Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sebelipase alfa (Kanuma®)

Synageva BioPharma Limited

Modul 4 A

Lysosomale Saure Lipase-Mangel

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **11**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **14**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 15
4.2 Methodik 29
4.2.1 Fragestellung 29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 32
4.2.3 Informationsbeschaffung 34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 39
4.2.5.3 Meta-Analysen 55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 76
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT 76
4.3.1.3.1.1 Normalisierung der ALT-Werte – RCT 78
4.3.1.3.1.2 Reduktion des Lebervolumens – RCT 84
4.3.1.3.1.3 Reduktion des Leberfettanteils – RCT 88
4.3.1.3.1.4 Reduktion des Milzvolumens – RCT 92
4.3.1.3.1.5 Reduktion des Milzfettanteils – RCT 95

4.3.1.3.1.6 Reduktion der LDL-C-Werte – RCT ... 99
4.3.1.3.1.7 Anstieg der HDL-C-Werte – RCT ... 102
4.3.1.3.1.8 FACIT-Fatigue – RCT ... 105
4.3.1.3.1.9 CLDQ-Fragebogen – RCT ... 108
4.3.1.3.1.10 PedsQL™-Fragebogen – RCT ... 113
4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle – RCT ... 117
4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT ... 123
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 127
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 128
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 131
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 131
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 131
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 132
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 132
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 132
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 135
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 135
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 135
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 135
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 136
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 136
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 137
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 138
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 138
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 138
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 140
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 143
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 144
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 145
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 145
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 153
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 155
4.3.2.3.3.1 Überleben bis zum 12. Lebensmonat – weitere Untersuchungen ... 155
4.3.2.3.3.2 Altersabhängiges Gewicht (WFA) – weitere Untersuchungen ... 164
4.3.2.3.3.3 ALT – weitere Untersuchungen ... 172
4.3.2.3.3.4 Lebervolumen – weitere Untersuchungen ... 177
4.3.2.3.3.5 Milzvolumen – weitere Untersuchungen ... 181
4.3.2.3.3.6 Denver II-Entwicklungstest – weitere Untersuchungen ... 185
4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen – weitere Untersuchungen ... 188

4.3.2.3.3.8 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen ... 193
4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 199
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 199
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 206
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 206
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 211
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 223
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 223
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 223
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 223
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 224
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 225
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 226
4.7 Referenzliste ... 226
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 233
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 238
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 241
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 242
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 248
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 290

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Zusatznutzen 33
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Zusatznutzen 33
Tabelle 4-3: Übersicht über die definierten Populationen in LAL-CL03 und LAL-1-NH01 .. 58
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Normalisierung der ALT-Werte 78
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Normalisierung der ALT-Werte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Normalisierung der ALT-Werte (Änderung von Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) 80
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Normalisierung der ALT-Werte (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) 83
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Reduktion des Lebervolumens 84
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion des Lebervolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Reduktion des Lebervolumens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) 86
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Reduktion des Leberfettanteils 88
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion des Leberfettanteils in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Reduktion des Leberfettanteils aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) ... 90
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Reduktion des Milzvolumens ... 92
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion des Milzvolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Reduktion des Milzvolumens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) ... 93
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Reduktion des Milzfettanteils ... 95
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion des Milzfettanteils in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Reduktion des Milzfettanteils aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) ... 97
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Reduktion der LDL-C-Werte ... 99
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der LDL-C-Werte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Reduktion der LDL-C-Werte (Änderung von Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) ... 101
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Anstieg der HDL-C-Werte ... 102
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anstieg der HDL-C-Werte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Anstieg der HDL-C-Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) ... 104
Tabelle 4-35: Operationalisierung von FACIT-Fatigue ... 105
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-37: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderung von Baseline (ARISE) ... 106
Tabelle 4-38: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responder-Analyse ... 107
Tabelle 4-39: Operationalisierung von CLDQ-Fragebogen ... 108
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CLDQ-Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 109
Tabelle 4-41: Ergebnisse für CLDQ-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) ... 109
Tabelle 4-42: Operationalisierung von PedsQL™-Fragenbogen ... 113
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PedsQL™-Fragenbogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
Tabelle 4-44: Ergebnisse für PedsQL™-Fragenbogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) ... 115

