienten in die Kontrollstudie LAL-1-NH01, die keine frühen Gedeihstörungen aufwiesen (n=21).			
^b Einschluss von Patienten in die Kontrollstudie LAL-1-NH01, die keine frühen Gedeihstörungen aufwiesen (n=25)			
^c Aufgrund der unterschiedlichen Messzeitpunkte und fehlender standardisierter Messmethoden in der LAL-1-NH01-Studie wurden die Ergebnisse von LAL-CL03 und LAL-1-NH01 nicht statistisch miteinander verglichen sondern nur beschreibend gegenübergestellt.			

Interpretation der Ergebnisse zur Mortalität

In Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter bewirkt Sebelipase alfa eine dramatische Verbesserung der Überlebensrate. Laut IQWiG-Methodenpapier kann von einem dramatischen Effekt ausgegangen werden, wenn der Verlauf der Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar ist, keine Behandlungsoptionen bestehen und eine medizinische Intervention zur Umkehr des deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patienten belegt werden kann. Ein dramatischer Effekt ist somit ausreichend für einen Nutzenbeleg, 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.“*

Diese Beschreibung und Kriterien treffen auf die Behandlung des LAL-Mangels im Säuglingsalter zu. Im natürlichen Krankheitsverlauf versterben die Säuglinge mit LAL-Mangel in der Regel in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten. In der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 verstarben alle unbehandelten Patienten sogar in den ersten sechs Lebensmonaten. Da aus ethischen Gründen die Durchführung einer RCT oder anderer parallel vergleichender Studien nicht möglich war, wurde in der LAL-CL03-Studie ein historischer Vergleich mit der Studie LAL-1-NH01 herangezogen. Dieser Vergleich stellt trotz des wahrscheinlich hohen Verzerrungspotentials in diesem speziellen Fall die bestmögliche Evidenz dar. Dies hat die EMA bestätigt und dem zu bewertenden Arzneimittel wurde durch den dramatischen Effekt in Säuglingen eine beschleunigte Beurteilung der Zulassungsanträge (*accelerated assessment*) für diese lebensbedrohliche Erkrankung zugesprochen, was die Ausnahmestellung dieses Arzneimittels zusätzlich unterstreicht.

In der LAL-CL03-Studie lebten unter Behandlung mit Sebelipase alfa noch sechs der neun Patienten zu Studienende (> 12. Lebensmonat). Die drei Patienten, die im 12. Lebensmonat nicht mehr am Leben waren, verstarben bereits sehr früh in der Studie nach nur einer bzw. vier Infusionen mit Sebelipase alfa. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass diese Patienten durch einen zu Studienbeginn bereits sehr weit fortgeschrittenen Krankheitsverlauf verstarben. Es gibt keine Hinweise darauf, dass der Tod mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen könnte.

Die Behandlung mit Sebelipase alfa führte also zu einem dramatischen und bisher nicht erreichten Effekt bezüglich des Endpunktes „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“. In der Ereigniszeitanalyse führte der Einsatz von Sebelipase alfa zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Hazard Ratios (HR) um 85 % im Vergleich zu unbehandelten Patienten der LAL-1-NH01-Studie mit frühen Gedeihstörungen (n=21) bzw. um 83 % im Vergleich zu unbehandelten Patienten der LAL-1-NH01-Studie mit oder ohne frühe Gedeihstörungen (n=25). Aus dieser erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer lässt sich nach § 5 Abs. 7 Satz 2 Nr. 1 AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen für Sebelipase alfa in der Behandlung von Säuglingen mit LAL-Mangel im Endpunkt Mortalität ableiten.

Interpretation der Ergebnisse zur Morbidität

Frühe Gedeihstörungen sind zentrale Manifestationen des LAL-Mangels im Säuglingsalter, die maßgeblich zu der frühen Mortalität der Patienten beitragen. Eine Verringerung der frühen Gedeihstörung deutet auf eine deutliche Verbesserung der gastrointestinalen Symptome wie z. B. der Malabsorption hin. Dies trägt wiederum zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufes und einer Verlängerung der Lebenserwartung bei und ist von entscheidender Bedeutung für die gesamtkörperliche Entwicklung. Die Auswertung des Behandlungseffekts der Gewichtsentwicklung (WFA) zu unterschiedlichen Zeitpunkten ergab keine statistisch signifikanten Änderungen zur Baseline trotz einer deutlichen Gewichtszunahme unter Behandlung mit Sebelipase alfa. Da es sich jedoch um eine sehr kleine Studienpopulation handelt (n=4 bei Studienwoche 60), ist die statistische Aussagekraft als gering einzuschätzen. Daher wird ein mit großer Wahrscheinlichkeit positiver

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungseffekt angenommen und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die Therapie abgeleitet.

