Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sebelipase alfa (Kanuma®)

Synageva BioPharma Limited

Modul 3 A

Lysosomale Saure Lipase-Mangel

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 25.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Abbildungsverzeichnis ... 3
Abkürzungsverzeichnis ... 4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 56
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 58
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ... 58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 69
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 69
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 69

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Symptome des LAL-Mangels bei Manifestation im Säuglingsalter sowie im Kindes- und Erwachsenenalter. ... 15
Tabelle 3-2: Übersicht der epidemiologischen Studien zum LAL-Mangel im Säuglingsalter ... 24
Tabelle 3-3: Übersicht der epidemiologischen Studien zum LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ... 26
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 29
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ... 31
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 38
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 40
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 41
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 44
Tabelle 3-10: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr ... 45
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 47
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit ... 48
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) ... 49
Tabelle 3-14: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr ... 50
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) ... 51
Tabelle 3-16: Empfohlenes Infusionsvolumen (1 mg/kg dose) [a] ... 62
Tabelle 3-17: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung [2] ... 67

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: LIPA Gen-Mutationen in Patienten mit LAL-Mangel 13
Abbildung 3-2: Schematische Übersicht der zellulären Cholesterin-Homöostase in (A) gesunden Individuen und (B) in Patienten mit LAL-Mangel 14
Abbildung 3-3: Massive Hepatosplenomegalie in einem Säugling mit LAL-Mangel..... 16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACAT	Acetyl-CoA-Acetyltransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CE	Cholesterinester
CESD	Cholesterinester-Speicherkrankheit (Cholesteryl Ester Storage Disease)
DBS	Dried Blood Spot
DDD	Defined Daily Dose
EET	Enzymersatztherapie
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
ERT	Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy)
EU	Europäische Union
FA	Fettsäuren (Fatty Acid)
FC	freies Cholesterin (Free Cholesterol)
FFA	freie Fettsäuren (Free Fatty Acid)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	High-Density-Lipoprotein
HMG-CoA r	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
IU	International Unit
LAL	Lysosomale saure Lipase (Lysosomal Acid Lipase)
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LDLR	Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (Non-Alcoholic Steatohepatitis)
RMP	Risikomanagement-Plan

SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Produktinformation (Summary of Product Characteristics)
SREBP	Sterol Regulatory Element-Binding Protein
TG	Triglyzeride
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
WFA	altersabhängiges Gewicht (Weight-For-Age)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Sebelipase alfa mit dem Handelsnamen Kanuma® zur Behandlung von Patienten mit Lysosomale Saure Lipase (LAL, *lysosomal acid lipase*)-Mangel, einer sehr seltenen, autosomal rezessiv vererbten lysosomalen Speicherkrankheit. Das Anwendungsgebiet lautet in der Produktinformation wie folgt: „Kanuma wird angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel)“ [1].

Am 17. Dezember 2010 wurde Sebelipase alfa (Kanuma®) durch die Europäische Kommission eine *orphan designation* zugesprochen, d.h. der Status eines sog. Orphan Drug in der Behandlung des LAL-Mangels (EU/3/10/827) [2, 3]. Unter dem Begriff „Orphan Drug“ versteht der Gesetzgeber Arzneimittel für seltene Leiden, d.h. Medikamente, die zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines schweren Leidens bestimmt sind, das bei nicht mehr als fünf von zehntausend Personen auftritt und die der gesonderten Förderung des Gesetzgebers unterliegen. Darüber hinaus bedarf es zur Anerkennung als Orphan Drug gemäß Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 der Voraussetzung, dass bisher noch keine zufriedenstellende Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen worden ist oder dass das betreffende Arzneimittel von erheblichem Nutzen für den betroffenen Personenkreis ist [4]. 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 [5]. 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 [5].

Da es sich bei Sebelipase alfa um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Bei Sebelipase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung nehmen Orphan Drugs eine Sonderrolle (gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) ein, da für diese Arzneimittel der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt und Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden müssen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Sebelipase alfa wurde der Produktinformation entnommen [1]. Ausführungen zum Orphan Drug-Status von Sebelipase alfa stammen aus EMA-Berichten zur *orphan designation* [2, 3]. Allgemeine Ausführungen zu Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden liegen in der entsprechenden EG-Richtlinie [4] und dem SGB V vor. Informationen zum „*accelerated assessment"* für Sebelipase alfa wurde der EMA-Korrespondenz entnommen [5].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (2015): Kanuma: EPAR - Produktinformation Stand: 01.09.2015. [Zugriff: 17.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf.
2. EMA (2015): EMA/CHMP/359213/2015 - Summary of opinion (initial authorisation) - Kanuma (Sebelipase alfa). [Zugriff: 07.08.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004004/WC500188768.pdf.
3. EMA (2015): EMA/COMP/662892/2010 - Public summary of opinion on orphan designation: Recombinant human lysosomal acid lipase for the treatment of lysosomal acid lipase deficiency (Rev. 2). Stand: 10.03.2015 [Zugriff: 22.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/01/WC500101020.pdf.
4. Europäisches Parlament (2000): Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [Zugriff: 14.08.2015]. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_de.pdf.
5. EMA (2014): Recombinant human lysosomal acid lipase (Sebelipase alfa), Synageva BioPharma Ltd - Request for Accelerated Assessment Outcome of 20 November 2014 CHMP meeting. London.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Allgemeine Einführung und Definition

Lysosomale Saure Lipase (LAL)-Mangel ist eine sehr seltene, lebensbedrohliche und progressive Erkrankung, die mit einer stark erhöhten Morbidität und einer vorzeitigen Mortalität verbunden ist. Ursache ist ein genetisch bedingter Defekt im Enzym lysosomale saure Lipase (LAL, *lyosomal acid lipase*), der eine sehr geringe oder vollständig fehlende Enzymaktivität zur Folge hat. Es handelt sich bei der Erkrankung um eine lysosomale Speicherkrankheit, die durch die fehlende bzw. geringe Enzymaktivität zu einer progressiven Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in lebenswichtigen Organen, insbesondere in Leber und Milz sowie in Blutgefäßen, Knochenmark und anderen Geweben führt. Der Enzymaktivität führt letztlich zu Leberzirrhose mit portaler Hypertension, Leberversagen, einer beschleunigten Entwicklung von Atherosklerose und anderen verheerenden systemischen Komplikationen. Es wird geschätzt, dass sich Symptome bei 87 % der LAL-Mangel-Patienten in mehr als einem Organ manifestieren [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 unter Umständen 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. In einer retrospektiven Studie lag das mediane Sterbealter bei nur 3,71 Monaten (n=35) [2]. 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 je nach Ausmaß des Enzymmangels und durch die Folgen der schweren Lebererkrankung und der sehr früh einsetzenden Entwicklung von Atherosklerose eine geringere Lebenserwartung auf [3].

Es gibt keine wirksamen Therapien für Patienten mit LAL-Mangel. Die therapeutischen Möglichkeiten des LAL-Mangels beschränken sich auf eine Linderung der Symptome und bestehen vorwiegend im Versuch einer Cholesterinsenkung im Plasma, um so den Krankheitsfortschritt besonders mit Blick auf die Gefäßerkrankungen zu verzögern. Im Falle eines drohenden Leberversagens werden auch Lebertransplantationen durchgeführt. Da der genetische Defekt bestehen bleibt, ist aber ein erneutes Organversagen zu einem späteren Zeitpunkt möglich. Bei Säuglingen wurde in einigen Fällen eine hämatopoetische Stammzelltransplantation durchgeführt, jedoch hat diese Therapieform bestenfalls einen experimentellen Charakter [4-7]. Ungeachtet dieser Maßnahmen versterben Patienten mit LAL-Mangel letztlich an dieser Krankheit [1].

Aufgrund fehlender Therapiemöglichkeiten und der hohen Mortalitätsrate des LAL-Mangels hat die EMA am 20. November 2014 bestätigt, dass Sebelipase alfa einem beschleunigten Zulassungsverfahren unterliegen wird (*accelerated assessment*). Sebelipase alfa ist nach Ansicht der EMA geeignet, die Behandlung dieser Patienten und insbesondere der Patienten mit der rapid-progressiven Erkrankungsform im Säuglingsalter dramatisch zu ändern [8, 9].

Genetik

Die lysosomale saure Lipase wird durch das *LIPA*-Gen auf Chromosom 10 (10q23.31) kodiert und besteht aus zehn Exons. LAL-Mangel ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung und betroffene Patienten weisen somit entweder homozygote (zwei identisch mutierte Allele) oder compound-heterozygote (zwei unterschiedlich mutierte Allele des gleichen Gens) Mutationen auf. Die Variabilität in der Ausprägung der Erkrankung wird auf die Art der Mutation zurückgeführt, die bestimmt, ob entweder gar kein aktives Enzym gebildet wird, oder ob eine variable minimale Restfunktion erhalten ist. Bislang wurden über 40 Mutationen im *LIPA*-Gen identifiziert, wobei insbesondere solche Mutationen mit dem rapid-progressiven LAL-Mangel im Säuglingsalter assoziiert werden, die zu einem Stoppcodon und somit zum Abbruch der Translation bzw. der Proteinsynthese führen [1].

Weniger schwerwiegende Mutationen werden mit der Manifestation des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter in Verbindung gebracht [1, 10]. Am häufigsten wurde eine Mutation an der Spleißregion von Exon 8 (c.849G>A oder E8SJM-1) berichtet. Sie trat bei 32 % aller Patienten in homozygoter Form und bei 58 % in compound-heterozygoter Form auf [1]. Bei dieser Mutation handelt es sich um einen G-nach-A-Austausch am Exon 8-Intron 8-Übergang, wodurch eine neue alternative Akzeptor-Spleißstelle eingefügt wird, was wiederum zu einer Deletion von Exon 8 der *LIPA*-mRNA führt. Durch diese Deletion fehlen 24 Aminosäuren (Positionen 254 - 277) in dem Proteinprodukt, was zu einem vollständigen Verlust der LAL-Aktivität führt. Es wurde jedoch gezeigt, dass für diese Mutation neben der fehlgespleißten mRNA gleichzeitig auch in geringer Menge korrekt gespleißte mRNA gebildet wird. Somit besitzen Träger dieser Mutation eine sehr geringe restliche Enzymaktivität in einer Höhe von etwa 5 %. Diese Restaktivität erklärt, warum diese Mutation noch nie bei Säuglingen mit der rapid-progressiven Form identifiziert wurde, denn diese weisen eine deutlich schwerere Krankheitsausprägung auf [3, 11]. Eine Übersicht aller

bislang identifizierter Mutationen in beiden Ausprägungen des LAL-Mangels ist in Abbildung 3-1 dargestellt [1].

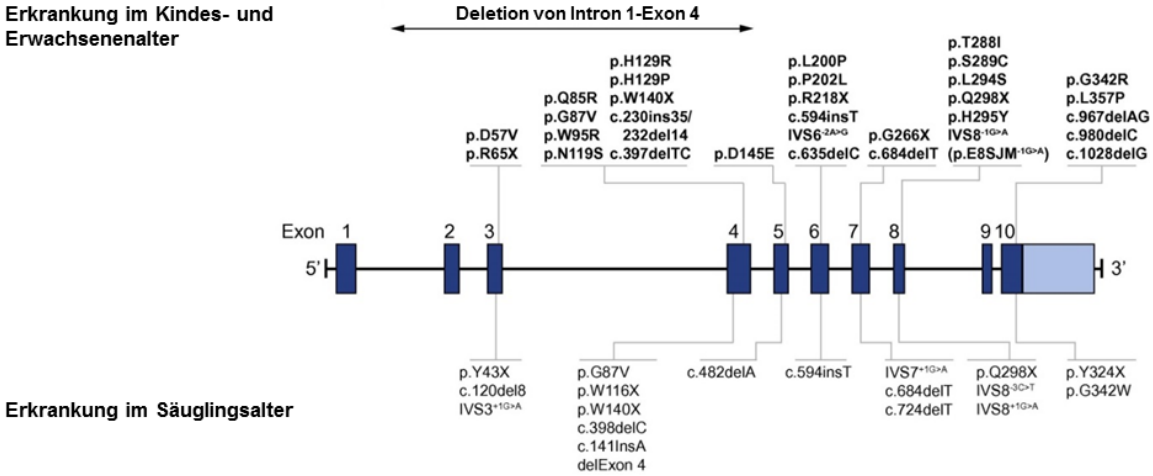

Abbildung 3-1: LIPA Gen-Mutationen in Patienten mit LAL-Mangel

Quelle: Nach Bernstein et al. [1].