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle 117

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) 120

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MedRA), die bei mind. 5 % der Patienten auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) 121

Tabelle 4-49: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 123

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Infusions-assoziierte Reaktionen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) 125

Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Immunogenität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE) 126

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 132

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 133

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 133

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 133

Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 134

Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 136

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 136

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 137

Tabelle 4-61: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-62: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-63: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-64: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 144
Tabelle 4-65: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 146
Tabelle 4-66: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 147
Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 147
Tabelle 4-68: Übersicht über die definierten Population in LAL-CL03 ... 149
Tabelle 4-69: Übersicht über die definierten Population in LAL-1-NH01 ... 152
Tabelle 4-70: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 154
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 155
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Überleben bis zum 12. Lebensmonat – weitere Untersuchungen ... 155
Tabelle 4-73: Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die bis zum 12. Lebensmonat überleben aus den Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01. ... 157
Tabelle 4-74: Kaplan-Meier-Schätzer und Behandlungseffekt der Überlebenszeitanalysen der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 ... 161
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Altersabhängiges Gewicht (WFA) – weitere Untersuchungen ... 164
Tabelle 4-76: Altersabhängiges Gewicht (WFA, *weight-for-age*) und Änderung von Baseline in der LAL-CL03-Studie: Standard Deviation Score (SDS) ... 166
Tabelle 4-77: Altersabhängiges Gewicht (WFA, *weight-for-age*) und Änderung von Baseline in der LAL-CL03-Studie: Perzentile ... 167
Tabelle 4-78: Gegenüberstellung der WFA-Standard Deviation Scores (SDS) der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 ... 170
Tabelle 4-79: Gegenüberstellung der WFA-Perzentile der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 ... 171
Tabelle 4-80: Operationalisierung von ALT – weitere Untersuchungen ... 172
Tabelle 4-81: ALT-Werte und Änderung von Baseline in der LAL-CL03-Studie ... 173
Tabelle 4-82: Gegenüberstellung der ALT-Werte der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 zu Baseline bzw. vor der Diagnosestellung und zu Studienwoche 60 bzw. vor dem Tod ... 176
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Lebervolumen – weitere Untersuchungen ... 177
Tabelle 4-84: Messungen zur Bestimmung des Lebervolumens je Patient (abdominales Ultraschall) ... 178
Tabelle 4-85: Messungen zur Bestimmung des Lebervolumens je Patient (MRT) ... 179
Tabelle 4-86: Operationalisierung von Milzvolumen – weitere Untersuchungen ... 181

Tabelle 4-87: Messungen zur Bestimmung des Milzvolumens je Patient (abdominales Ultraschall) ... 182
Tabelle 4-88: Messungen zur Bestimmung des Milzvolumens je Patient (MRT) ... 183
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Denver II-Entwicklungstests – weitere Untersuchungen ... 185
Tabelle 4-90: Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests je Patient ... 186
Tabelle 4-91: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen – weitere Untersuchungen ... 188
Tabelle 4-92: Patienten mit UEs in der LAL-CL03-Studie ... 189
Tabelle 4-93: Auflistung unerwünschte Ereignisse, die in mehr als einem Patienten in der LAL-CL03-Studie berichtet wurden ... 191
Tabelle 4-94: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen ... 193
Tabelle 4-95: Übersicht aller in der LAL-CL03-Studie aufgetretenen IARs ... 194
Tabelle 4-96: Antikörper-Bildung zu irgendeinem Zeitpunkt in der LAL-CL03-Studie ... 196
Tabelle 4-97: Kaplan-Meier-Schätzer zu „Zeit bis zum ersten positiven Antikörperbefund“ ... 197
Tabelle 4-98: Übersicht der Endpunkte, die für die Untersuchung des Zusatznutzens herangezogen wurden ... 209
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (historischer Vergleich: LAL-CL03/LAL-1-NH01) ... 212
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter (ARISE) ... 218
Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 223
Tabelle 4-102: Suchstrategie für RCT in MEDLINE ... 234
Tabelle 4-103: Suchstrategie für RCT in EMBASE ... 235
Tabelle 4-104: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries ... 235
Tabelle 4-105: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in MEDLINE ... 236
Tabelle 4-106: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in EMBASE ... 236
Tabelle 4-107: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in den Cochrane Libraries ... 237
Tabelle 4-108: Suche nach RCT bei Clinicaltrials.gov ... 238
Tabelle 4-109: Suche nach RCT im EU Clinical Trials Register ... 238
Tabelle 4-110: Suche nach RCT bei der ICTRP ... 239
Tabelle 4-111: Suche nach RCT bei PharmNet.Bund ... 239
Tabelle 4-112: Suche nach weiteren Untersuchungen bei ClinicalTrials.gov ... 239