Anhaltend erhöhte Werte für Transaminasen, welche das Ausmaß der Leberschädigung der Säuglinge mit LAL-Mangel widerspiegeln, werden in der Literatur einheitlich in allen Altersgruppen beschrieben. Während die ALT-Werte im natürlichen Krankheitsverlauf (LAL-1-NH01-Studie) kontinuierlich ansteigen, führt die Behandlung mit Sebelipase alfa in sehr kurzer Zeit zu einer raschen Reduktion und zu einer Normalisierung der ALT-Werte. Der Behandlungseffekt war jedoch statistisch nicht signifikant, was höchstwahrscheinlich auf die geringe Patientenzahl der Studienpopulation und auf hohe intra- und interindividuelle Schwankungen der Messgröße bei Säuglingen zurückzuführen ist. Daher kann das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich dieses Endpunktes nicht quantifiziert werden.

Die massive Leber- und Milzvergrößerung und der einhergehende Funktionsverlust der Organe sind vorrangige Symptome des LAL-Mangels im Säuglingsalter. Es wurde eine deutliche Verringerung des Leber- und Milzvolumens im Studienverlauf bei vier von fünf Patienten, für die Ergebnisse vorlagen, erreicht. In der Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 wiesen hingegen alle Patienten eine massive Lebervergrößerung und bis auf einen Patienten auch eine massive Vergrößerung der Milz auf. Da die Messwerte der retrospektiven Studie nicht standardisiert erhoben wurden und die Messdaten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorliegen, wurde auf einen statistischen Vergleich verzichtet und das Ausmaß des Zusatznutzens ebenfalls als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Die Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Sebelipase alfa eine normale bzw. unauffällige gesamtkörperliche Entwicklung der Säuglinge ermöglicht, was ein patientenrelevantes Behandlungsziel darstellt. Die limitierte Datenlage und fehlende Vergleichsgruppe ließen allerdings keine statistischen Auswertungen zu. Daher wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Sebelipase alfa ermöglicht zusammenfassend für den Endpunkt Morbidität betrachtet eine bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, was einem beträchtlichen Zusatznutzen entsprechen würde. Aufgrund der limitierten Datengrundlage wird das Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte der Morbidität allerdings als nicht quantifizierbar (mindestens beträchtlich) eingeschätzt.

Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit

Ergebnisse zur Sicherheit der Sebelipase alfa-Behandlung in Säuglingen mit LAL-Mangel liegen aus der einarmigen, offenen Studie LAL-CL03 vor. Die unerwünschten Ereignisse (UEs) wurden aufgrund des fehlenden Kontrollarms lediglich deskriptiv dargestellt.

Alle neun Patienten der Studie zeigten UEs und bei acht Patienten traten SUEs auf. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um Komplikationen und Komorbiditäten, die mit der Erkrankung und nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen. Lediglich ein Patient zeigte SUEs, die mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurde. Diese

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wurden als IARs bewertet. Kein Studienteilnehmer hat die Studie aufgrund von UEs abbrechen müssen.

IARs wurden insgesamt in vier Patienten (44 %) berichtet (unabhängig vom Schweregrad). Alle IARs waren kontrollierbar und keine IAR führte zum Studienabbruch.

Vier von sieben Patienten (57 %) mit Daten zur Immunogenität entwickelten im Laufe der Studie Anti-Wirkstoff-Antikörper. Es wurde vermutet, dass die Anwesenheit neutralisierender Antikörper in einem Patienten mit der anhaltenden geringen Gewichtszunahme in Zusammenhang stehen könnte. Es gab jedoch keine weiteren Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Antikörper und klinischen Endpunkten sowie keine weiteren Hinweise auf ein vermindertes klinisches Ansprechen der Behandlung.