Pathogenese

LAL ist eine Serin-Hydrolase, die in verschiedenen Geweben exprimiert wird und für die Hydrolyse von Cholesterinestern und Triglyzeriden verantwortlich ist. Unter normalen Bedingungen werden Cholesterinester und Triglyzeride über Lipoproteine (z.B. *Low-Densitiy-Lipoprotein* (LDL)) transportiert und über Lipoprotein-Rezeptoren von Zellen aufgenommen. Sie gelangen anschließend in die Lysosomen und werden dort aufgespalten. Im sauren Milieu der Lysosomen hydrolysiert die LAL Cholesterinester und Triglyzeride zu Cholesterin, freien Fettsäuren und Glyzerin. Die freien Fettsäuren und Cholesterin interagieren mit Transkriptionsfaktoren (*Sterol Regulatory Element-Binding Protein* (SREBPs)), die direkt die Expression von Genen modulieren, die für die Aufnahme und Synthese von Cholesterin und für die Fettsäuresynthese verantwortlich sind. So vermindert freies Cholesterin die LDL-Rezeptor-Genexpression, wodurch die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und dadurch auch die Cholesterin-Aufnahme reduziert werden. Freies Cholesterin führt weiterhin zu einer Hemmung der Cholesterinsynthese durch Inhibition der HMG-CoA-Reduktase. Die Anreicherung freier Fettsäuren vermittelt eine Hemmung der Produktion von Phospholipiden und Triglyzeriden (siehe auch Abbildung 3-2 A) [3, 12].

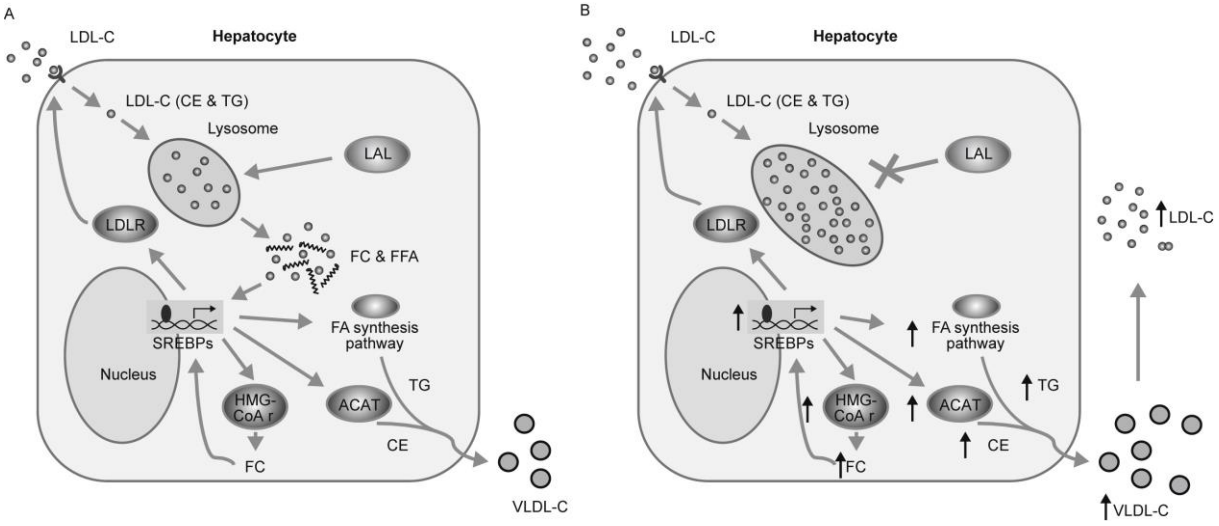

Abbildung 3-2: Schematische Übersicht der zellulären Cholesterin-Homöostase in (A) gesunden Individuen und (B) in Patienten mit LAL-Mangel

Quelle: Nach Reiner et al.[3]

ACAT: Acetyl-CoA-Acetyltransferase; CE: Cholesterinester; FA: Fettsäuren; FC: freies Cholesterin; FFA: freie Fettsäuren; HMG-CoA r: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LAL: Lysosomale Saure Lipase (*lysosomal acid lipase*); LAL-D: Lysosomale Saure Lipase-Mangel (*Deficiency*); LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDLR: Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor; SREBPs: Sterol regulatory element-binding protein-1; TG: Triglyzeride; VLDL-C: Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.

Bei einer verminderten oder fehlenden LAL-Aktivität unterbleiben diese Regulationsschritte weitestgehend, da Cholesterinester und Triglyzeride nicht abgebaut werden und sich in den Lysosomen anreichern. Das fehlende Cholesterin führt zu einer SREBP-vermittelten permanenten Aktivierung der endogenen Cholesterinsynthese und zu einer Hochregulierung des LDL-Rezeptors. Dieses hat eine erhöhte Endozytose über LDL-Rezeptoren zur Folge und führt zu einer erhöhten Produktion von *Very-Low-Density-Lipoprotein* (VLDL) (siehe oben, Abbildung 3-2 B). Durch die massiv erhöhte Produktion von Cholesterin und Cholesterinestern kommt es zu einer Überladung insbesondere in den Hepatozyten, aber auch in Zellen anderer Organe wie z.B. der Milz. In Folge führt die Einlagerung der Lipide zu einer krankhaften Vergrößerung von Körperorganen wie Leber und Milz und anschließender Fibrose insbesondere der Leber. Die betroffenen Organe werden in ihrer Funktion eingeschränkt und versagen schließlich [3, 13].

Symptomatik und natürlicher Krankheitsverlauf

Die Symptome der Patienten mit LAL-Mangel manifestieren sich als irreparable Schäden und Komplikationen in vielen lebenswichtigen Organen wie insbesondere in der Leber, dem Magen-Darm-Trakt, der Milz und dem Herzen. Es wird geschätzt, dass bei etwa 87 % der Patienten mit LAL-Mangel mehr als ein Organ betroffen ist [1]. Die Symptomatik beider unterschiedlich aggressiver Verlaufsformen der Erkrankung wird in Tabelle 3-1 dargestellt [14].

Tabelle 3-1: Symptome des LAL-Mangels bei Manifestation im Säuglingsalter sowie im Kindes- und Erwachsenenalter.

Manifestation	**LAL-Mangel im Säuglingsalter**	**LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter**
Erkrankungsbeginn/ Diagnose der Erkrankung	1-3 Monate	Kindes- bis Erwachsenalter
Sterbealter (unbehandelt)	< 1 Jahr	k.A. [a]
Hepatomegalie	++++	+++
Hepatische Fibrose/ Zirrhose	++/-	+++/+
Splenomegalie	+++	±
Verkalkungen in Nebenniere	++++	-
Malabsorption	++++	±
Kachexie	++++	-
Hyperlipidämie	-	++ bis +++
Lipidspeicherung: - Cholesterinester - Triglyzeride	 5 bis 160x (Leber) 2-10x (Leber), 8-100x (Milz), 1,5-8x (Nebenniere)	 120-350x (Leber) 1,5 bis 3x (Leber)

k.A.: keine Angaben

[a] Es liegen keine Angaben zu der Lebenserwartung des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalters vor. Die Lebenserwartung ist je nach Ausmaß des Enzymdefekts sehr variabel. Fallberichte werden im Folgenden Abschnitt beschrieben.

Quelle: Übersetzt und adaptiert nach Grabowski et al [14].

Der rapid-progressive LAL-Mangel im Säuglingsalter stellt in der Regel einen medizinischen Notfall dar. Eine normale LAL-Aktivität ist lebensnotwendig und ein kompletter Verlust der Enzymaktivität führt bereits in den ersten Lebenswochen zu einer massiven Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden u.a. in Leber, Milz, Nebenniere, Darm, Knochenmark, Lymphknoten und in Makrophagen [1]. Im Median wird die Erkrankung im Alter von 2,6 Monaten diagnostiziert [2]. Als erste Symptome werden gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen und Diarrhoe sowie durch massive Hepatomegalie ausgelöste abdominale Distensionen und letztlich schwerste Gedeihstörungen berichtet (siehe auch Abbildung 3-3). Die Gedeihstörungen gelten als verlässlicher Prognosefaktor für einen rasch fortschreitenden Krankheitsverlauf [2]. Die progressive Lebererkrankung spiegelt sich im Blutbild insbesondere durch Hypalbuminämie, erhöhte Transaminasen, Hyperbilirubinämie, Koagulopathie und erhöhte Ferritinkonzentrationen im Serum wider. Anämie und Thrombozytopenie zählen ebenfalls zum Krankheitsbild und machen Transfusionen häufig unumgänglich. So erhielten von 35 Säuglingen mit LAL-Mangel 62,9 % (22 Patienten) eine Bluttransfusion [2]. Des Weiteren werden niedrige *High-Density-Lipoprotein*-Cholesterin (HDL-C)-Konzentrationen und erhöhte Werte für Triglyzeride beobachtet [14, 15]. Bei 50 % der Säuglinge mit rapid-progressivem LAL-Mangel lag außerdem eine partielle Verkalkung der Nebennieren vor. Intestinale Malabsorption wird durch eine Infiltrierung von Lipid-

beladenen Makrophagen in die Lamina propria der Dünndarmwand sowie durch die Akkumulation von Lipiden im Dünndarmepithel verursacht und führt zu einer Mangelernährung. Der rasch fortschreitenden Leberverfettung und dem Leberversagen folgt ein Multiorganversagen mit weiteren Symptomen wie Gelbsucht und Kachexie [3, 11]. Säuglinge mit dem rapid-progressiven LAL-Mangel versterben durch den raschen und schweren Krankheitsverlauf in der Regel in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten [3, 14].

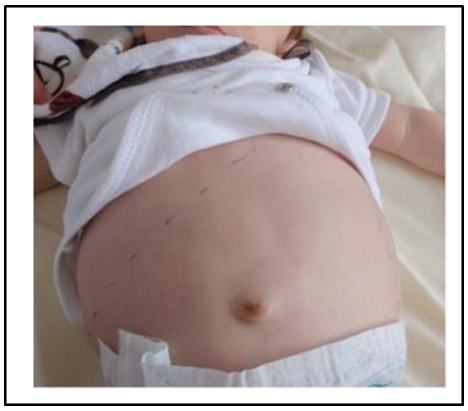

Abbildung 3-3: Massive Hepatosplenomegalie in einem Säugling mit LAL-Mangel
Bei dem Patienten wurden zwei Mutationen im *LIPA*-Gen identifiziert (compound-heterozygot). Quelle: Modifiziert nach Valayannopoulos et al. [16]

Der Krankheitsverlauf des LAL-Mangels, der sich erst im Kindes- und Erwachsenenalter manifestiert, variiert stark und ist nicht vorhersehbar. Die Schwere der Erkrankung korreliert nicht mit der Höhe der restlichen Enzymaktivität in dieser Patientengruppe. Das Erkrankungsalter liegt in der Regel bei etwa 4 bis 20 Jahren, wobei nur in einzelnen Fällen die Diagnose erst im Erwachsenenalter gestellt wurde [1, 3, 17]. Das mediane Alter des Erkrankungsbeginns lag in einem Review publizierter Fälle von 135 Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel bei fünf Jahren und 83 % der Patienten war zu Erkrankungsbeginn 12 Jahre oder jünger [1]. In einer weiteren Studie lag das mediane Erkrankungsalter bei 5,8 Jahren und 81 % der Patienten (n=48) waren jünger als 18 Jahre [17]. Wie auch bei Patienten mit rapid-progressivem LAL-Mangel im Säuglingsalter manifestiert sich die Erkrankung in erster Linie in der Leber. In 77 % (n=48) bzw. 99 % (n=135) der Patienten mit LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter wurde eine Vergrößerung der Leber festgestellt und in 64 % (n=48) bis 74 % (n=135) war gleichzeitig die Milz betroffen [3, 17]. In dem Review publizierter Fälle von 135 Patienten mit LAL-Mangel (Kinder und Erwachsene) war Leberversagen eine häufige Todesursache, die bereits im Alter von sieben Jahren auftrat. In 50 % der Todesfälle, die auf Leberversagen zurückzuführen waren, waren die Patienten unter 21 Jahre alt [1]. Als frühes Indiz für den einsetzenden Leberschaden gelten die Erhöhung der Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST). So wurden erhöhte ALT- bzw. AST-Werte in 92 % bzw. 76 % (n=48) der Patienten mit LAL-Mangel gemessen [17]. Die Leber nimmt eine gelb-orangene Färbung an und in der Biopsie zeigt sich eine diffuse mikrovesikuläre Steatose

durch Fettspeicherung in den Hepatozyten, Kupffer-Zellen und Makrophagen. Bei fortgeschrittener Leberschädigung entwickeln sich eine Leberfibrose und letztlich eine -zirrhose. Die Patienten zeigen außerdem ein Lipidprofil, welches dem der familiären Hypercholesterinämie stark ähnelt (u.a. erhöhte Serum-LDL-Cholesterin-Spiegel bei gleichzeitig niedrigen bis normalen HDL-Cholesterin-Konzentrationen). Hierdurch erklärt sich auch das erhöhte Risiko für Gefäß- und Herz-Kreislauferkrankungen der Patienten [11, 18]. Die erhöhte Produktion von Cholesterin, LDL-C und VLDL-C (siehe Abschnitt zur Pathogenese) ist eine wesentliche Ursache für diese Hypercholesterinämie. Die chronische Hyperlipidämie führt zu einer rasch fortschreitenden Atherosklerose, die einen wichtigen zusätzlichen Risikofaktor für frühe kardiovaskuläre Ereignisse darstellt und maßgeblich zu der Morbidität und Mortalität beiträgt [3, 19-21]. Die Erkrankung führt damit zu schweren und lebensbedrohlichen multisystemischen Komplikationen und einer insgesamt verkürzten Lebenserwartung [19]. Daten zu einer mittleren Lebenserwartung liegen nicht vor [14]. Einzelne Fallberichte lassen eine sehr variable Lebenserwartung in Abhängigkeit der Schwere des Krankheitsverlaufes vermuten. So verstarb in einer Studie ein Patient im Alter von 47 Jahren (Schlaganfall) und ein Patient im Alter von 58 Jahren (Herzinfarkt) [19]. Ein weiterer Patient verstarb im Alter von 17 Jahren an einer H1N1-Infektion, die auftrat, nachdem sowohl eine hämatopoetische Stammzelltransplantation als auch eine Lebertransplantation durchgeführt wurde [17]. In einem Review publizierter Fälle waren 11 von 135 Patienten bereits verstorben. In den meisten Fällen (73 %) war Leberversagen im Alter von 7 bis 56 Jahren die Todesursache, wobei die Hälfte dieser Patienten zum Zeitpunkt des Todes jünger als 21 Jahre alt waren [1].