Tabelle 4-113: Suche nach weiteren Untersuchungen im EU Clinical Trial Register 240
Tabelle 4-114: Suche nach weiteren Untersuchungen bei der ICTRP 240
Tabelle 4-115: Suche nach weiteren Untersuchungen bei PharmNet.Bund 240
Tabelle 4-116: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-117: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Studie ARISE (LAL-CL02) 249
Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAL-CL03 nach TREND 270
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAL-1-NH01 nach STROBE 283
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARISE 290
Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAL-CL03 310
Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAL-1-NH01 321

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Abbildung 4-2: Design der Studie ARISE 72

Abbildung 4-3: Ergebnisse für Normalisierung der ALT-Werte (Zeitverlauf) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE; Mittelwerte ± SE; FAS) [BL: Baseline; Last DB: Letzter Messzeitpunkt der doppelblinden Studienphase] 81

Abbildung 4-4: Ergebnisse für Normalisierung der ALT-Werte (sortiert nach Ausmaß der Änderung von Baseline bis Last DB) (FAS; ALT in U/L). 82

Abbildung 4-5. Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der Intervention Sebelipase alfa im Anwendungsgebiet LAL-Mangel im Säuglingsalter für weitere Untersuchungen 142

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von der Geburt bis zum Tod in der LAL-CL03 und LAL-1-NH01 160

Abbildung 4-7: Individuelle Verlaufskurven der WFA-Perzentile in der LAL-CL03-Studie 168

Abbildung 4-8: Individuelle Verlaufskurven der ALT-Werte in der LAL-CL03-Studie 175

Abbildung 4-9: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARISE (LAL-CL02) 269

Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie LAL-CL03 282

Abbildung 4-11: Patientenfluss der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 289

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADA	Antikörper gegen Medikamente (Anti-Drug Antibody)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATU	Temporary Authorization for Use
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
BMIFA	Body Mass Index For Age
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFR	Code for Federal Regulations
CFSAN	Center for Food Safety and Applied Nutrition
CL	Clearance
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
C_{max}	Konzentrationsmaximum
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRO	Clinical Research Organisation
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form
EET	Enzymersatztherapie
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERT	Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy)
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FAS	Full Analysis Set
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
H‘ g	Hedges‘ g
HCFA	Altersabhängiger Kopfumfang (Head Circumference for Age)

HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HFA	Altersabhängige Körpergröße (Height For Age)
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylgutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bzw. Statine)
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Qualität of Life)
IAR	Infusions-assoziierte Reaktion
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LAL	Lysosomale Saure Lipase (Lysosomal Acid Lipase)
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LFA	Altersabhängige Körperlänge (Length For Age)
LLM	Lipidsenkende Medikation (Lipid lowering medication)
LLN	Unterer Normalwert (Lower Limit of Normal)
MAA	Zulassungsantrag (Market Authorization Application)
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MD	Mittelwertsdifferenz (bzw. Behandlungsdifferenz)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEGE	Multiecho Gradientecho
MeSH	Medical Subject Headings (Schlagwörter)
MN	Vielfaches des Normalwerts (Multiples of normal)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUACFA	Altersabhängiger Armumfang (Mid-Upper Arm Circumference for Age)
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (Non-alcoholic fatty liver disease)
NCI	National Cancer Institute
PD	Pharmakodynamik
PDFF	Protonendichte-Fettfraktion
PedQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™
PES	Primary Efficacy Set

PK	Pharmakokinetik
PPS	Per Protocol Set
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAP	Statistical Analysis Plan
SC	Safety Committee
SDS	Standard Deviation Score (Z-Score)
SFA	Altersabhängige Statur (Stature for age)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Produktinformation)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
$t_{1/2}$	Terminale Halbwertszeit
TC	Gesamtcholesterin (Total Cholesterol)
TFHN	Transfusion-Free Haemoglobin Normalization
TG	Triglyzeride
T_{max}	Zeit bis zur maximalen Konzentration
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
WFA	Altersabhängiges Gewicht (Weight for age)
WFH	Körperhöhen-abhängiges Gewicht (Weight-For-Height)
WFL	Körperlängen-abhängiges Gewicht (Weight-For-Length)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WNL	Innerhalb der Norm (Within the Normal Limits)