Sebelipase alfa wird als ein sicheres und gut verträgliches Arzneimittel zur Behandlung des LAL-Mangels im Säuglingsalter eingeschätzt. Zusammenfassend werden die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in Anbetracht des Schweregrads der Erkrankung und der sehr frühen Mortalität der Säuglinge als von untergeordneter Rolle für die schwerkranken Patienten sowie als kontrollierbar eingestuft. Ein größerer Schaden durch die Behandlung mit Sebelipase alfa wird ausgeschlossen. Aufgrund der Datenlage mit der fehlenden Kontrollgruppe wird für den Endpunkt Sicherheit letztlich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Die nachfolgende Tabelle stellt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten anhand der Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie ARISE dar. Diese vergleicht innerhalb von 20 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa bei Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter. Eine längere Studiendauer wäre hinsichtlich der Erfassung des Endpunkts Mortalität wünschenswert gewesen. Da sich bei der Anwendung von Sebelipase alfa bei Säuglingen bereits ein dramatischer Effekt hinsichtlich der Mortalität gezeigt hat, war es ethisch nicht vertretbar, den Patienten über einen längeren Zeitraum das aktive Arzneimittel aufgrund eines Placebo-Arms vorzuenthalten und irreversible Organschäden in Kauf zu nehmen.

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter (ARISE)

Bezeichnung des Endpunktes	Auswertung	Effektmaß; [95% KI]; p-Wert ^b	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Normalisierung der ALT-Werte	Veränderung von Baseline zu last DB ^a	Behandlungsdifferenz (absolut) MD = -51,30; 95 % KI [-67,88; -34,62]; p < 0,0001 H'g = -1,50; 95 % KI [-2,06; -0,95]	beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunktes	Auswertung	Effektmaß; [95% KI]; p-Wert ^b	Ausmaß des Zusatznutzens
		Behandlungsdifferenz (prozentual) MD = -46,84; 95 % KI [-57,52; -36,16]; p < 0,0001 H'g = -2,14; 95 % KI [-2,76; -1,52]	
	Responder-Analyse (≤ ULN)	OR = 6,16; 95 % KI [1,243; 30,518]; p = 0,0260 ^c RR = 4,58; 95 % KI [1,101; 19,087]; p = 0,0365 ^d	gering
	Responder-Analyse (≤ 40 U/L oder > 50 % Reduktion)	OR = 28,00; 95 % KI [5,692; 137,703]; p < 0,0001 ^c RR = 10,00; 95 % KI [2,570; 38,911]; p = 0,0009 ^d	beträchtlich
Reduktion des Lebervolumens	Veränderung von Baseline zu last DB ^a	Behandlungsdifferenz (absolut) MD = -0,125; 95 % KI [-0,215; -0,036]; p = 0,0141 H'g = -0,720; 95 % KI [-1,22; -0,22] Behandlungsdifferenz (prozentual) MD = -7,622; 95 % KI [-12,99; -2,255]; p = 0,0068 H'g = -0,73; 95 % KI [-1,23; -0,23]	mindestens gering
Reduktion des Leberfettanteils	Veränderung von Baseline zu last DB ^a	Behandlungsdifferenz (absolut) MD = -2,796; 95 % KI [-3,971; -1,622]; p < 0,0001 H'g = -1,260; 95 % KI [-1,79; -0,72] Behandlungsdifferenz (prozentual) MD = -27,77; 95 % KI [-39,85; -15,70]; p < 0,0001 H'g = -1,22; 95 % KI [-1,75; -0,69]	mindestens gering
Reduktion des Milzvolumens	Veränderung von Baseline zu last DB ^a	Behandlungsdifferenz (absolut) MD = -0,541; 95 % KI [-0,928; -0,155]; p = 0,0004 H'g = -0,72; 95 % KI [-1,22; -0,22] Behandlungsdifferenz (prozentual) MD = -12,54; 95 % KI [-19,29; -5,797]; p = 0,0002 H'g = -0,95; 95 % KI [-1,47; -0,44]	mindestens gering
Reduktion des Milzfettanteils	Veränderung von Baseline zu last DB ^a	Behandlungsdifferenz (absolut) MD = -0,415; 95 % KI [-1,330; 0,499]; p = 0,2068 Behandlungsdifferenz (prozentual) MD = 14,01; 95 % KI [-122,5; 150,47]; p = 0,3636	kein signifikanter Unterschied
Reduktion der LDL-C-Werte	Veränderung von Baseline zu last DB ^a	Behandlungsdifferenz (absolut) MD = -34,9; 95 % KI [-55,16; -14,72]; p = 0,0001 H'g = -0,84; 95 % KI [-1,35; -0,34] Behandlungsdifferenz (prozentual) MD = -22,12; 95 % KI [-31,33; -12,90]; p < 0,0001 H'g = -1,17; 95 % KI [-1,70; -0,64]	mindestens gering
Anstieg der HDL-C-Werte	Veränderung von Baseline zu last DB ^a	Behandlungsdifferenz (absolut) MD = 6,1; 95 % KI [3,56; 8,63]; p < 0,0001 H'g = 1,17; 95 % KI [0,65; 1,70] Behandlungsdifferenz (prozentual) MD = 19,547; 95 % KI [12,26; 26,83]; p < 0,0001 H'g = 1,31; 95 % KI [0,77; 1,85]	mindestens gering
FACIT-Fatigue (Gesamtscore)	Veränderung von Baseline zu last DB ^a	Behandlungsdifferenz MD = -0,2; p = 0,8731	kein signifikanter Unterschied ^e