Diagnose

Die Diagnose des LAL-Mangels basiert in der Regel auf der Messung der LAL-Enzymaktivität oder auf einer Mutationsanalyse des *LIPA*-Gens. Der pathologische Befund von Biopsien bzw. radiologischen Untersuchungen reichen zur Diagnosestellung nicht aus, können den Verdacht auf einen LAL-Mangel aber unterstützen [1, 22, 23].

Eine schnelle und zuverlässige Diagnose des LAL-Mangels ist von entscheidender Bedeutung, um unnötigen klinischen Interventionen und weiteren invasiven diagnostischen Maßnahmen vorzubeugen. Bei dem am häufigsten angewandten Test zur Diagnose des LAL-Mangels handelt es sich um einen sogenannten Trockenbluttest (Fachbegriff: *dried blood spot test*, DBS). Der DBS-Test erfordert lediglich etwa 50 µl Vollblut, das auf einem standardisierten Karton aufgebracht wird. Die Probe wird bei Raumtemperatur getrocknet und per Post zu einem Analyselabor transportiert. Die LAL-Aktivität wird mittels eines fluorometrischen Substrates (4-Methylumbelliferylpalmitat) gemessen. Da andere Lipasen im Vollblut das Substrat ebenfalls umsetzen, wurde die Spezifizität durch die Verwendung eines LAL-Inhibitors gewährleistet. Der DBS-Test gilt als zuverlässiger, kostengünstigster und leicht zugänglicher Test zur Diagnosestellung [24].

Andere enzymatische Assays, wie die Messung der LAL-Aktivität in Fibroblasten oder Leukozyten mittels eines selektiven LAL-Inhibitors (*3,4-disubstituted thiadiazole carbamate*)

können ebenfalls in Verdachtsfällen durchgeführt werden, jedoch ist der DBS als „*state of the art*“ anzusehen [1].

Eine Mutationsanalyse des kodierenden Bereichs des *LIPA*-Gens kann weitere Aufschlüsse zur Diagnosestellung liefern. Jedoch liefert in den meisten Fällen die Detektion einer Mutation noch keine Aussagen über die tatsächliche Enzymaktivität und es handelt sich um eine relativ teure Maßnahme [3].

Leberbiopsien gelten als verlässlichster Test um Zirrhose und Fibrose der Leber zu diagnostizieren. Allerdings handelt es sich gegenüber dem DBS-Test um eine invasive und teure Methode [25]. Eine Leberbiopsie liefert zudem keine gesicherte Diagnose des LAL-Mangels [3].

In der Pränataldiagnostik des LAL-Mangels werden enzymatische Assays im Zusammenhang mit Chorionzottenbiopsien sowie Mutationsanalysen durchgeführt [1, 26].

Differentialdiagnose

Durch die Seltenheit der Erkrankung und da sie in Teilen anderen Stoffwechselerkrankungen oder Leber- und kardiovaskulären Erkrankungen stark ähneln kann, wird der LAL-Mangel, insbesondere der LAL-Mangel des Kindes- und Erwachsenenalters, wenig diagnostiziert. Konkrete Zahlen liegen hierzu jedoch nicht vor. Bei den häufigsten Fehldiagnosen handelt es sich um nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, familiäre kombinierte Hyperlipidämie oder metabolisches Syndrom [3]. Eine Abgrenzung dieser Krankheiten zum LAL-Mangel ist jedoch möglich durch u.a. eine detaillierte Familienanamnese (heterozygote familiäre Hypercholesterinämie wird häufig autosomal dominant vererbt und LAL-Mangel autosomal rezessiv), der Diagnose einer Hepatomegalie, Bestimmung der HDL-C- und LDL-C-Werte und letztlich durch den DBS-Test auf LAL-Aktivität.

Einschränkungen der Lebensqualität

Die rapid-progressive Ausprägung des LAL-Mangels, die sich schon im Säuglingsalter manifestiert, erfordert intensive stationäre Behandlung der Patienten in den ersten Lebensmonaten. Die Erkrankung ist durch eine massive Hepatomegalie und Gedeihstörungen gekennzeichnet, die durch den Enzymdefekt ausgelöst werden. Eine direkte Erhebung der Lebensqualität ist aufgrund des Alters der Patienten nicht möglich.

Die Lebensqualität des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenalter ist sehr unterschiedlich, da die Symptomatik und der Krankheitsverlauf stark variieren. In der ARISE-Studie berichteten die Patienten zu Studienbeginn eine mit der allgemeinen Bevölkerung vergleichbare Lebensqualität. Allerdings wurden in dieser Studie Patienten mit Komorbiditäten, vorangegangenen Behandlungen wie Stammzelltransplantation, Lebertransplantation oder schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen ausgeschlossen. Somit wurden hauptsächlich Patienten befragt, die zwar eine aktive Lebererkrankung, aber noch keine klinisch schwerwiegenden Funktionsstörungen aufwiesen [27]. Es liegen jedoch noch keine Berichte zur Lebensqualität von LAL-defizienten Patienten mit dekompensierter

Zirrhose, Lebertransplantation und/oder schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen vor. In dieser nicht eingeschlossenen Patientengruppe sowie im fortgeschrittenen Erkrankungsverlauf ist mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität zu rechnen. In der zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers noch laufenden Studie LAL-CL06 wird der Effekt von Sebelipase alfa in Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung untersucht und dies wird voraussichtlich auch Einblicke in die Lebensqualität dieser Patienten liefern.

Zielpopulation

Gemäß der Produktinformation von Kanuma® ist das Anwendungsgebiet von Sebelipase alfa wie folgt definiert:

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

Demnach ist Sebelipase alfa für die Langzeitbehandlung von Patienten mit LAL-Mangel jeden Alters zugelassen.

Stadieneinteilung und geschlechtsspezifische Unterschiede

Generell wird in der Literatur zwischen zwei unterschiedlich aggressiven Verläufen unterschieden: LAL-Mangel im Säuglingsalter, bei der keine Enzymaktivität vorhanden ist und LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, bei der eine sehr geringe restliche Enzymaktivität vorhanden ist [3]. Beide Verlaufsformen beschreiben das gesamte klinische Spektrum des LAL-Mangels, bei dem Symptome und Progressionsrate variieren.

Literatur zu geschlechtsspezifischen Unterschieden konnte nicht identifiziert werden. In den Zulassungsstudien und in der vorhandenen Literatur ist die Geschlechterverteilung ausgeglichen [1, 2, 15, 27].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

LAL-Mangel ist eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine kontinuierliche Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden, insbesondere in der Leber und Milz, charakterisiert wird. Die Ursache ist ein genetisch bedingter Defekt im LAL-Enzym, der eine sehr geringe oder fehlende Enzymaktivität zur Folge hat. Innerhalb der Erkrankung können Symptome und Progressionsrate stark variieren.

Durch die stark verringerte bis fehlende LAL-Enzymaktivität ist der Lipidstoffwechsel der Patienten schwer beeinträchtigt. Die intrazelluläre Hydrolyse von Cholesterinestern und

Triglyzeriden ist so stark verringert, dass es zu einer entsprechenden Anreicherung dieser Lipide in den Lysosomen insbesondere in der Leber und der Milz kommt. In der Folge kommt es zu einer krankhaften Vergrößerung von Körperorganen und fortschreitender Fibrose der Gewebe, besonders der Leber. Dies führt letztlich zu weitreichendem Zell-, Gewebe- und Organversagen [3].

Es gibt derzeit keine sicheren und wirksamen Therapien zur Behandlung des LAL-Mangels. Die meisten therapeutischen Maßnahmen dienen lediglich der Symptombehandlung. Diese schließen lipidsenkende Therapien, Vitamin E, hämatopoetische Stammzelltransplantation und Lebertransplantation ein. Diese Therapien setzen jedoch nicht an der zugrundeliegenden Ursache des LAL-Mangels an und haben keinen wesentlichen Einfluss auf den progressiven Krankheitsverlauf im Gesamtorganismus.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

Das Enzym LAL ist lebensnotwendig und ein kompletter 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. Die Einlagerung von Fetten in sehr vielen Organsystemen führt zu Erbrechen und Durchfall, Anämie und Fieber, Leberverfettung und Leberversagen und schließlich zum Tod der Säuglinge im Alter von wenigen Monaten. Die Erkrankung manifestiert sich als schwerwiegende Gedeihstörung mit bald eintretendem Versagen von Leber (Koagulopathie und Hypalbuminämie) und anderen Organen [3, 14].

Die therapeutischen Möglichkeiten beim rapid-progressiven LAL-Mangel des Säuglingsalters sind sehr begrenzt und können den Krankheitsverlauf und den frühen Tod meist nicht verhindern. So ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation in dieser Population aufgrund der hohen damit verbundenen Mortalität (> 50 %) und den erheblichen Risiken hinsichtlich der Morbidität bestenfalls experimentell [4-7]. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie überlebten die Säuglinge mit LAL-Mangel nach einer hämatopoetische Stammzelltransplantation zwar länger als erkrankte Säuglinge ohne diese Behandlung, jedoch verstarben auch diese Säuglinge noch immer sehr früh (mediane Sterbealter: 8,6 Monate) [2]. Somit verbleiben meist einzig unterstützende Therapien, die die Symptomatik behandeln. Im Median versterben die Kleinkinder sechs Wochen nach der Diagnose [3, 14].

Eine Enzymersatztherapie (EET), wie sie Sebelipase alfa darstellt, wird bereits erfolgreich bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten angewandt und stellt die einzige wirksame Therapieform für Patienten mit LAL-Mangel dar [28]. Wie bei allen angeborenen, lysosomalen Speicherkrankheiten ist es von vorrangiger Bedeutung, die Behandlung so früh wie möglich zu beginnen, bevor nicht-reversible klinische Manifestationen der Erkrankung in Erscheinung treten. Dies ist insbesondere bei LAL-Mangel im Säuglingsalter entscheidend, da die Patienten durch den rapid-progressiven Krankheitsverlauf ohne kausale Behandlungsoptionen in wenigen Wochen versterben [15].

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Das Krankheitsbild des LAL-Mangels, der sich im Kindes- und 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 Diagnose wird hingegen häufig erst einige Jahre später im Jugendalter gestellt. In der Literatur sind vereinzelt Patienten beschrieben, bei denen die Erkrankung erst im mittleren Erwachsenenalter diagnostiziert wurde [1, 11].

Die Symptomatik besteht häufig aus einer stark vergrößerten Leber und Leberfehlfunktionen. Die Ansammlung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in der Leber führt 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 durch der mit dem LAL-Mangel einhergehenden Dyslipidämie (stark erhöhte LDL-C- und teilweise erhöhte Triglyzerid-Konzentrationen, Verminderung der HDL-C-Konzentration) und die damit verbundenen atherosklerotischen Ablagerungen in den Blutgefäßen [11, 18]. In Fallstudien wurden insbesondere koronare Herzkrankheit und Schlaganfall durch weit fortgeschrittene Atherosklerose beschrieben [3, 19, 20, 27, 29, 30].

Bislang gibt es keine wirksamen Therapien gegen den LAL-Mangel. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation ersetzt zwar defekte Zellen, heilt aber nicht den zugrundeliegenden Gendefekt. Zudem beinhaltet die Stammzelltransplantation erhebliche zusätzliche Risiken für den Patienten. Daher ist die Stammzelltransplantation lediglich eine als experimentell zu betrachtende Notfallmaßnahme bei rapid-progressivem LAL-Mangel des Säuglingsalters, nicht aber bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter [4-7, 31].