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.3.2.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa (Kanuma®) in der zugelassenen Formulierung und Dosierung bei der Behandlung eines Mangels an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) bei Patienten jeden Alters. Beim LAL-Mangel handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, und Sebelipase alfa ist für die Langzeitbehandlung von Patienten jeglicher Altersklasse zugelassen.

Da es sich bei Sebelipase alfa um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V handelt (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 17. Dezember 2010 (EU/3/10/827), nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für selten Erkrankungen), 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 gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf der Grundlage der pivotalen Zulassungsstudien und im Verhältnis zum Studienkomparator nachzuweisen.

Laut Anwendungsgebiet ist Sebelipase alfa zur Langzeitbehandlung von Patienten jeden Alters mit LAL-Mangel indiziert. LAL-Mangel ist eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine progressive Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in multiplen Organsystemen, insbesondere in der Leber und Milz charakterisiert wird. Ursache ist ein genetisch bedingter Defekt im Enzym LAL, der eine sehr geringe oder vollständig fehlende Enzymaktivität zur Folge hat. Die Behandlung mit Sebelipase alfa ist eine Enzymersatztherapie (EET), die an der Ursache der Symptome ansetzt.

LAL-Mangel betrifft Patienten jeder Altersgruppe und kann sich vom Säuglingsalter bis ins Erwachsenenalter manifestieren. Beim LAL-Mangel, dessen Symptome schon im Säuglingsalter auftreten, ist keine restliche Enzymaktivität vorhanden und die Krankheit verläuft rapid-progressiv und fatal. Beim LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ist eine variable, sehr geringe restliche Enzymaktivität vorhanden. Die Symptomatik und Progressionsrate variiert und ist nicht vorhersehbar. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt zum einen für Patienten im Säuglingsalter anhand der einarmigen Studie LAL-CL03 und der darin integrierten retrospektiven Studie LAL-1-NH01 sowie für Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter anhand der randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) ARISE. Es werden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung herangezogen. Diese sind in Abschnitt 4.2.2 detailliert dargestellt.

Datenquellen

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die für die Zulassung von Sebelipase alfa relevanten Studien LAL-CL03/ LAL-1-NH01 und ARISE zugrunde gelegt.

Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Dosis-Eskalationsstudie, welche die Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Sebelipase alfa in Säuglingen mit LAL-Mangel und frühen Gedeihstörungen (bezogen auf die Gewichtsentwicklung) untersuchte. Die erste Studienphase zur Bewertung des Effekts von Sebelipase alfa auf das Überleben bis zum 12. Lebensmonat ist abgeschlossen. Eine Nachbeobachtungsstudie ist derzeit noch nicht abgeschlossen und wird daher für das vorliegende Dossier nicht herangezogen.

Bei der LAL-1-NH01-Studie handelt es sich um eine retrospektive, multinationale, multizentrische Studie zur Charakterisierung des Überlebens und Krankheitsverlaufs von Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter. Diese Studie dient als historische Referenz für die Wirksamkeitsstudie LAL-CL03 von Sebelipase alfa, da es keine alternativen Therapien gibt und aus ethischen Gründen (die Ein-Jahres-Mortalität beträgt ohne EET nahezu 100 %) Placebo-kontrollierter Vergleichsarm nicht möglich war.

Bei der Studie ARISE (LAL-CL02) handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa im Vergleich mit Placebo bei Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter über einen Zeitraum von 20 Wochen untersuchte. Die sich hieran anschließende offene Extensionsphase ist derzeit noch nicht abgeschlossen und wird daher in dem vorliegenden Dossier nicht berichtet.