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunktes	Auswertung	Effektmaß; [95% KI]; p-Wert ^b	Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität			
CLDQ (Gesamtscore)	Veränderung von Baseline zu last DB ^a	Behandlungsdifferenz MD = -0,2; p = 0,8734	<i>kein signifikanter Unterschied^e</i>
PedsQL TM (Gesamtscore)	Veränderung von Baseline zu last DB ^a	Behandlungsdifferenz MD = -1,75; p = 0,6908	
Sicherheit			
Gesamtrate	Patienten mit UE während der Studie	OR = 0,44; 95 % KI [0,079; 2,467]; p = 0,3527 ^c RR = 0,92; 95 % KI [0,784; 1,085]; p = 0,3309 ^d	<i>keine signifikanten Unterschiede</i>
SUE	Patienten mit SUE während der Studie	OR = 1,71; 95 % KI [0,147; 19,79]; p = 0,6693 ^c RR = 1,67; 95 % KI [0,159; 17,49]; p = 0,6702 ^d	
Ausschluss von der Behandlung	Patienten während der Studie	Peto-OR = 6,25; 95 % KI [0,122; 320,42]; p = 0,3613 ^f RR = 2,51; 95 % KI [0,106; 59,54]; p = 0,5681 ^f	
Todesfälle	Todesfälle während der Studie	<i>Es trat kein Todesfall während der doppelblinden Studienphase auf.</i>	
KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschte Ereignisse; ALT: Alanin-Aminotransferase, MD: Mittelwertsdifferenz; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; H'g: Hedges' g Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Somit erfolgt lediglich eine Bewertung des Ausmaßes (gering, beträchtlich, erheblich, nicht quantifizierbar) des Zusatznutzens. ^a Baseline wurde als letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion definiert. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet. Als letzte Messung wurde Last DB (<i>last double blind</i>) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase (DB) beinhaltet (nach 20 Wochen). Wenn der Wert Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte durchgeführte Messung herangezogen. ^b Sofern es nicht anders angegeben ist, wurden die p-Werte für die Behandlungsdifferenzen mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. ^c Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem logistischen Modell bestimmt (für n > 0). ^d Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem log-binomalen Modell bestimmt (für n > 0). ^e Es liegen keine krankheitsspezifischen Erhebungsbögen zur Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel vor. Daher wurden validierte Fragebögen zur Lebensqualität von Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLDQ und PedsQL TM) sowie der FACIT-Fatigue-Fragebogen zur Einschätzung des Symptoms Fatigue in chronischen Erkrankungen herangezogen. Die Ergebnisse dieser Fragebögen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies könnte sowohl in den Fragebögen an sich begründet liegen, die die Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel möglicherweise nicht exakt abbilden, als auch darin, dass die Fragebögen jeweils nur für eine Teilmenge der Patientenpopulation validiert ist. Darüber hinaus schließt die Studie zwar generell Patienten mit Leberschäden ein, gleichzeitig wurden aber Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion (Child-Pugh Klasse C) und Patienten mit vorhergegangener Stammzell- oder Lebertransplantation aus. Die Patienten der Studie haben somit eine chronische Lebererkrankung, die sich aber noch nicht auf die Lebensqualität auswirkt. ^f Berechnung der Odds Ratio mittels Peto-Methode für n < 0. Berechnung der Risk Ratio mittels Einsetzen von 0,5 statt 0,0 für n < 0. Die p-Werte wurden mittels Gauß-Test bestimmt.			

Interpretation der Ergebnisse zu Morbidität

Unter Behandlung von Sebelipase alfa wurde eine signifikante Reduktion der ALT-Werte erreicht, was als relevanter, großer Effekt gewertet wird. Anhand dieser Normalisierung der ALT-Werte, insbesondere unter der Bezugnahme der Responder-Raten mit deren entsprechenden Effektschätzern und 95 % KI, wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen der Therapie mit Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo abgeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezüglich der Reduktion des Leber- und Milzvolumens lagen ausschließlich stetige Effektmaße vor, weshalb zur Bewertung der Relevanz der signifikanten Behandlungsdifferenzen die entsprechenden Hedges' g mit zugehörigen 95 % KI herangezogen wurden. Die Reduktion sowohl des Leber- als auch des Milzvolumens wurde als mindestens kleiner, aber relevanter Effekt betrachtet. Daher wird für diese Endpunkte mindestens ein geringer Zusatznutzen für die Therapie mit Sebelipase alfa abgeleitet.