Eine Behandlungsmöglichkeit des LAL-Mangels des Kindes- und Erwachsenenalters ist die Lebertransplantation. Damit kann ein drohendes Leberversagen abgewendet werden. Der genetische Defekt bleibt aber bestehen, sodass ein erneutes Organversagen zu einem späteren Zeitpunkt nicht ausgeschlossen ist. Es liegen jedoch nur sehr wenige Langzeitergebnisse von LAL-Mangel-Patienten mit einer Lebertransplantation vor. Die meisten Daten stützen sich auf eine Nachbeobachtungszeit von drei und fünf Jahren mit unterschiedlichen Ergebnissen [1]. So wiesen sechs Patienten, die von zehn Monaten bis zu drei Jahren nach der Transplantation beobachtet wurden, keine Komplikationen auf. Bei einem Patienten wurde jedoch die Leber abgestoßen und dieser Patient entwickelte eine progressive, kongestive Herzinsuffizienz. Zwei Patienten wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren nach der Transplantation beobachtet. Einer dieser Patienten entwickelte eine terminale Niereninsuffizienz und der andere blieb ohne Komplikationen [1]. Auch wenn die Lebertransplantation an sich inzwischen einen Standardeingriff darstellt, weist er dennoch erhebliche Risiken auf, wie Abstoßungsreaktionen, Immunsuppression, der generelle chirurgische Eingriff und der Mangel an geeigneten Spenderorganen.

Die Hemmung der Cholesterinsynthese und die LDL-C-Senkung mittels Statinen, Gallensäurebindern und Ezetimib sowie eine fettarme Diät sind weitere unterstützende

Therapieansätze. Für den Einsatz von Statinen gibt es einzelne Fallberichte zu mehrjährigen Behandlungseffekten bei Patienten mit LAL-Mangel. Diese Ansätze sind aber nur zu einer partiellen Korrektur der Dyslipidämie dieser Patientenpopulation geeignet; eine Korrektur der Lebererkrankung kann hierdurch nicht erreicht werden [17, 18, 31-35]. Gleiches gilt für die Therapie mit Vitamin E. *In vitro* Studien haben zwar gezeigt, dass Vitamin E die Exozytose von LAL begünstigt und somit zu einer Reduktion der Lipidanreicherung in Fibroblasten von Säuglingen mit LAL-Mangel führte, jedoch sind durch die schnelle Oxidation von Vitamin E-Derivaten sehr hohe Konzentrationen nötig, um einen ähnlichen Effekt *in vivo* zu begünstigen [3].

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Keine der vorhandenen Therapieoptionen setzt an der Ursache der Symptome an. Es werden lediglich unterstützende Maßnahmen zur Symptombehandlung angewandt, die nicht den zugrundeliegenden Enzymdefekt heilen und somit auch nicht den Krankheitsverlauf aufhalten. Sebelipase alfa ist die erste Therapieoption, die an der Ursache der Symptomatik des LAL-Mangels ansetzt. Klinische Studien zu Sebelipase alfa zeigen insbesondere für Patienten im Säuglingsalter dramatische positive Effekte hinsichtlich der Mortalität [15]. Für Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter zeigte der Einsatz von Sebelipase alfa eine deutliche Verbesserung insbesondere der Leber- und Lipidwerte. Da diese Patienten unbehandelt ein besonders hohes Risiko für ein Leberversagen sowie für frühe kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen, ist davon auszugehen, dass eine signifikante Verbesserung der Leber- und Lipidwerte diese Risiken drastisch verringert und somit auch die Zahl intensiver Behandlungen reduzieren wird [27]. Langzeitstudien liegen noch nicht vor, jedoch konnte gezeigt werden, dass sich die Dyslipidämie durch die Behandlung mit Sebelipase alfa normalisiert und dass sich das Lebervolumen bei einer mit 20 Wochen relativ kurzen Placebo-kontrollierten Studiendauer signifikant verringerte [27].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zur Behandlung des LAL-Mangels derzeit keine Therapien existieren, die über eine symptomatische Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung hinausgehen. Mit Sebelipase alfa steht erstmals eine Therapieform zur Verfügung, die an der Ursache der Symptome ansetzt. Der therapeutische Bedarf ergibt sich – entsprechend der Zulassung von Kanuma® – für die gesamte Population der betroffenen Patienten, d.h. für Patienten mit LAL-Mangel aller Altersstufen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Internationale Daten zur Prävalenz und Inzidenz des LAL-Mangels bei Patienten jeden Alters

LAL-Mangel ist eine sehr seltene Erkrankung und es liegen nur wenige Daten und Publikationen vor, wodurch die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz erheblich erschwert ist.

Die Ausprägung der Erkrankung ist heterogen, bei der Symptome und Progressionsrate variieren und unterschiedlich aggressive Verläufe annehmen. Dies umschließt die sehr früh bei Säuglingen einsetzende infantile Verlaufsform, bei der ein komplettes Fehlen der LAL-Enzymaktivität vorliegt, und die später im Kindes- und Erwachsenenalter einsetzende Verlaufsform, bei der noch eine sehr geringe Restaktivität der LAL vorhanden ist.

Um die Prävalenz und Inzidenz des LAL-Mangels schätzen zu können, wurde eine orientierte Literaturrecherche zu epidemiologischen Daten zum LAL-Mangel durchgeführt. Da sich die Literatur in den meisten Fällen eine unterschiedliche Epidemiologie für beide Ausprägungen des LAL-Mangels beschreibt, werden diese im Folgenden getrennt dargestellt. Die Differenzierung der Ergebnisse zu den beiden Verlaufsformen wurde mittels zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. Tabelle 3-2 gibt eine Übersicht der identifizierten epidemiologischen Studien zum LAL-Mangel im Säuglingsalter und Tabelle 3-3 zum LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

Tabelle 3-2: Übersicht der epidemiologischen Studien zum LAL-Mangel im Säuglingsalter

Prävalenz	**Inzidenz/ Geburtenprävalenz**	**Region / Ethnie (Zeitraum)**	**Referenz**
-	0	Niederlande (1970-1996)	Poorthuis et al. 1999 [36]
0,006:100.000 - 0,0075:100.000	-	England (2010-2011)	NICE 2015 [31]
-	0,018:100.000	Tschechien (1975-2008)	Poupětová et al. 2010 [37]
-	0,04:100.000	Kuba (1990-2005)	Menéndez-Sainz et al. 2012 [38]
0,19:100.000	0,14:100.000	Australien (1980-1996)	Meikle et al. 1999 [39]
-	0,28:100.000	Weltweit (Zeitraum unbekannt)	Orphanet [a] 2015[40]
-	0,58:100.000	British Columbia (1972-1992)	Applegarth et al. 2000 [41]
-	24:100.000 [b]	Iranisch-jüdische Herkunft (2011)	Valles-Ayoub et al. 2011 [42]

[a] Aus den Angaben der Orphanet-Berichtsreihe wird nicht ersichtlich auf welche Population und welchen Zeitraum sich die Daten beziehen. Ebenfalls sind inkonsistente Angaben zur Prävalenz und Inzidenz dieser hier betrachteten Erkrankung auf der Orphanet-Homepage zu finden. Die hier angegebene Inzidenz stammt aus der Berichtsreihe „Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data“[40].
[b] Geschätzte Inzidenz aus der Frequenz heterozygoter Träger der p.G87V Mutation im *LIPA*-Gen.

Die Übersicht in Tabelle 3-2 zeigt, dass die Informationen zur Häufigkeit des LAL-Mangels bei Patienten im Säuglingsalter in verschiedenen Ländern, Regionen oder Bevölkerungsgruppen erhoben worden sind. Die Ergebnisse, die je nach Region voneinander abweichen, zeigen ein heterogenes Bild.

Prävalenz

LAL-Mangel ist eine sehr seltene Erkrankung. Epidemiologische Daten zu seltenen Erkrankungen liegen häufig nicht vor und können lediglich geschätzt werden. Dementsprechend lagen auch keine publizierten Angaben zu Prävalenzen des LAL-Mangels in Deutschland vor, sondern eine Schätzung aus Australien und eine weitere aus England.

Meikle et al. berichtet Prävalenz- und Inzidenzraten aus Australien, die sich in ihren Schätzungen auf enzymatische Diagnosen aus zwei Behandlungszentren beziehen. Die Daten

stammen aus den Jahren 1980 bis 1996 [39]. Da sich diese Publikation auf ältere Zeiträume bezieht und die Bezugsgröße unbekannt ist, wird sie für die weitere Berechnung nicht betrachtet.

Die Prävalenzschätzungen vom NICE sind nach heutigem Kenntnisstand die aktuellsten Schätzungen für eine europäische Population (England). Laut NICE wird geschätzt *"[…] that there are approximately 3 to 4 people with early onset LAL deficiency, […]."* (Seite 1, [31]). Wird von einer englischen Bevölkerung von 53,01 Mio. (2011) [43] ausgegangen, entspricht dies einer Prävalenz von 0,006 bis 0,0075 pro 100.000 Einwohner in England. Es wird angenommen, dass diese Spanne die bestmögliche Annäherung an die Prävalenz des LAL-Mangels im Säuglingsalter in Deutschland darstellt.

Inzidenz

Die Angaben zur Inzidenz des LAL-Mangels im Säuglingsalter variieren stark je nach Region und Schätzungsmethode (Geburtenprävalenz oder Schätzungen auf Basis von genetischen Analysen häufiger Mutationen). In einer niederländischen Studie wurde zwischen 1970 und 1996 kein Patient mit LAL-Mangel im Säuglingsalter diagnostiziert [36]. Andere Studien berichten Inzidenzen bzw. Geburtenprävalenzen von 0,018 bis 24 pro 100.000 Einwohner. Für Europa würde sich eine Spanne von 0 bis 0,018 pro 100.000 Einwohner ergeben. Die voneinander stark abweichenden Angaben reflektieren die begrenzte Datenlage zu der Inzidenz der sehr seltenen Erkrankung.

Abschließend lässt sich feststellen, dass sich die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz nur auf wenige Studien beziehen und dass Inzidenz und Prävalenz seltener genetischer Erkrankungen neben der Erhebungsmethode mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet sind. So können sowohl die Diagnosestellung, die Entwicklung der diagnostischen Methoden über die Zeit, die Datenerfassung, das Verständnis zu einzelnen Erkrankungen, deren Behandlung als auch der medizinische Fortschritt die Lebenswartung der betroffenen Population verändern.

Alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Literatur sind keine Hinweise zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei LAL-Mangel identifiziert worden [1]. Ebenso liegt in der Studie LAL-CL03 eine annähernd gleiche Verteilung der Geschlechter vor [15]. Insgesamt wird bei LAL-Mangel als autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung von einer gleichen Verteilung zwischen Männern und Frauen ausgegangen.

LAL-Mangel im Säuglingsalter wird im Median im Alter von 2,6 Monaten diagnostiziert [2]. Die Säuglinge versterben aufgrund des raschen und schweren Krankheitsverlaufs in der Regel in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten [3, 14]. Altersspezifische Unterschiede wurden in der Literatur nicht beschrieben und sind aufgrund der kurzen Lebensdauer nicht zu erwarten.

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Tabelle 3-3: Übersicht der epidemiologischen Studien zum LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Prävalenz	**Inzidenz/ Geburtenprävalenz**	**Region / Ethnie (Zeitraum)**	**Referenz**
-	0	Niederlande (1979-1996)	Poorthuis et al. 1999 [36]
0,038 - 0,075:100.000	-	England (2010-2011)	NICE 2015 [31]
-	0,31:100.000	Tschechien (1975-2008)	Poupětová et al. 2010 [37]
0,8:100.000[a] 1,2:100.000[b]	-	New York und Dallas bzw. New York, Dallas und Deutschland (2000-2013[d]; Allel-Frequenzanalyse)	Scott et al. 2013 [44]
2,5:100.000[c]	-	Deutschland (2007 – Allel-Frequenzanalyse)	Muntoni et al. 2007 [45]

[a] Die Prävalenz bezieht sich auf eine kaukasische und hispanische Population aus New York und Dallas.

[b] Kombinierte Prävalenz der kaukasischen Population aus New York, Dallas und Deutschland (Die Angaben zur Prävalenz aus Deutschland wurden der Muntoni et al. Publikation entnommen, die durch Scott et al. leicht verändert wurden. Muntoni et al. geht von der Annahme aus, dass 50 % der Patienten mit LAL-Mangel die E8SJM-Mutation aufweisen. Scott et al. schätzt jedoch den Anteil auf Grundlage der eigenen Studienergebnisse auf 60 %. Dementsprechend wurden die Angaben von Muntoni et al. von 2,5:100.000 auf 1,7:100.000 korrigiert und als kombinierte Frequenz mit den Angaben aus der kaukasischen Population aus New York und Dallas dargestellt.)

[c] Prävalenz für homozygote oder compound-heterozygote Mutationen.

[d] Die genauen Zeiträume sind nicht bekannt. Die erste Rekrutierungsphase der Dallas Heart Study fand in den Jahren 2000 bis 2002 statt. Die Rekrutierung der Blutproben der New York Population findet seit 2007 statt.

Die Übersicht in Tabelle 3-3 zeigt, dass die Ergebnisse der Studien zur Häufigkeit des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter ebenfalls je nach Region deutlich voneinander abweichen. In manchen Ländern werden die Daten außerdem nicht für das ganze Land, sondern nur für bestimmte Behandlungszentren oder große Städte berichtet.

Prävalenz

Angaben zur Prävalenz lagen aus zwei Studien und vom britischen NICE vor.