Eine ergänzend durchgeführte bibliographische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern ergaben keine weiteren Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa zur Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel jeglichen Alters herangezogen werden können.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden zunächst Studien im RCT-Design, sofern sie ganz oder teilweise in der oben aufgeführten Indikation von Sebelipase alfa durchgeführt wurden, sofern Sebelipase alfa in der zugelassenen Dosis von 1 bis 3 mg/kg einmal pro Woche (Säuglinge < 6 Monaten) bzw. von 1 mg/kg einmal alle zwei Wochen (Kinder und Erwachsene) verabreicht wurde und sofern sie mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt beinhalteten.

Da für Säuglinge mit LAL-Mangel keine RCT vorliegt, wurden für diese Patientenpopulation ergänzend auch Studien außerhalb des RCT-Designs eingeschlossen, sofern sie die restlichen oben genannten Kriterien erfüllen (s. Abschnitt 4.3.2.3; weitere Untersuchungen).

Ausgeschlossen wurden Studien, die die hier genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, für die keine Volltextpublikation oder kein Studienregistereintrag mit primären Ergebnissen vorlag oder bei denen es sich um eine Mehrfachpublikation handelte. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind detailliert in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse wurden die Verzerrungsaspekte für jede der eingeschlossenen Studien sowohl auf Endpunktebene als auch auf Studienebene einzeln beschrieben und bewertet. Bei den Studien, die nicht dem RCT-Design entsprechen (LAL-CL03 und LAL-1-NH01), wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene nicht bewertet, es muss aber generell von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wurde anhand der einarmigen Studie LAL-CL03 und der zugehörigen retrospektiven Studie LAL-1-NH01 (Säuglinge mit LAL-Mangel) und anhand der randomisierten, kontrollierten Studie ARISE (Kinder und Erwachsene mit LAL-Mangel) nachgewiesen. Diese Studien stellen die Zulassungsstudien für Sebelipase alfa für die Behandlung von LAL-Mangel jeden Alters dar.

LAL-CL03 ist eine einarmige Studie, in die Säuglinge mit LAL-Mangel eingeschlossen wurden, die ohne Behandlung in den ersten Lebensmonaten versterben würden. Daher war ein Kontrollarm ethisch nicht vertretbar. Stattdessen wurde die retrospektive Studie LAL-1-NH01 als Vergleichsgruppe herangezogen, da diese den natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels bei unbehandelten Säuglingen historisch abbildet. Die Bedingungen, um eine externe bzw. historische Kontrolle heranziehen zu können, waren mit dem fatalen Krankheitsverlauf und fehlender, alternativer Behandlungsmöglichkeiten gegeben (siehe auch Abschnitt 4.4.1) [1]. Gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerfO des G-BA ist es anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstruktionen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen. Dies erscheint aus oben genannten Gründen für gerechtfertigt. Der Vergleich der Sebelipase alfa-Behandlung mit einer historischen Kontrolle im Rahmen eines historischen Vergleiches stellt somit die bestmögliche Evidenz dar. Obwohl keine RCTs vorlagen, wurde bestmöglich versucht, die potentiellen Verzerrungsaspekte zu beleuchten.

ARISE entspricht dem höchsten Evidenzgrad der Klassifizierung des IQWiG. Darüber hinaus weist ARISE auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde unterschiedlich bewertet, da bei den mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erhobenen Endpunkten Organvolumen und Organfettanteil nicht für die gesamte Studienpopulation Ergebnisse vorlagen und in der primären Analyse keine Ersetzung fehlender Daten vorgesehen war. Aus diesen Gründen kann bei diesen Endpunkten eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

In Anhang 4-F bzw. in den Abschnitten 4.3.1.2.2 und 4.3.2.3.2.2 (Verzerrungspotential auf Studienebene) sowie den Abschnitten 4.3.1.3 und 4.3.2.3.3 (Verzerrungspotential auf Endpunktebene) ist die Beurteilung des Verzerrungspotentials detailliert dargestellt.

Die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa wurden in den Abschnitten 4.3.1.3.1 und 4.3.2.3.3 4.3.2.3.3.1 ausführlich auf Basis klinisch- und patientenrelevanter Endpunkte dargestellt. Als Grundlage dienten die Studienberichte

einschließlich deren Appendizes sowie weitere Analysen, die speziell für das vorliegende Dossier durchgeführt wurden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum LAL-Mangel im Säuglingsalter basieren auf der einarmigen Zulassungsstudie LAL-CL03 und deren historischer Vergleichsstudie LAL-1-NH01. Die Ergebnisse für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter beruhen hingegen auf einer randomisierten, kontrollierten Studie mit Sebelipase alfa (die Zulassungsstudie ARISE).