Bei der Reduktion des Leberfettanteils unter Behandlung mit Sebelipase alfa wird ebenfalls anhand der signifikanten Behandlungsdifferenzen und der entsprechenden Hedges' g ein mindestens kleiner, relevanter Effekt und somit ein geringer Zusatznutzen für Sebelipase alfa abgeleitet. Die Reduktion des Milzfettanteils zeigte hingegen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der Reduktion der LDL-C-Werte und des Anstiegs der HDL-C-Werte lagen ebenfalls nur stetige Effektmaße vor. Unter Beachtung der signifikanten Behandlungsdifferenzen und der entsprechenden Hedges' g einschließlich der 95 % KI wurden die beobachteten Effekte als mindestens klein bewertet. Somit liegt ein mindestens geringer Zusatznutzen für die Therapie mit Sebelipase alfa bei der Behandlung der Dyslipidämie von Patienten mit LAL-Mangel vor.

Die Fatigue-Symptomatik der Patienten wurde anhand des FACIT-Fatigue-Erhebungsbogens ermittelt. Mittels dieses Fragebogens kann generell lediglich eine Tendenz des Effekts von Sebelipase alfa abgeleitet werden, da dieser nicht für die Erkrankung LAL-Mangel validiert ist. Entsprechend wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt und der Zusatznutzen von Sebelipase alfa hinsichtlich des Endpunkts Fatigue kann nicht quantifiziert werden.

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Sebelipase alfa somit zu einer deutlichen Verbesserung der Krankheitssymptomatik und bewirkt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome.

Interpretation der Ergebnisse zu Lebensqualität

Zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Fragebögen CLDQ und PedsQLTM herangezogen. Es handelt sich dabei um Fragebögen für Patienten mit chronischer Erkrankung, welche nicht speziell für Patienten mit LAL-Mangel validiert wurden. Ein krankheitsspezifisches Messinstrument für die Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel steht aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derzeit nicht zur Verfügung.

Es wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den beiden Fragebögen ermittelt. Die Aussagekraft der Erhebungsbögen ist aufgrund der fehlenden Validierung eingeschränkt. Die Studie schließt zwar generell Patienten mit Leberschäden ein, gleichzeitig wurden aber Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion (Child-Pugh Klasse C) und Patienten mit vorhergegangener Stammzell- oder Lebertransplantation ausgeschlossen. Die Patienten der Studie weisen somit eine chronische Lebererkrankung auf, die sich noch nicht auf die Lebensqualität auswirkt. Daher kann der Zusatznutzen von Sebelipase alfa hinsichtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel nicht quantifiziert werden.

Interpretation der Ergebnisse zu Sicherheit

In der Gesamtrate der UEs traten bei der Sebelipase alfa-Gruppe weniger UEs auf als in der Placebo-Gruppe. In der Sebelipase alfa-Gruppe wurden bei zwei Patienten SUEs berichtet, von denen nur ein Patient ein Therapie-assoziiertes SUE aufwies, wohingegen in der Placebo-Gruppe gar keine SUEs auftraten. Es traten keine Todesfälle während der Studie auf. Zusammenfassend lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich UEs vor.

In der Sebelipase alfa-Gruppe traten weniger Patienten mit IAR auf als in der Placebo-Gruppe. Allerdings wies einer der beiden Patienten in der Sebelipase alfa-Behandlungsgruppe neun verschiedene IARs auf. Insgesamt war das Auftreten von IAR aber gering. In der Sebelipase alfa-Gruppe gab es außerdem fünf Patienten mit positivem Antikörper-Testergebnis. Diese waren aber in ihrer Wirkung alle nicht neutralisierend und somit lag kein Ereignis vor, dass zur Beeinträchtigung der Behandlung mit Sebelipase alfa führen könnte.

Zusammenfassend konnte also weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für die Therapie mit Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte abgeleitet werden.

Abschließende Bewertung

Bei Sebelipase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und der medizinische Zusatznutzen gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudien aufgezeigt werden.