Laut NICE wird eine Anzahl von etwa 20 bis 40 Patienten für England geschätzt [31]. Wird von einer englischen Bevölkerung von 53,01 Mio. (2011) [43] ausgegangen, entspricht dies einer Prävalenz von 0,038 bis 0,075 pro 100.000 Einwohner in England.

Bei den beiden Studien Scott et al. und Muntoni et al. handelt es sich um Allel-Frequenzstudien zu der am häufigsten vorkommenden Mutation des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter (E8SJM) in Populationen aus Amerika bzw. Deutschland. Anhand der E8SJM-Allelfrequenz und des Hardy-Weinberg-Gleichgewichtes wurde die Häufigkeit der homozygoten Träger dieser Mutation errechnet. Unter der Annahme, dass 50 % der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter diese Mutation aufweisen, ergab sich in der Publikation von Muntoni et al. eine geschätzte Prävalenz von 2,5:100.000 [45]. In der neueren, umfangreicheren Studie von Scott et al., die die Ergebnisse von Muntoni miteinschließt, wurde der Anteil der Patienten mit der E8SJM-Mutation auf hingegen 60 % geschätzt. Dies ergibt eine geschätzte Prävalenz von 0,8:100.000 für eine kombinierte hispanische und kaukasische Population aus Dallas und New York [44]. Unter der gleichen Annahme (60 % der Patienten mit einer E8SJM-Mutation) wurde die Prävalenz von Muntoni et al. neu berechnet und auf 1,7:100.000 geschätzt. Aus den Angaben der hispanischen und kaukasischen Populationen aus Dallas, New York und Deutschland ergibt sich somit eine kombinierte geschätzte Prävalenz von 1,2:100.000 [44].

Die voneinander deutlich abweichenden Angaben zur Prävalenz des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter spiegeln die limitierte Datenlage zu dieser seltenen Erkrankung wider. Die Ergebnisse von NICE unterschätzen mit großer Wahrscheinlichkeit die tatsächliche Anzahl der Patienten mit LAL-Mangel und beziehen sich auf diagnostizierte Fälle. Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt wird, wird der LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, fehlender Erfahrungen und großer Ähnlichkeit zu anderen Krankheitsbildern nur wenig diagnostiziert. Bei Prävalenzen, die aus Allel-Frequenzstudien abgeleitet werden, handelt es sich wiederum mit großer Wahrscheinlichkeit um eine deutliche Überschätzung. So muss bei der Interpretation der Schätzungen von Allel-Frequenzstudien berücksichtigt werden, dass es sich um Hochrechnungen auf der Basis von genetischen Analysen handelt, bei denen Merkmalsträger und nicht Erkrankte untersucht werden. Die tatsächliche Zahl der Erkrankten ist vermutlich wesentlich geringer [1]. Hinzu kommt, dass diese Hochrechnungen die verfrühte Mortalität der Patienten nicht berücksichtigt, was zu einer weiteren Überschätzung der tatsächlichen Prävalenz führt. Allerdings liegen keine Angaben zu der mittleren Lebenserwartung der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter vor (siehe auch Abschnitt 3.2.1), so dass an dieser Stelle keine weiteren Berechnungen hierzu durchgeführt werden können.

Um den Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wurde aus den unterschätzten (NICE) und überschätzten (Allel-Frequenzanalysen) Angaben eine Spanne gebildet, wobei für die obere Grenze die aktuelleren Angaben von Scott et al. herangezogen wurden, die auch die Angaben der deutschen Population (Muntoni et al.) miteinschließen. Daraus ergibt sich eine Spanne der Prävalenz von 0,038 bis 1,2:100.000 Einwohner. Es wird angenommen, dass diese Spanne die bestmögliche Annäherung an die Prävalenz des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter in Deutschland darstellt. Die Breite dieser Spanne spiegelt die limitierte Datenlage zu der Prävalenz des LAL-Mangels wider; eine genauere Einschätzung ist derzeit

jedoch nicht möglich. Diese Spanne wird daher im Folgenden zur Berechnung der Anzahl der Zielpopulation verwendet.

Inzidenz

Es wurden lediglich zwei Publikationen zur Inzidenz des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter identifiziert (siehe Tabelle 3-3). Die Publikation von Poorthuis et al. konnte in einer retrospektiven Studie aus dem Zeitraum von 1970 bis 1996 keinen einzigen Patienten in den Niederlanden identifizieren [36]. Auf Basis der Angaben von Poupětová et al. [37] lässt sich eine Geburtenprävalenz bzw. Inzidenz von 0,31:100.000 in Tschechien schätzen[1].

Abschließend lässt sich feststellen, dass sich die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz nur auf wenige Studien beziehen und dass Inzidenz und Prävalenz seltener genetischer Erkrankungen neben der Erhebungsmethode mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet sind. Sowohl die Diagnosestellung, die Entwicklung der diagnostischen Methoden über die Zeit, die Datenerfassung, das Verständnis zu einzelnen Erkrankungen, deren Behandlung als auch der medizinische Fortschritt können die Lebenswartung der betroffenen Population verändern.

Alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Literatur sind keine Hinweise zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei LAL-Mangel identifiziert worden [1]. Ebenso liegt in der Studie LAL-CL02 eine annähernd gleiche Verteilung der Geschlechter vor [27]. Insgesamt wird bei dem LAL-Mangel als autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung von einer gleichen Verteilung zwischen Männern und Frauen ausgegangen.

Bei dem LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter sind die Kinder im Mittel fünf Jahre alt, wenn die ersten Symptome beschrieben werden; die Diagnose wird allerdings häufig erst einige Jahre später im Jugendalter gestellt. In der Literatur wurden vereinzelt Patienten beschrieben, bei denen die Erkrankung erst im mittleren Erwachsenenalter festgestellt wurde [1, 11]. Es wurden keine Informationen zu altersspezifischen Unterschieden zur Epidemiologie in vorhandener Literatur identifiziert.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Hinsichtlich einer möglichen Änderung der Inzidenz und Prävalenz liegen keine Daten vor. Es werden konstante Inzidenzraten angenommen, da es sich bei dem LAL-Mangel um eine genetische Erkrankung handelt, deren Auftreten von exogenen Risikofaktoren weitestgehend unbeeinflusst bleibt. Da von konstanten Patientenzahlen ausgegangen wird, können diese im

[1] 17 Patienten mit LAL-Mangel im Kindes und Erwachsenenalter wurden im Zeitraum von 1975 bis 2008 identifiziert. Für die Prävalenzschätzung werden 5.480.885 Lebendgeburten angenommen [37].

Wesentlichen nur durch die Geburtenzahlen der allgemeinen Bevölkerung beeinflusst werden. Die Geburten- und Sterberate verläuft in den nächsten fünf Jahren, berechnet auf Basis der Jahre 2009 bis 2012, nahezu konstant [46]. Somit ist von einer konstanten Inzidenzrate auszugehen. Eine Einschätzung zur Entwicklung der Prävalenzraten ist derzeit nicht möglich. Es handelt sich bei dem LAL-Mangel um eine sehr seltene Erkrankung und vorliegende Daten zur Prävalenz sind bereits mit Unsicherheiten behaftet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/ Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
LAL-Mangel im Säuglingsalter		
Sebelipase alfa (Kanuma®)	5-6	4-5
LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		
Sebelipase alfa (Kanuma®)	31-969	27-838

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Prävalenz im Säuglingsalter beträgt 0,006 bis 0,0075 pro 100.000 Einwohner. Auf den deutschen Bevölkerungsstand von 80.767.463 Einwohnern (Stand 31.12.2013) bezogen [47] beträgt der Anteil an Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter 5 bis 6 Patienten[2]. Entsprechend der Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit lag die Anzahl der in der GKV versicherten Personen im Jahr 2013 bei 69.861.000 Versicherten [48]. Dies entspricht einem GKV-Anteil von 86,5 %[3]. Wird dieser Anteil auf die Patientenanzahl übertragen, ergeben sich 4 bis 5 GKV-Patienten[4]. Für die weiteren Berechnungen wird von einer Prävalenz von 4 bis 5 GKV-Patienten ausgegangen.

Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Prävalenz für LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter beträgt 0,038 bis 1,2 pro 100.000 Einwohner. Auf den deutschen Bevölkerungsstand von 80.767.463 Einwohnern (Stand 31.12.2013) bezogen [47] beträgt der Anteil an Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter 31 bis 969 Patienten[5]. Entsprechend der Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit lag die Anzahl der in der GKV versicherten Personen im Jahr 2013 bei 69.861.000 Versicherten [48]. Dies entspricht einem GKV-Anteil von 86,5 %[6]. Wird dieser Anteil auf die Patientenanzahl übertragen, ergeben sich 27 bis 838 GKV-Patienten[7]. Für die weiteren Berechnungen wird von einer Prävalenz von 27 bis 838 GKV-Patienten ausgegangen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

[2] Nach exakter Berechnung liegen 4,85 bis 6,06 Patienten vor.
[3] Rechnung: (69.861.000/80.767.463)*100 = 86,5 %.
[4] Nach exakter Berechnung liegen 4,33 bis 5,19 GKV-Patienten vor.
[5] Nach exakter Berechnung liegen 30,69 bis 969,21 Patienten vor.
[6] Rechnung: (69.861.000/80.767.463)*100 = 86,5 %
[7] Nach exakter Berechnung liegen 26,82 bis 838,19 GKV-Patienten vor.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Sebelipase alfa (Kanuma®)	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Säuglingsalter (< 6 Monate)	erheblich	4-5
Sebelipase alfa (Kanuma®)	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Kindes- und Erwachsenenalter	beträchtlich	27-838

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Eine weitere Aufteilung der Patientenpopulation erfolgte nicht, da sich innerhalb der in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf mögliche Effektmodifikatoren für Patienten mit LAL-Mangel ergaben. Als Ausmaß des Zusatznutzens für die Patienten im Säuglingsalter wird durch den dramatischen und bisher nicht erreichten Effekt bezüglich des Endpunktes „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ und fehlender alternativer Behandlungsmöglichkeiten „erheblich“ beansprucht. Für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wird „beträchtlich“ beansprucht. Die Herleitung wird in Modul 4A im Detail erläutert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Identifikation epidemiologischer Daten zum Anwendungsgebiet „LAL-Mangel“ wurde eine orientierte bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Literaturrecherche fand am 11.08.2015 in den Datenbanken MEDLINE und COCHRANE statt. Ergänzend wurde eine Handsuche in internationalen und nationalen Leitlinien-Datenbanken, in internationalen und nationalen Bewertungsorganisationen sowie in Datenbanken, die sich mit seltenen Erkrankungen beschäftigen, ausgeführt (HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, ÄZQ, AkdÄ, EbM-Guidlines, EMA, G-I-N, NGC und Trip sowie Orphanet, EURORDIS, Genetics Reference und die Internetseiten des G-BAs, des IQWiGs, des NICE und NIHR HSC). Für die Suche wurden folgende Begriffe und deren Synonyme verwendet: „Lysosomal acid lipase deficiency“, „LAL deficiency“, „cholesteryl ester storage disease“ „CESD“ und „Wolman Disease“. Für die Suche in deutschsprachigen Datenbanken wurden entsprechend die deutschen Begriffe und deren Synonyme „lysosomale saure Lipase-Mangel“, „LAL-Mangel“, „lysosomale saure Lipase-Defizienz“, „LAL-Defizienz“, „Wolman“, „Wolman-Krankheit“, „Cholesterinester-Speicherkrankheit“ und „CESD“ herangezogen. Die Suchbegriffe wurden nach Möglichkeit sowohl als Schlagwörter als auch als Freitextbegriffe kombiniert. Die Suchstrategie wurde an die Anforderungen der jeweiligen Datenbanken angepasst.

Die Suche bezog Patienten mit LAL-Mangel jeden Alters ein. Relevante Publikationen zum LAL-Mangel im Säuglingsalter bzw. des Kindes- und Erwachsenenalters wurden anhand der Abstracts und/oder Volltexte der gefundenen Treffer jeweils herausgefiltert.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde keine Einschränkung des Suchzeitraumes vorgenommen. Des Weiteren wurde keine Einschränkung bezüglich des Publikationstyps definiert.