LAL-CL03/LAL-1- NH01 (Säuglinge mit LAL-Mangel)

In die Studie LAL-CL03 wurden Säuglinge mit LAL-Mangel, die frühe Gedeihstörungen[1] zeigten (n=8), eingeschlossen. Ein zusätzlicher Patient wurde mit Amendement 8 in die Studie aufgenommen. Dieser Patient zeigte keine frühen Gedeihstörungen[1], aber trotz dessen eine rapid progressive Erkrankung, sodass dem Patienten die Behandlung mit Sebelipase alfa nicht vorenthalten wurde.

Die retrospektive Studie LAL-1-NH01, welche im Rahmen der Zulassung und daher auch für das vorliegende Dossier als historische Kontrolle herangezogen wurde, schloss unbehandelte Säuglinge mit LAL-Mangel ein. Unbehandelt bedeutet in diesem Fall, dass keine vorbereitenden Maßnahmen für eine Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation durchgeführt wurden. Um der Patientenpopulation von LAL-CL03 zu entsprechen, wurden ursprünglich die Patienten der Studie LAL-1-NH01 herangezogen, die unbehandelt nach obiger Definition waren und frühe Gedeihstörungen[1] zeigten (n=21). Aufgrund des Einschlusses des weiteren Patienten in LAL-CL03 (Amendement 8) wurde ergänzend ein Vergleich mit den Patienten aus LAL-1-NH01 herangezogen, die unbehandelt waren, aber keine frühen Gedeihstörungen[1] zeigen mussten (n=25).

Mortalität

Überleben bis zum 12. Lebensmonat

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

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

Sechs der neun eingeschlossenen Patienten (67 %) waren im 12. Lebensmonat noch am Leben. In der retrospektiven Beobachtungsstudie LAL-1-NH01, welche als Kontrolle herangezogen wurde, lebte nach 12 Monaten keiner der Patienten mit frühen Gedeihstörungen[1] mehr. Das mediane Sterbealter lag in dieser Patientengruppe bei nur 3 Monaten (n=21).

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

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

Morbidität

Altersabhängiges Gewicht (WFA)

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

ALT

Die Säuglinge zeigten bereits in Studienwoche 4 eine deutliche Reduktion und somit Verbesserung der ALT-Werte um 66 % unter der Sebelipase alfa-Behandlung (mediane Veränderung: -33.0 U/L, p=0,0625), die anschließend im Verlauf der Studie weitestgehend konstant auf diesem Niveau blieb. Der Behandlungseffekt war jedoch statistisch nicht signifikant, was auf die geringe Anzahl der Studienpopulation (n=4 in Studienwoche 60) und auf hohe intra- und interindividuelle Schwankungen der ALT-Werte bei Säuglingen zurückzuführen ist. Patienten der Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 zeigten hingegen eine fortschreitende Verschlechterung der ALT-Werte im Vergleich zu den Messwerten zu Beginn der Erkrankung (Median zu Baseline: 33,0 U/L, Median vor dem Tod: 75 U/L, n=21).

Lebervolumen

Für fünf der neun Patienten der LAL-CL03-Studie lagen Daten zum Lebervolumen zu Baseline und zu mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt vor (gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Ultraschall) und diese wurden als Vielfaches des

Normalwertes (MN, *multiples of normal*) angegeben und deskriptiv beschrieben. Für vier dieser Patienten wurde eine deutliche Verringerung des Lebervolumens im Studienverlauf festgestellt. Lediglich ein Patient, der zu Baseline ein nur geringfügig erhöhtes Lebervolumen (1,87 MN) zeigte, wies im Zeitverlauf der Sebelipase alfa-Behandlung keine wesentlichen Veränderungen in diesem Endpunkt auf. In der retrospektiven Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 wiesen alle 21 bzw. 25 Patienten (unbehandelte Patienten mit frühen Gedeihstörungen bzw. unbehandelte Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörungen) zu mindestens einer Messung eine abnormal, vergrößerte Leber auf. Es liegen keine Verlaufsdaten in der Beobachtungsstudie vor.