Sebelipase alfa ist als Enzyersatztherapie die erste und einzige Möglichkeit der Behandlung von LAL-Mangel bei Patienten jeden Alters und setzt direkt an der Ursache der Symptomatik an, indem es das fehlende Enzym LAL ersetzt.

Die Ergebnisse der Endpunkte Morbidität und Sicherheit deuten auf eine bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Säuglinge mit LAL-Mangel hin, jedoch lässt die limitierte Datenlage eine Quantifizierung dieser Endpunkte nicht zu. Die UEs werden in Anbetracht des Schweregrads der Erkrankung und der sehr frühen Mortalität der Säuglinge als von untergeordneter Rolle für die schwerkranken Patienten sowie als kontrollierbar eingestuft. Ein größerer Schaden durch die Behandlung mit Sebelipase alfa wird ausgeschlossen. Anhand der dramatischen Verlängerung der Überlebensrate und Überlebensdauer der Säuglinge wird insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen für Sebelipase alfa zur Behandlung des LAL-Mangels im Säuglingsalter abgeleitet.

In der Gesamtschau der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird für Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

deutliche Verbesserung der Erkrankung basierend auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (insbesondere Normalisierung der ALT-Werte und Verringerung des Lebervolumens).

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

LAL-Mangel kommt in allen Altersgruppen vor. Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, das sich entlang eines klinischen Kontinuums präsentiert, und bei dem Symptome und Progressionsrate stark variieren. Der LAL-Mangel in Säuglingen, der durch einen kompletten Aktivitätsverlust der LAL gekennzeichnet ist, stellt einen medizinischen Notfall dar und wird durch eine aggressive, rapid-progressive Verlaufsform charakterisiert. Diese Patienten fallen mit massiven Gedeihstörungen und Organversagen in den ersten Lebensmonaten auf und versterben regelhaft bereits vor Vollendung des 12. Lebensmonats. Bei Patienten mit der Erkrankungsform im Kindes- und Erwachsenenalter (bezogen auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose) ist der Krankheitsverlauf sehr variabel und im Vergleich zu den Säuglingen weniger aggressiv. Ursache hierfür ist eine geringfügig erhaltene Enzymaktivität der LAL. Dennoch sind schwere Leber- und Gefäßerkrankungen die Folge, die zu einer stark erhöhten Morbidität beitragen. Die Patienten werden in der Regel als Kinder und Jugendliche diagnostiziert und weisen durch die Folgen der schweren Lebererkrankung und der sehr früh einsetzenden Entwicklung von Atherosklerose eine geringere Lebenserwartung auf.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das Enzym LAL ist lebensnotwendig. Ein vollständiger LAL-Mangel, der sich schon im Säuglingsalter manifestiert und bei dem die Patienten keine Enzymrestaktivität aufweisen, stellt daher einen medizinischen Notfall dar. Säuglinge, die ohne das LAL-Enzym geboren werden, gedeihen nicht und versterben in den ersten Lebensmonaten. Das Krankheitsbild des LAL-Mangels, der sich im Kindes-, Jugend- oder Erwachsenenalter manifestiert, variiert stärker als der rapid-progressive LAL-Mangel bei Säuglingen. Im Mittel sind die Kinder fünf Jahre alt, wenn die ersten Symptome beschrieben werden. Die Symptomatik manifestiert sich hauptsächlich in der Leber und Milz. In der Leber führt die Ansammlung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Cholesterinestern und Triglyzeriden zu Leberverfettung, Hepatomegalie, Fibrose, Zirrhose, portaler Hypertension und letztlich Leberversagen, teilweise schon im Kindes- oder Jugendalter. Neben diesen leberbezogenen Komplikationen entwickeln diese Patienten auch kardiovaskuläre Risiken aufgrund der mit dem LAL-Mangel einhergehenden chronischen Dyslipidämie und die damit verbundenen atherosklerotischen Ablagerungen in den Blutgefäßen.