Maßgebliche Grundlage für die Beschreibung der Epidemiologie war die Publikation von Scott et al. sowie die „*Proposed highly specialised technology evaluation*“ des NICE aus dem 2015 [31, 44].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ (2013): Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. Journal of hepatology; 58(6):1230-43.
2. Synageva BioPharma (2013): Clinical Study Report LAL-1-NH01 - A Retrospective Natural History Study of Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency / Wolman Phenotype.
3. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. (2014): Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis; 235(1):21-30.
4. Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I (2007): Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. European journal of pediatrics; 166(7):663-6.
5. Krivit W, Peters C, Dusenbery K, Ben-Yoseph Y, Ramsay NK, Wagner JE, et al. (2000): Wolman disease successfully treated by bone marrow transplantation. Bone marrow transplantation; 26(5):567-70.
6. Tolar J, Petryk A, Khan K, Bjoraker KJ, Jessurun J, Dolan M, et al. (2009): Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. Bone marrow transplantation; 43(1):21-7.
7. Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P (2013): Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications. Molecular genetics and metabolism; 109(2):224-6.
8. EMA (2014): Recombinant human lysosomal acid lipase (Sebelipase alfa), Synageva BioPharma Ltd - Request for Accelerated Assessment Outcome of 20 November 2014 CHMP meeting. London.
9. EMA (2015): EMA/CHMP/359213/2015 - Summary of opinion (initial authorisation) - Kanuma (Sebelipase alfa). [Zugriff: 07.08.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004004/WC500188768.pdf.
10. Reynolds T (2013): Cholesteryl ester storage disease: a rare and possibly treatable cause of premature vascular disease and cirrhosis. Journal of clinical pathology; 66(11):918-23.
11. Seedorf U (2014): Cholesterinesterspeicherkrankheit (CESD). In: vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U: Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen. Berlin: 361-8.
12. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS (2002): SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. The Journal of clinical investigation; 109(9):1125-31.
13. Cummings MH, Watts GF (1995): Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in cholesteryl ester storage disease. Clinical chemistry; 41(1):111-4.
14. Grabowski GA, Charnas L, Du H (2012): Lysosomal acid lipase deficiencies: The Wolman disease/Cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Valle ALB, B. Vogelstein, K.W. Kinzler, S.E. Antonarakis, A. Ballabio (Eds.): The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease - Scriver's OMMBID. New York: McGraw-Hill.
15. Synageva BioPharma (2014): Clinical Study Report LAL-CL03 - An Open Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy,

Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SBC-102 in Children with Growth Failure Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency.
16. Valayannopoulos V, Quinn AG, Brassier A, Le Quan Sang KH, Broissand C, Arnoux JB, et al. (2013): Wolman Disease: Recombinant Lysosomal Acid Lipase Replacement Therapy Prolongs Survival and Reverses Disease Manifestations in an Affected Infant.:12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2013 - Barcelona.
17. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. (2015): Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency - a Longitudinal Assessment of 48 Children and Adults. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition; doi: 10.1097/MPG.0000000000000935.
18. Fouchier SW, Defesche JC (2013): Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. Current opinion in lipidology; 24(4):332-8.
19. Elleder M, Chlumska A, Hyanek J, Poupetova H, Ledvinova J, Maas S, et al. (2000): Subclinical course of cholesteryl ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and liver cancer. Journal of hepatology; 32(3):528-34.
20. vom Dahl S, Harzer K, Rolfs A, Albrecht B, Niederau C, Vogt C, et al. (1999): Hepatosplenomegalic lipidosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase -1 exon 8 splice junction mutation. Journal of hepatology; 31(4):741-6.
21. Pisciotta L, Fresa R, Bellocchio A, Pino E, Guido V, Cantafora A, et al. (2009): Cholesteryl Ester Storage Disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. Molecular genetics and metabolism; 97(2):143-8.
22. Thelwall PE, Smith FE, Leavitt MC, Canty D, Hu W, Hollingsworth KG, et al. (2013): Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance. Journal of hepatology; 59(3):543-9.
23. Civallero G, De Mari J, Bittar C, Burin M, Giugliani R (2014): Extended use of a selective inhibitor of acid lipase for the diagnosis of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. Gene; 539(1):154-6.
24. Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P (2012): A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. Clinica chimica acta; 413(15-16):1207-10.
25. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. (2012): The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology; 55(6):2005-23.
26. Patrick AD, Willcox P, Stephens R, Kenyon VG (1976): Prenatal diagnosis of Wolman's disease. Journal of medical genetics; 13(1):49-51.
27. Synageva BioPharma (2014): Clinical Study Report LAL-CL02 - A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of SBC-102 in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency - ARISE.
28. Grabowski G (2013): Therapy for lysosomal acid lipase deficiency: replacing a missing link. Hepatology; 58(3):850-2.

29. Sloan HR, Fredrickson DS (1972): Enzyme deficiency in cholesteryl ester storage disease. The Journal of clinical investigation; 51(7):1923-6.
30. Gasche C, Aslanidis C, Kain R, Exner M, Helbich T, Dejaco C, et al. (1997): A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. Journal of hepatology; 27(4):744-50.
31. NICE (2015): Proposed Highly Specialised Technology Evaluation: Sebelipase alfa for treating lysosomal acid lipase deficiency - Draft scope (pre-referral). London: [Zugriff: 14.04.2015]. URL: http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/Proposed-evalulations/lysosomal-sebelipase-alfa-draft-scope.pdf.
32. Tarantino MD, McNamara DJ, Granstrom P, Ellefson RD, Unger EC, Udall JN, Jr. (1991): Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. The Journal of pediatrics; 118(1):131-5.
33. Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ (1987): Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. The Journal of clinical investigation; 80(6):1692-7.
34. Di Bisceglie AM, Ishak KG, Rabin L, Hoeg JM (1990): Cholesteryl ester storage disease: hepatopathology and effects of therapy with lovastatin. Hepatology; 11(5):764-72.
35. Leone L, Ippoliti PF, Antonicelli R (1991): Use of simvastatin plus cholestyramine in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. The Journal of pediatrics; 119(6):1008-9.
36. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. (1999): The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Human genetics; 105(1-2):151-6.
37. Poupetova H, Ledvinova J, Berna L, Dvorakova L, Kozich V, Elleder M (2010): The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis; 33(4):387-96.
38. Menendez-Sainz C, Gonzalez-Quevedo A, Gonzalez-Garcia S, Pena-Sanchez M, Giugliani R (2012): High proportion of mannosidosis and fucosidosis among lysosomal storage diseases in Cuba. Genetics and molecular research : GMR; 11(3):2352-9.
39. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF (1999): Prevalence of lysosomal storage disorders. Jama; 281(3):249-54.
40. Orphanet (2015): Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data [Zugriff: 11.08.2015]. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
41. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB (2000): Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. Pediatrics; 105(1):e10.
42. Valles-Ayoub Y, Esfandiarifard S, No D, Sinai P, Khokher Z, Kohan M, et al. (2011): Wolman disease (LIPA p.G87V) genotype frequency in people of Iranian-Jewish ancestry. Genetic testing and molecular biomarkers; 15(6):395-8.
43. Office for National Statistics (2011): Statistical Bulletin - 2011 Census: Population Estimates for the United Kingdom, 27 March 2011. [Zugriff: URL: http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171778_292378.pdf.

44. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y, et al. (2013): Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. Hepatology; 58(3):958-65.
45. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, Seedorf U, Schulte H, et al. (2007): Prevalence of cholesteryl ester storage disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology; 27(8):1866-8.
46. Bundeszentrale für politische Bildung (2013): Datenreport 2013 - Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland. [Zugriff: 04.06.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2013.pdf?__blob=publicationFile.
47. Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2015): Gebiet und Bevölkerung - Fläche und Bevölkerung. [Zugriff: 21.08.2015]. URL: http://www.statistik-portal.de/statistik-portal/de_jb01_jahrtab1.asp.
48. Bundesministerium für Gesundheit (2015): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 15.06.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2015.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Säuglingsalter (< 6 Monate) [b]	einmal wöchentlich (1 mg – 3 mg pro kg Körpergewicht)	52 Zyklen	1
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Kindes- und Erwachsenenalter [b]	jede zweite Woche (1 mg pro kg Körpergewicht)	26 Zyklen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend [a]	-	-	-	-

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

[a] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

[b] Es handelt sich – wie in Abschnitt 3.2 beschrieben – bei dem LAL-Mangel um eine angeborene Erkrankung mit zwei verschiedenen aggressiven Ausprägungsformen. Die Unterscheidung nach dem Alter der Patienten bezieht sich auf den Zeitpunkt der Diagnose.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da in der Produktinformation (SmPC) keine maximale Therapiedauer angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Sebelipase alfa um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Die Angaben zur Behandlungsdauer wurden der Produktinformation von Sebelipase alfa entnommen [1].

Die Produktinformation für Sebelipase alfa unterscheidet hinsichtlich der Anwendung des Medikaments zwischen den beiden Krankheitsverläufen. Patienten mit der rapid-progressiven

Verlaufsform im Säuglingsalter wird eine Anfangsdosis von 1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion empfohlen. Eine Dosissteigerung auf einmal wöchentlich 3 mg/kg Körpergewicht sollte je nach klinischem Ansprechen in Betracht gezogen werden. Folglich beträgt der Behandlungsmodus 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich. Daraus ergeben sich 52 Behandlungszyklen im Jahr [8]. Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wird eine feste Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen empfohlen. Daraus ergeben sich 26 Behandlungszyklen im Jahr [9].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

[8] Rechnung: 365 Tage im Jahr / alle 7 Tage eine Behandlung = 52,14 ≈ 52 Behandlungszyklen im Jahr.
[9] Rechnung: 365 Tage im Jahr / alle 14 Tage eine Behandlung = 26,07 ≈ 26 Behandlungszyklen im Jahr.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Säuglingsalter (< 6 Monate) [b]	einmal wöchentlich (1 mg – 3 mg pro kg Körpergewicht)	52
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Kindes- und Erwachsenenalter [b]	jede zweite Woche (1 mg pro kg Körpergewicht)	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend [a]	-	-	-

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

[a] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

[b] Es handelt sich – wie in Abschnitt 3.2 beschrieben – bei dem LAL-Mangel um eine angeborene Erkrankung mit zwei verschiedenen aggressiven Ausprägungsformen. Die Unterscheidung nach dem Alter der Patienten bezieht sich auf den Zeitpunkt der Diagnose.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatzthe rapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Säuglingsalter (< 6 Monate) [d]	52	1 Durchstech-flasche [a]	52 Durchstechflaschen
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatzthe rapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Kindes- und Erwachsenen-alter [d]	26	3 Durchstech-flaschen [b]	78 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend [c]	-	-	-	-

[a] Zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe wurde das durchschnittliche Körpergewicht der betroffenen Säuglinge von 4,87 kg aus der Studie LAL-CL03 herangezogen.

[b] Zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe wurde das durchschnittliche Körpergewicht der betroffenen Patienten von 48,34 kg aus der Studie ARISE herangezogen.

[c] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

[d] Es handelt sich – wie in Abschnitt 3.2 beschrieben – bei dem LAL-Mangel um eine angeborene Erkrankung mit zwei verschiedenen aggressiven Ausprägungsformen. Die Unterscheidung nach dem Alter der Patienten bezieht sich auf den Zeitpunkt der Diagnose.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind

(z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Behandlung mit Sebelipase alfa wird mittels einer Infusion verabreicht. Die zu infundierende Dosis des Wirkstoffes und die damit benötigte Anzahl an Durchstechflaschen werden anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet.

Für LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde zur Ermittlung des Verbrauches pro Gabe das durchschnittliche Körpergewicht aus Angaben der Zulassungsstudie LAL-CL03 herangezogen (analog zu dem Beschluss des G-BA zu Elosulfase alfa) [2, 3]. Die Studie LAL-CL03 schließt Patienten im Säuglingsalter ein, welche einen LAL-Mangel aufweisen. In dieser Studie wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 4,87 kg gemessen [2]. Zu Baseline entsprach das mediane Perzentil des altersabhängigen Gewichts (WFA, *weight-for-age*) 3,08 %, was bedeutet, das 96,92 % der gleichgeschlechtigen und gleichaltrigen Säuglinge gemäß normativer Daten der WHO größer sind als die Säuglinge mit LAL-Mangel [4]. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der betrachteten Patientengruppe um Säuglinge handelt, die deutlich leichter als gesunde Säuglinge sind, ist es gerechtfertigt, im Folgenden von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 4,87 kg auszugehen. Daraus ergibt sich bei einer Dosierung von 1 mg bis 3 mg pro kg Körpergewicht eine Dosis von 4,87 mg bis 14,61 mg pro Gabe[10]. Eine Durchstechflasche enthält 20 mg. Da laut Produktinformation die Durchstechflasche nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt ist, wird Verwurf berücksichtigt. Folglich verbraucht der Patient 1 Durchstechflasche pro Gabe. In einem Behandlungsjahr (365 Tage) wird Sebelipase alfa an 52 Tagen (einmal wöchentlich) appliziert. Es werden somit 52 Durchstechflaschen pro Jahr pro Patient verbraucht.

Zur Ermittlung des Verbrauches pro Gabe für LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten der Zulassungsstudie ARISE herangezogen (analog zu dem Beschluss des G-BA zu Elosulfase alfa) [3, 5]. Die Symptomatik des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalters variiert stark. Patienten, die noch im Kindes- oder Jugendalter diagnostiziert werden, haben in der Regel einen schwereren Krankheitsverlauf als Patienten, die erst im Erwachsenenalter diagnostiziert werden und es ist davon auszugehen, dass insbesondere jüngere Patienten eine Behandlung mit Sebelipase alfa in Anspruch nehmen werden. Dementsprechend lag das Durchschnittsalter in der Studie ARISE bei nur 16,9 Jahren und es wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 48,34 kg gemessen [5]. In einer Literaturrecherche zu Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter war das Durchschnittsalter identifizierter Fallberichte ebenfalls sehr gering (Männer: 17,7 Jahre, Frauen: 18,5 Jahre, n=135). Das mediane Alter des Erkrankungsbeginns lag bei 5 Jahren und 83 % der Patienten war zu Erkrankungsbeginn 12 Jahre oder jünger [6]. In einer weiteren Studie lag das mediane Erkrankungsalter bei 5,8 Jahren und 81 % der Patienten (n=48) waren jünger als 18 Jahre alt [7]. Konkrete Angaben zum Gewicht der Patienten lagen in beiden Studien nicht vor, jedoch wurden

[10] Rechnung: (1 mg*4,87 kg) bis (3 mg*4,87 kg) = 4,87 – 14,61 mg.