Milzvolumen

Für fünf der neun Patienten der LAL-CL03-Studie lagen Daten zum Milzvolumen (MRT oder Ultraschall) zu Baseline und zu mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt vor. Diese wurden entsprechend dem Lebervolumen als MN angegeben und deskriptiv beschrieben. Für vier dieser Patienten wurde eine deutliche Verringerung des Milzvolumens im Studienverlauf festgestellt. Lediglich ein Patient zeigte keine wesentlichen Veränderungen auf. Bei LAL-1-NH01 lagen für alle Patienten Ergebnisse zum Milzvolumen aus mindestens einem bildgebenden Verfahren (Röntgen, MRT, CT und/oder Ultraschall) vor. Die Mehrzahl der Patienten (20 von 21 unbehandelten Patienten mit frühen Gedeihstörungen (95,2 %) bzw. 24 von 25 unbehandelten Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörungen (96 %)) wiesen zu mindestens einer Messung eine abnormal vergrößerte Milz auf. Es liegen keine Verlaufsdaten in der Beobachtungsstudie vor.

Denver II-Entwicklungstest

Der Denver II-Entwicklungstest ist ein standardisierter, altersentsprechender Test, um die Entwicklung von Kindern im Alter von einem Monat bis zum 6. Lebensjahr zu erfassen. Daten zum Denver II-Entwicklungstest lagen für sieben der neun Patienten vor und in vier Patienten wurden Daten zu mindestens zwei Zeitpunkten erhoben und deskriptiv dargestellt. Trotz der limitierten Datenlage deuten die Ergebnisse daraufhin, dass die Behandlung mit Sebelipase alfa den Säuglingen mit LAL-Mangel eine normale Entwicklung in den Bereichen Feinmotorik und Adaption, Grobmotorik, Sprache und soziale Kontakte ermöglicht. Es liegen keine Vergleichswerte aus der Beobachtungsstudie vor.

Sicherheit

Da es sich bei der LAL-CL03-Studie um eine einarmige, offene Interventionsstudie handelt, werden die UEs lediglich deskriptiv dargestellt. Alle neun Patienten zeigten UEs (Gesamtrate) und acht Patienten berichteten SUEs, wobei es sich jedoch in den meisten Fällen um Komplikationen und Komorbiditäten handelte, welche nicht mit der Studienmedikation, sondern mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen. Lediglich ein Patient zeigte SUEs, die mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht und als schwerwiegende Infusions-assoziierte Reaktionen (IARs) bewertet wurden. Insgesamt zeigten fünf Patienten (56 %) Therapie-assoziierte UEs (Ereignisse, die als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden). Die meisten dieser Ereignisse waren ebenfalls auf IARs zurückzuführen.

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

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

ARISE (Kinder und Erwachsene mit LAL-Mangel)

Morbidität

Normalisierung der ALT-Werte

Es wurden sowohl die Änderung von Baseline bis zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Studienphase als auch eine Responder-Analyse dargestellt.

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

Reduktion des Leber- und Milzvolumens

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

Reduktion des Leber- und Milzfettanteils

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

Dyslipidämie

Die Behandlung mit Sebelipase alfa führte außerdem zu einer Reduktion der LDL-C-Werte um 28 %. Die Behandlungsdifferenz zwischen Sebelipase alfa und Placebo betrug -22 % (95 % KI [-31,33; -12,90]) und war somit statistisch signifikant (p<0,0001) und klinisch relevant (H'g= -1,17; 95 % KI [-1,70; -0,64]).

Die Änderung der HDL-C-Werte mittels Sebelipase alfa betrug hingegen +19 %, und die Behandlungsdifferenz zu Placebo von 19,5 % (95 % KI [12,26; 26,83]) war ebenfalls statistisch signifikant (p<0,0001) und klinisch relevant (H'g=1,31; 95 % KI [0,77; 1,85]). Die Behandlung mit Sebelipase alfa führt also zu einer relevanten Verbesserung der Dyslipidämie bei Patienten mit LAL-Mangel.

Fatigue

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

Lebensqualität

CLDQ-Fragebogen

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

PedsQL™-Fragebogen

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

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

Sicherheit

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Sebelipase alfa ist das erste Arzneimittel, das für Patienten mit LAL-Mangel entwickelt wurde und das als Enzymersatztherapie an der Ursache der Symptome ansetzt, indem es das fehlende Enzym LAL ersetzt. Es handelt sich bei Sebelipase alfa um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens; der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens muss für die Anzahl der Patienten, für die dieser Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassungsstudien nachgewiesen werden.