Es gibt keine wirksamen Therapien für Patienten mit LAL-Mangel, die an der *Ursache* der Symptome ansetzen. Die therapeutischen Möglichkeiten des LAL-Mangels beschränken sich auf eine *Linderung* der Symptome und schließen lipidsenkende Therapien, Vitamin E, hämatopoetische Stammzelltransplantation und Lebertransplantation ein. Diese Therapien setzen jedoch nicht an der zugrundeliegenden Ursache des LAL-Mangels an, sind zum Teil als experimentell zu sehen und haben keinen wesentlichen Einfluss auf den progressiven Krankheitsverlauf im Gesamtorganismus. Daher versterben die Patienten mit LAL-Mangel letztlich ungeachtet der Symptombehandlung an dieser Krankheit. Mit Sebelipase alfa steht erstmals eine Therapieform zur Verfügung, die an der Ursache der Symptome ansetzt, da das fehlende Enzym direkt ersetzt wird. Der therapeutische Bedarf ergibt sich für die gesamte Population der betroffenen Patienten, d.h. für Patienten mit LAL-Mangel aller Altersstufen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	LAL-Mangel in jedem Alter	Patienten im Säuglingsalter: 4 – 5 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter: 27 – 838
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	LAL-Mangel in jedem Alter	Patienten im Säuglingsalter	erheblich	4 – 5
		Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter	beträchtlich	27 – 838
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	LAL-Mangel in jedem Alter	Patienten im Säuglingsalter: 540.100,08 €	Patienten im Säuglingsalter: 2.160.400 € – 2.700.500 €
		Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter: 810.150,12 €	Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter: 21.874.053 € – 678.905.801 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
24.034.453 € – 681.606.301 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	LAL-Mangel in jedem Alter	Patienten im Säuglingsalter	540.100,08 €	2.160.400 € – 2.700.500 €
		Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter	810.150,12 €	21.874.053 € – 678.905.801 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
24.034.453 € – 681.606.301 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Nicht zutreffend, es liegen keine Vergleichstherapien vor.					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Sebelipase alfa (Kanuma[®]) unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Kanuma sollte von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselstörungen oder chronischen Lebererkrankungen überwacht werden. Kanuma sollte von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal, das medizinische Notfälle bewältigen kann, verabreicht werden.

Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff, wenn Reexpositionen-Versuche keinen Erfolg haben, oder gegen Ei oder einen der genannten sonstigen Bestandteile (Natriumcitrat, Zitronensäure-Monohydrat, Albumin vom Menschen, Wasser für Injektionszwecke).

Warnhinweise und Überwachungsmaßnahmen

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Anaphylaktische und schwere allergische Reaktionen sind bei einem intravenös applizierten Protein nicht auszuschließen, sodass entsprechende Möglichkeiten zur medizinischen Unterstützung jederzeit verfügbar sein müssen. In klinischen Studien wurden in 16 von 84 (19 %) mit Kanuma behandelten Patienten (bzw. 5 von 9 (56 %) Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter, 11 von 75 (15 %) Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter) Symptome berichtet, die auf allergische Überempfindlichkeitsreaktionen zurückzuführen sind und meistens in den ersten 4 Stunden nach Beendigung der Infusion auftraten. Wenn schwere Reaktionen auftreten, sollte die Sebelipase-Alfa-Infusion sofort beendet und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Nach einer schweren Reaktion ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer erneuten Anwendung von Kanuma abzuwägen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach der ersten Infusion von Kanuma, einschließlich der ersten Infusion nach einer Dosissteigerung, sollten die Patienten eine Stunde lang beobachtet werden, um sie auf Anzeichen oder Symptome von Anaphylaxie oder einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion zu überwachen.

Die Maßnahmen bei Überempfindlichkeitsreaktionen können die zeitweilige Unterbrechung der Infusion, die Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und/oder die Behandlung mit Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden umfassen. Bei Patienten, die während der Infusion allergische Reaktionen hatten, ist bei der erneuten Anwendung Vorsicht geboten. Im Falle einer Unterbrechung kann die Infusion mit einer geringeren Geschwindigkeit fortgesetzt und die Infusionsgeschwindigkeit je nach Verträglichkeit erhöht werden. In Fällen, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war, kann eine Vorbehandlung mit Antipyretika und/oder Antihistaminika zukünftige Reaktionen möglicherweise verhindern.

In Fällen von schweren Infusionsreaktionen sowie bei mangelnder Wirksamkeit oder Wirkungsverlust sollten die Patienten auf das Vorhandensein von Antikörpern getestet werden.

Dieses Arzneimittel kann Spuren von Eiproteinen enthalten. Patienten mit bekannten Allergien gegen Hühnereiweiß waren von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Kanuma bei Schwangeren oder stillenden Frauen und zur Fertilität vor.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Lebensmitteln

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da es sich bei Kanuma um ein rekombinantes humanes Protein handelt, sind durch Cytochrom P450-vermittelte oder andere Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich.

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

Diagnostik

Es liegen keine gesonderten Anforderungen zur Diagnostik vor.

Überdosierung

In klinischen Studien wurde Kanuma in Dosen von bis zu 5 mg/kg einmal wöchentlich untersucht und es wurden keine besonderen Anzeichen oder Symptome nach den höheren Dosen festgestellt.