Wachstumsstörungen als Manifestation des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter analog zu anderen Stoffwechselerkrankungen beschrieben [6, 7]. Aufgrund der obigen Begründung erscheint es somit gerechtfertigt das durchschnittliche Körpergewicht der ARISE-Studie von 48,34 kg für die Berechnung des Verbrauches pro Gabe heranzuziehen. Daraus ergibt sich bei einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht eine Dosis von 48,34 mg pro Gabe[11]. Eine Durchstechflasche enthält 20 mg. Da laut Produktinformation die Durchstechflasche nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt ist, wird Verwurf berücksichtigt. Folglich verbraucht der Patient 3 Durchstechflaschen pro Gabe. In einem Behandlungsjahr (365 Tage) wird Sebelipase alfa an 26 Tagen (jede zweite Woche) appliziert. Folglich werden 78 Durchstechflaschen pro Jahr pro Patient verbraucht.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

[11] Rechnung: (1 mg*48,34 kg) = 48,34 mg.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Kanuma® 2mg/ml 20mg Infusionslösung-Konzentrat, Durchstechflasche, 10ml, PZN: 11332426, AVP: 11.016,91 €	10.386,54 € [628,60 €;1,77 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie [a]	nicht zutreffend	nicht zutreffend
[a] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der vom pU festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 8.980,00 € für eine Durchstechflasche mit 10 ml (2 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis für die Einzelpackung ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [8] berechnet worden und beträgt 11.016,91 €. Der Großhandelszuschlag fällt hier nicht an, da die Arzneimittel direkt vom pharmazeutischen Unternehmer an die Apotheken geliefert werden. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge in Höhe von 630,37 € (Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V i. H. v. 1,77 € + Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V i. H. v. 7 % entsprechend 628,60 € [9]) ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 10.386,54 €.

Tabelle 3-10: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Produkt**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**	**AM-Kosten pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatz-therapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Säuglingsalter (< 6 Monate)	Kanuma® 2mg/ml 20mg Infusionslösung-Konzentrat, Durchstechflasche, 10ml, PZN: 11332426, AVP: 11.016,91 €	10.386,54 €	52 Durchstech-flaschen (52 Packungen)	540.100,08 €
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatz-therapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Kindes- und Erwachsenenalter	Kanuma® 2mg/ml 20mg Infusionslösung-Konzentrat, Durchstechflasche, 10ml, PZN: 11332426, AVP: 11.016,91 €	10.386,54 €	78 Durchstech-flaschen (78 Packungen)	810.150,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
nicht zutreffend [a]	-	-	-	-	-

[a] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-10 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die

Arzneimittelkosten wurden abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a), erhoben.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Säuglingsalter (< 6 Monate)	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Kindes- und Erwachsenenalter	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend [a]	-	-	-	-

[a] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da es sich bei Sebelipase alfa um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden. Somit können per Definition keine im Sinne der Modulvorlage des G-BA regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge sind für Sebelipase alfa keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Darüber hinaus sind gemäß G-BA-Vorgaben lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten sowie anfallende Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse,

Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen [10]. Laut Produktinformation zu Sebelipase alfa fallen keine zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV gemäß dieser Definition an [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Säuglingsalter (< 6 Monate)	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Kindes- und Erwachsenenalter	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend [a]	-	-	-	-

[a] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Die nachfolgende Tabelle 3-14 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-14: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr**	**Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Säuglingsalter (< 6 Monate)	540.100,08 €	-	540.100,08 €
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Kindes- und Erwachsenenalter	810.150,12 €	-	810.150,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend [a]	-	-	-	-

[a] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro [a]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Säuglingsalter (< 6 Monate)	540.100,08 €	2.160.400 € – 2.700.500 €
Sebelipase alfa (Kanuma®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) im Kindes- und Erwachsenenalter	810.150,12 €	21.874.053 € – 678.905.801 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend [b]	-	-	-

[a] Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

[b] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sebelipase alfa wird zur Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel jeden Alters eingesetzt. Da diese Erkrankung sehr selten ist, handelt es sich um eine sehr kleine Gruppe von Personen, die für eine Behandlung von Sebelipase alfa in Frage kommt.

Eine verlässliche Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile von Sebelipase alfa ist nicht möglich. Aufgrund der Unsicherheiten der in Abschnitt 3.2.3 geschätzten Angaben zur Prävalenz der Patientenpopulation im dargelegten Anwendungsgebiet ist eine Prognose der Versorgungsanteile sehr schwierig und nur mit Vorsicht zu interpretieren. Dennoch werden im Folgenden die therapeutischen Möglichkeiten, Kontraindikationen, Immunogenität, Therapieabbrüche und besondere Patientengruppen für die Säuglinge bzw. Kinder- und Erwachsene mit LAL-Mangel separat diskutiert.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

Therapeutische Möglichkeiten

Derzeit gibt es keine zugelassene therapeutische Alternative zur Behandlung des LAL-Mangels. Die Zulassung umfasst Patienten aller Altersklassen mit dieser Diagnose. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und des aggressiven Verlaufes im Säuglingsalter sowie frühzeitiger Mortalität im ersten Lebensjahr ist zu erwarten, dass alle diagnostizierten Säuglinge mit dieser neuen Therapieoption behandelt werden.

Die bisherigen therapeutischen Möglichkeiten beschränken sich auf eine Linderung der Symptome; eine hämatopoetische Stammzelltransplantation hat bestenfalls experimentellen Charakter [11-14]. Diese unterstützenden Maßnahmen heilen nicht den zugrundeliegenden Enzymdefekt und halten somit auch nicht den Krankheitsverlauf auf. Es wird erwartet, dass Sebelipase alfa die bisherigen supportiven, therapeutischen Möglichkeiten weitestgehend ablösen wird, da es als Enzymersatztherapie die derzeit einzige wirksame Therapieform für Patienten mit LAL-Mangel darstellt. So ist Sebelipase alfa die erste Therapieoption, die an der Ursache der Symptome des LAL-Mangels ansetzt. Klinische Studien zur Sebelipase alfa zeigen insbesondere für Patienten im Säuglingsalter dramatische positive Effekte hinsichtlich der Mortalität [2].

Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter werden im Allgemeinen im ambulanten Behandlungskontext von spezialisierten Ärzten bestenfalls im Rahmen eines multimodalen, interdisziplinären Behandlungskonzeptes therapiert. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Vielzahl betroffener Organsysteme sind verschiedene interventionelle und supportive Maßnahmen zur Behandlung der Patienten notwendig. Die Therapie mit Sebelipase alfa findet an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Betreuung statt. In der LAL-CL03-Studie verbesserte sich nach nur wenigen Wochen die Symptomatik [2], so dass davon auszugehen ist, dass der Umsatzanteil nach der subakuten Phase vorwiegend in den ambulanten Bereich fällt.

Kontraindikationen

Sebelipase alfa ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie einen der sonstigen Bestandteile von Sebelipase alfa (Abschnitt 6.1 der Produktinformation von Sebelipase alfa) [1]. In der Studie LAL-CL03 wurden keine Fälle mit einer nicht kontrollierbaren Hypersensibilisierung beschrieben [2].

Immunogenität

Siebenundfünfzig Prozent (4/7) der Säuglinge, die in der LAL-CL03-Studie mit Sebelipase alfa behandelt worden sind, entwickelten Anti-Wirkstoff-Antikörper, die aber in keinem Fall zu einem Studienabbruch führten. Patienten, die Anti-Wirkstoff-Antikörper entwickelten, wurden näher untersucht, um festzustellen, ob es sich um neutralisierende Antikörper, Antikörper die sowohl die LAL-Enzymaktivität als auch die zelluläre LAL-Aufnahme inhibieren, handelt. Zwei dieser vier Patienten waren auch positiv für neutralisierende Antikörper. In drei der vier Patienten haben die Wirksamkeitsstudien keine Korrelation zwischen spezifischen Antikörpern und der Wirksamkeit von Sebelipase alfa gezeigt. Es wurde vermutet, dass die Anwesenheit neutralisierender Antikörper in einem Patienten mit der anhaltenden geringen Wachstumsrate in Zusammenhang steht. Dieser Patient erhielt aus diesem Grund im Alter von 23,3 Monaten eine Dosissteigerung auf 5 mg/kg wöchentlich. Langzeitdaten zur Beurteilung dieser Dosiserhöhung liegen noch nicht vor. Es gab keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Antikörper und weiteren klinischen Endpunkten sowie keine Hinweise auf ein vermindertes klinisches Ansprechen bei den anderen drei Patienten mit Antikörperbildung. Das Auftreten neutralisierender Antikörper stand nicht in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen oder Infusions-assoziierten Reaktionen [2].

Therapieabbrüche

In der Studie LAL-CL03 hat kein Patient die Therapie abgebrochen. Die drei Todesfälle, die in dieser Studie beschrieben worden sind, sind auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium der Patienten bei Studieneintritt zurückzuführen und wurden nicht mit der Behandlung mit Sebelipase alfa assoziiert. Für die Schätzung der Versorgungsanteile hat die Abbruchrate folglich keinen Einfluss.

Besondere Patientenpopulationen

Aus den Studienergebnissen sind keine Hinweise erkennbar, die nahelegen würden, einzelne Populationen bzw. Subgruppen von der Therapie mit Sebelipase alfa auszuschließen. Die Säuglinge mit LAL-Mangel profitieren dramatisch von der Therapie mit Sebelipase alfa. Ohne Behandlung versterben die Säuglinge durch den raschen und schweren Krankheitsverlauf in der Regel in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten [15, 16]. Durch den rapid-progressiven Krankheitsverlauf im Säuglingsalter wird eine frühzeitige Behandlung unmittelbar nach Diagnosestellung nahegelegt, um irreversible Schädigungen der Zellen zu vermeiden.

Es wird erwartet, dass oben genannte Ereignisse keinen oder nur sehr geringen Einfluss auf den Versorgungsanteil haben werden, sodass ein Versorgungsanteil von 100 % geschätzt wird.

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Therapeutische Möglichkeiten

Derzeit gibt es keine zugelassene therapeutische Alternative zur Behandlung des LAL-Mangels. Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich auf eine Symptombehandlung wie zum Beispiel der Versuch einer Cholesterinsenkung im Plasma, um so den Krankheitsfortschritt besonders mit Blick auf die Gefäßerkrankungen zu verzögern. Im Falle eines drohenden Leberversagens werden auch Lebertransplantationen durchgeführt [15]. Diese Maßnahmen setzen allerdings nicht an dem zugrundeliegenden Enzymdefekt an und halten somit auch nicht den Krankheitsverlauf auf. Sebelipase alfa ist die erste und einzige Therapieoption, die an der Ursache der Symptome des LAL-Mangels ansetzt.

Der Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter variiert stark und ist nicht vorhersehbar. Es handelt sich beim dem LAL-Mangel um eine sehr seltene Erkrankung, für die nur wenige Daten und Erfahrungswerte vorliegen. Aus diesem Grund ist es derzeit nicht möglich eine fundierte Einschätzung zu dem Versorgungsanteil in dieser Patientengruppe zu treffen.

Der Umsatzanteil wird fast ausschließlich im ambulanten Bereich erwartet.

Kontraindikationen

Sebelipase alfa ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie einen der sonstigen Bestandteile von Sebelipase alfa (Abschnitt 6.1 der Produktinformation von Sebelipase alfa) [1]. Lediglich ein Patient der ARISE Studie hat die Therapie aufgrund einer schweren Infusions-assoziierten Reaktion abgebrochen. Es wird versucht diesen Patienten in der offenen Behandlungsphase wieder einzugliedern.

Immunogenität

Fünfunddreißig Sebelipase alfa behandelte Patienten wurden auf die Entwicklung von Sebelipase alfa-spezifische Antikörper untersucht. Bei fünf (14 %) Patienten wurden zu mindestens einem Zeitpunkt der doppel-blinden Behandlungsphase spezifische Antikörper identifiziert. Zwei dieser fünf Patienten zeigten zu mehr als einem erhobenen Zeitpunkt spezifische Antikörper. Keiner dieser fünf Patienten entwickelte neutralisierende Antikörper (Antikörper, die sowohl die LAL-Enzymaktivität als auch die zelluläre LAL-Aufnahme inhibieren). Es gab keine Hinweise auf einen Zusammenhang der spezifischen Antikörper mit der Wirksamkeit von Sebelipase alfa oder mit unerwünschten Ereignissen [5].

Therapieabbrüche

In der Studie ARISE hat ein Patient (3 %) die Therapie aufgrund einer schweren Infusions-assoziierten Reaktion, die 8,5 Stunden nach der zweiten Infusion in der doppel-blinden Studienphase eintrat, abgebrochen. Für diesen 13-jährigen Patienten waren bestehende Allergien gegen Morphin, umweltbedingte Allergien und Allergien gegen bestimmte Pflanzen bekannt. Nach der ersten Infusion im Rahmen der ARISE Studie zeigte dieser Patient bereits einen milden Hautausschlag. Aus diesem Grund wurde er vor der zweiten Infusion mit

Prednison und Cetirizin vorbehandelt, was jedoch die allergische Reaktion nicht verhindern konnte [5].

Besondere Patientenpopulationen

Aus den Studienergebnissen sind keine Hinweise erkennbar, die nahelegen würden, einzelne Populationen bzw. Subgruppen von der Therapie mit Sebelipase alfa auszuschließen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da wie oben angegeben für den LAL-Mangel im Säuglingsalter von einem Versorgungsanteil von 100 % ausgegangen wird, werden sich keine Änderungen für die in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Die Jahrestherapiekosten für die Dauertherapie der GKV-Zielpopulation des LAL-Mangels im Säuglingsalter betragen somit 2.160.400 € bis 2.700.500 €.

Eine Einschätzung des Versorgungsanteils des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalters ist aufgrund des variablen und nicht vorhersehbaren Krankheitsverlaufes und der limitierten Datenlage der sehr seltenen Erkrankung derzeit nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Ermittlung des Apothekenabgabepreises für Sebelipase alfa und die Berechnung der Kosten für die GKV wurde die Arzneimittelpreisverordnung und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Für die Angaben des Behandlungsmodus und des Verbrauches wurde die Produktinformation von Sebelipase alfa verwendet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (2015): Kanuma: EPAR - Produktinformation Stand: 01.09.2015. [Zugriff: 17.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf.
2. Synageva BioPharma (2014): Clinical Study Report LAL-CL03 - An Open Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SBC-102 in Children with Growth Failure Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elosulfase alfa. [Zugriff: 15.06.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2100/2014-11-20_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_2014-06-01-D-114_BAnz.pdf
4. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006): WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization. [Zugriff: 01.07.2015]. URL: http://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf?ua=1.
5. Synageva BioPharma (2014): Clinical Study Report LAL-CL02 - A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of SBC-102 in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency - ARISE.
6. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ (2013): Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. Journal of hepatology; 58(6):1230-43.
7. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. (2015): Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency - a Longitudinal Assessment of 48 Children and Adults. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition; doi: 10.1097/MPG.0000000000000935.
8. Bundesregierung. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreis V) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), zuletzt geändert durch Art. 2b 14.SGB V ÄnderungsG vom 27.3.2014 (BGBl. I S. 261). 1980.

9. Bundesregierung (1988): Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung vom 20. Dezember 1988 (BGBl. I S. 2477), zuletzt geändert durch Art. 1 und 2 PräventionsG vom 17.7.2015 (BGBl. I S. 1368).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtliche (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. [Zugriff: 06.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf.
11. Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I (2007): Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. European journal of pediatrics; 166(7):663-6.
12. Krivit W, Peters C, Dusenbery K, Ben-Yoseph Y, Ramsay NK, Wagner JE, et al. (2000): Wolman disease successfully treated by bone marrow transplantation. Bone marrow transplantation; 26(5):567-70.
13. Tolar J, Petryk A, Khan K, Bjoraker KJ, Jessurun J, Dolan M, et al. (2009): Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. Bone marrow transplantation; 43(1):21-7.
14. Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P (2013): Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications. Molecular genetics and metabolism; 109(2):224-6.
15. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. (2014): Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis; 235(1):21-30.
16. Seedorf U (2014): Cholesterinesterspeicherkrankheit (CESD). In: vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U: Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen. Berlin: 361-8.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Produktinformation [1].

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 Reexpositions-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 Kanuma behandelten Patienten (19 % 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.

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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 33 mg Natrium pro Durchstechflasche und wird in isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Kanuma bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation). Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Kanuma während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten aus Studien an stillenden Frauen vor. Es ist nicht bekannt, ob Kanuma in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen werden soll oder ob die Behandlung mit Kanuma unterbrochen

werden soll/auf die Behandlung mit Kanuma verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität in Kanuma behandelten Patienten vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine beeinträchtigte Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kanuma hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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.

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

Die Verabreichung der verdünnten Lösung an die Patienten sollte mit einem schwach proteinbindenden Infusionsbesteck erfolgen, das mit einem schwach proteinbindenden 0,2-µm-Inline-Filter mit einer Oberfläche von mehr als 4,5 cm^2, sofern verfügbar, ausgestattet ist, um Filterverstopfungen zu vermeiden.

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 Kühlschrankes 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. Nicht 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 3-16 für die empfohlenen Gesamtinfusionsvolumina nach Gewichtsbereich. Die Lösung sollte vorsichtig gemischt und nicht geschüttelt werden.

Tabelle 3-16: Empfohlenes Infusionsvolumen (1 mg/kg dose) [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.

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.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß den Angaben aus Anhang II Abschnitt B wird auf eine eingeschränkte ärztliche Verschreibung bzw. Anhang I, Abschnitt 4.2 der Produktinformation hingewiesen. Abschnitt 4.2 der Produktinformation besagt, dass die Therapie mit Sebelipase alfa von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselstörungen oder chronischen Lebererkrankungen überwacht werden. Sebelipase alfa sollte von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal, das medizinische Notfälle bewältigen kann, verabreicht werden [1].

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

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegt kein Anhang IV vor.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Angaben zum Risikomanagement-Plan (RMP) wurden in EPAR gemacht [2]:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Einführung von Kanuma in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format von Informationsmaterial, einschließlich Kommunikationsmedien, Verbreitungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen Landesbehörde abstimmen.

Das Informationsmaterial dient dazu, Angehörige von Gesundheitsberufen anzuregen, Patienten in die prospektive Registerstudie für Krankheiten und klinische Behandlungsergebnisse für Patienten mit Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) (LAL-Mangel-Registerstudie) aufzunehmen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Kanuma zu überwachen, insbesondere mit Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, und die Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern, die das Ansprechen auf das Arzneimittel beeinflussen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Kanuma in Verkehr gebracht wird, alle Angehörige der Gesundheitsberufe, die voraussichtlich Kanuma anwenden werden, Zugang zu dem Informationsmaterial haben.

Das Informationsmaterial sollte Folgendes umfassen:

- Fachinformation
- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe

Der Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe soll folgende Schlüsselelemente enthalten:

- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zum Überempfindlichkeitsrisiko, einschließlich Anaphylaxie oder Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern, mit besonderem Hinweis auf Symptome, Zeit bis zum Einsetzen und Schweregrad.

- Informationen zum Umgang mit Patienten, bei denen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, auftreten.

- Angaben zur Überwachung auf eine mögliche Bildung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern nach der Einleitung der Behandlung mit Kanuma, insbesondere bei Patienten unter Kanuma, bei denen klinisch bedeutsame Überempfindlichkeitsreaktionen oder ein potenzieller Verlust des klinischen Ansprechens auftreten.

- Information an Angehörige von Gesundheitsberufen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dafür zuständig ist, den Test für die Überwachung von Patienten mit positivem Befund auf Anti-Wirkstoff-Antikörper, einschließlich der Modalitäten für die Anforderung des Tests, bereitzustellen.

- Informationen zur laufenden LAL-Mangel-Registerstudie, einschließlich der Bedeutung der Aufnahme von Patienten, auch der nicht mit Kanuma behandelten, und der Modalitäten für die Teilnahme.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	**Fällig am**
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): LAL-Mangel-Registerstudie: Nichtinterventionelle, multizentrische, prospektive Registerstudie für Krankheiten und klinische Behandlungsergebnisse für Patienten mit Mangel an lysosomaler saurer Lipase, um die Krankheit, ihre Progression und zusammenhängende Komplikationen besser zu verstehen und die langfristige Wirksamkeit (Normalisierung der Leberfunktion) und Sicherheit von Kanuma (insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, und die Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern, die das Ansprechen auf das Arzneimittel potenziell beeinflussen) gemäß dem vereinbarten Prüfplan zu bewerten.	Zwischenberichte voraussichtlich jährlich innerhalb von PSURs Studienabschlussbericht voraussichtlich Jan. 2027

Studie LAL-CL08: eine offene Phase-2-Studie an Säuglingen mit fortschreitendem LAL-Mangel zur Untersuchung langfristiger Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten. Die Wirksamkeitsziele sind die Bewertung der Leberfunktion im Laufe der Zeit bis zu 3 Jahre und des Überlebens nach 12 Monaten. Die Sicherheitsziele sollten sich auf Überempfindlichkeitsreaktionen, insbesondere die Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern, die das Ansprechen auf das Arzneimittel beeinflussen, konzentrieren.	Studienabschlussbericht voraussichtlich Dezember 2018

Zusätzlich wurde eine klinische Studie LAL-CL06 initiiert, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Sebelipase alfa in einer pädiatrischen Population im Alter von 2 bis 4 Jahren untersucht sowie die Entwicklung und Auswirkung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern auf das Ansprechen von Sebelipase alfa.

Risk Management Plan

Tabelle 3-17: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung [2]

Sicherheitsbedenken	**Routine-Maßnahmen zu Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Wichtige erkannte Risiken		
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie	Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie sind in Abschnitt 4.4 der Produktinformation („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) zusammengefasst (sieh auch Abschnitt 3.4.1.) Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie stehen, werden in Abschnitt 4.8 („Nebenwirkungen“) der Produktinformation aufgeführt.	Informationsmaterial/Leitfaden mit folgenden Informationen: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zum Überempfindlichkeitsrisiko, einschließlich Anaphylaxie Information an Angehörige von Gesundheitsberufen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dafür zuständig ist, den Test für die Überwachung von Patienten mit positivem Befund auf Anti-Wirkstoff-Antikörper, einschließlich der Modalitäten für die Anforderung des Tests, bereitzustellen.
Wichtige potentielle Risiken		
Bildung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern	Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ führt an, dass bei schweren Infusionsreaktionen sowie bei mangelnder Wirksamkeit oder Wirkungsverlust die Patienten auf das Vorhandensein von Antikörpern getestet werden sollten. Abschnitt 4.8 der Produktinformation („Nebenwirkungen“) bietet zusätzliche Informationen über Nebenwirkungen.	Informationsmaterial/Leitfaden mit folgenden Informationen: Warnhinweise zu dem möglichen Risiko einer Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern. Information an Angehörige von Gesundheitsberufen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dafür zuständig ist, den Test für die Überwachung von Patienten mit positivem Befund auf Anti-Wirkstoff-Antikörper, einschließlich der Modalitäten für die Anforderung des Tests, bereitzustellen.
Gebrauch bei Patienten mit Hühnerei-Allergie	Abschnitt 2 der Produktinformation („Qualitative und quantitative Zusammensetzung“) spezifiziert die Zusammensetzung des Arzneimittels. Abschnitt 4.4 der Produktinformation („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) führt zudem an, dass das Arzneimittel Spuren von Eiproteinen enthalten und dass	Keine Vorschläge

	Patienten mit bekannten Allergien gegen Eier von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen waren.	
Fehlende Informationen		
Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahren[1]	Abschnitt 4.2 („Dosierung und Art der Anwendung“) und Abschnitt 5.2 („Pharmakokinetische Eigenschaften“) der Produktinformation führt an, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahren nicht untersucht wurde und keine alternative Dosierungsempfehlung für diese Patienten gegeben werden kann.	Keine Vorschläge
Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren[2]	Abschnitt 4.2 („Dosierung und Art der Anwendung“) und Abschnitt 5.2 („Pharmakokinetische Eigenschaften“) der Produktinformation führt an, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren nicht untersucht wurde und keine alternative Dosierungsempfehlung für diese Patienten gegeben werden kann.	Keine Vorschläge
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Abschnitt 4.6 der Produktinformation („Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“) informiert, dass keine Daten zur Anwendung von Kanuma bei Schwangeren und stillenden Frauen vorliegen. Präklinische Daten zur Sicherheit werden in Abschnitt 5.3 der Produktinformation zusammengefasst.	Keine Vorschläge
langfristige Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten	Die Kanuma-Behandlung sollte von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselstörungen oder chronischen Lebererkrankungen überwacht werden.	Keine Vorschläge

[1] Um den Krankheitsverlauf und Behandlungsmöglichkeiten der LAL-Patienten und auch von Merkmalsträgern zu untersuchen, wurde ein globales Register (LAL-REG-12) initiiert, welches auch Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Patienten > 65 Jahren liefern soll.

[2] Die laufende, einarmige Phase II Studie LAL-CL06 schließt alle Patienten ein, die für andere laufenden Studien nicht in Frage kamen (u.a. auch Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren).

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Modul Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) des zu bewertenden Arzneimittels sowie auf den EPAR.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (2015): Kanuma: EPAR - Produktinformation Stand: 01.09.2015. [Zugriff: 17.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf.
2. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (2015): Kanuma - Assessment report (EPAR) - Procedure No. EMEA/H/C/004004/000 (2015): Stand: 01.09.2015. [Zugriff: 17.09.2015]. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004004/WC500192717.pdf.