Pharmazeutische Angaben

Anwendung, Haltbarkeit, Aufbewahrung

Es ist wichtig, die Behandlung so früh wie möglich nach Diagnose von LAL-Mangel einzuleiten.

Die empfohlene Anfangsdosis bei Säuglingen (< 6 Monate) mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel beträgt 1 mg/kg, verabreicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion. Eine Dosissteigerung auf einmal wöchentlich 3 mg/kg sollte je nach klinischem Ansprechen in Betracht gezogen werden.

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Erwachsenen, die vor dem Alter von 6 Monaten keinen rasch fortschreitenden LAL-Mangel haben, beträgt 1 mg/kg, verabreicht einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion.

Kanuma ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Das gesamte Infusionsvolumen sollte über etwa 2 Stunden verabreicht werden. Eine 1-stündige Infusion kann in Betracht gezogen werden, nachdem die entsprechende Verträglichkeit beim Patienten bestätigt wurde. Die Infusionszeit kann im Falle einer Dosissteigerung verlängert werden.

Kanuma wird intravenös über einen 0,2 µm Filter appliziert. Das errechnete Infusionsvolumen wird über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht oder innerhalb einer Stunde bei bereits erfolgreich getesteter Toleranz.

Ungeöffnete Durchstechflaschen sind 2 Jahre haltbar. Nach der Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C bzw. bis zu 12 Stunden bei unter 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor dem Gebrauch verantwortlich; diese sollten in der Regel 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C bzw. bis zu 12 Stunden bei unter 25 °C nicht überschreiten, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Kanuma sollte im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert, nicht eingefroren und vor Licht geschützt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Kanuma. Kanuma sollte unter aseptischen Bedingungen zubereitet und in einer 0,9 %igen Natriumchlorid-Lösung verdünnt werden. Die verdünnte Lösung sollte dem Patienten mit einem Infusionsset mit niedriger Proteinbindung und integriertem 0,2 µm Filter (Membran mit geringer Proteinbindung) appliziert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jede Durchstechflasche Kanuma ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Kanuma muss unter aseptischen Bedingungen mit einer isotonischen Natriumchloridlösung für Infusionszwecke verdünnt werden.

Herstellung der Kanuma-Infusion

Kanuma sollte wie folgt vorbereitet und verwendet werden. Der Vorgang sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen für die Infusion sollte nach Gewicht des Patienten und verordneter Dosis bestimmt werden.

- a. Es wird empfohlen, Kanuma-Durchstechflaschen vor der Rekonstitution stehen zu lassen, bis sie eine Temperatur zwischen 15 und 25 °C erreichen, um die Möglichkeit der Bildung von Sebelipase-Alfa-Proteinpartikeln in der Lösung zu verringern. Die Durchstechflaschen sollten vor der Verdünnung zur Infusion nicht länger als 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Die Durchstechflaschen sollten nicht eingefroren, erwärmt oder in der Mikrowelle erhitzt werden und sollten vor Licht geschützt werden.
- b. Die Durchstechflaschen sollten nicht geschüttelt werden. Vor der Verdünnung sollte die Lösung in den Durchstechflaschen einer Sichtprüfung unterzogen werden; die Lösung sollte klar bis leicht opalisierend und farblos bis leicht gefärbt (gelb) sein. Aufgrund der proteinartigen Beschaffenheit des Arzneimittels kann die Lösung in der Durchstechflasche eine leichte Ausflockung (z. B. dünne durchscheinende Fasern) enthalten; dies ist für den Gebrauch zulässig.
- c. Kanuma ist nicht zu verwenden, wenn die Lösung trüb ist oder wenn sie Fremdpartikel enthält.
- d. Bis zu 10 ml Lösung sollten langsam aus jeder Durchstechflasche aufgezogen und mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke verdünnt werden. Siehe Tabelle 1-18 für die empfohlenen Gesamtinfusionsvolumina nach Gewichtsbereich. Die Lösung sollte vorsichtig gemischt und nicht geschüttelt werden.

Tabelle 1-18: Empfohlenes Infusionsvolumen (1 mg/kg Dosis)^a

Gewichtsbereich (kg)	Gesamtinfusionsvolumen (ml)
1-10	10
11-24	25
25-49	50
50-99	100
100-120	250

^a Das Infusionsvolumen sollte sich auf die verschriebene Dosis beziehen und zu einer Endkonzentration von 0,1-1,5 mg/ml vorbereitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.