Der medizinische Zusatznutzen von Sebelipase alfa wird eindrucksvoll in den Studien mit Säuglingen mit LAL-Mangel gezeigt. Dieser lässt sich auf eine breitere Patientenpopulation übertragen, da viele der klinisch relevanten Symptome des LAL-Mangels nicht nur in Säuglingen, sondern in allen Altersgruppen und Krankheitsausprägungen auftreten. Entsprechend führt die Behandlung mit Sebelipase alfa zu Verbesserungen der Erkrankung in allen Altersgruppen, insbesondere hinsichtlich der Leberparameter. Bei Kindern und Erwachsenen ist die Progressionsrate der Erkrankung im Gegensatz zu den Säuglingen sehr heterogen, so dass es nicht möglich ist, eine Placebo-kontrollierte Studie in der Größe und Länge durchzuführen, die nötig wäre, um den medizinischen Zusatznutzen von Sebelipase alfa bezüglich der langsamer fortschreitenden Lebererkrankung (dekompensierte Zirrhose oder Leberversagen) oder der kardiovaskulären Erkrankungen (kardial bedingte Mortalität) in der sehr seltenen Erkrankung des LAL-Mangels zu zeigen. Um den Krankheitsverlauf und Behandlungsmöglichkeiten der LAL-Patienten und auch von Merkmalsträgern zu untersuchen, wurde ein globales Register (LAL-REG-12; *„An Observational Disease and Clinical Outcomes Registry of Patients with Lysosomal Acod Lipase (LAL) Deficiency (Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease) and Carriers of the Disorder“*) initiiert [2]. Hierfür liegen derzeit noch keine Ergebnisse vor.

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung in Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter wurden in der ARISE-Studie mehrere Endpunkte evaluiert, die – zusammen betrachtet – die Wirksamkeit von Sebelipase alfa hinsichtlich einer Vielzahl klinischer relevanter Merkmale der Erkrankung aufzeigen. So lassen die Ergebnisse, wie die Reduktion und Normalisierung der ALT-Werte, die Verbesserung der Dyslipidämie und der Leberfettakkumulation sowie die Verringerung des Organvolumens, auf ein mit großer Sicherheit deutlich reduziertes Risiko für krankheitsspezifische Folgeerkrankungen schließen. Dieser medizinische Nutzen ist insbesondere von großer Bedeutung, da viele Patienten bereits im sehr jungen Alter massive Leberschädigungen aufweisen, wie anhand der Leberbiopsien in der ARISE-Studie gezeigt wurde.

Aufgrund unterschiedlicher Evidenzstufen der Nachweise für das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa in den unterschiedlichen Altersgruppen der Patienten mit LAL-Mangel, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa im Folgenden zunächst getrennt für Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (LAL-CL03/LAL-1-NH01) und für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (ARISE).

LAL-CL03- und LAL-1-NH01-Studie (Patienten im Säuglingsalter)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa in Säuglingen mit LAL-Mangel basiert auf der einarmigen, offenen Studie LAL-CL03. In dieser Studie wird für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ ein historischer Vergleich mit der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie LAL-1-NH01 herangezogen. Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine sehr schwerwiegende, progrediente Erkrankung handelt, die, sofern gar keine LAL-Aktivität vorliegt, in den ersten Lebensmonaten zum Tod führt. Es sind bislang keine alternativen Therapien zugelassen, und die derzeitige Behandlung des LAL-Mangels beschränkt sich auf eine Symptombehandlung [3, 4].

Interpretation der Ergebnisse zur Mortalität

Die Behandlung mit Sebelipase alfa führt zu einem dramatischen und bisher nicht erreichten Effekt bezüglich des Endpunktes „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“. Aus dieser dramatischen Erhöhung der Überlebensrate und unter der Bezugnahme einer Ereigniszeitanalyse und der entsprechenden Effektschätzer zum Überleben über die Zeit lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Sebelipase alfa in der Behandlung von Säuglingen mit LAL-Mangel im Endpunkt Mortalität ableiten.

Interpretation der Ergebnisse zur Morbidität

Gedeihstörungen sind eine zentrale Manifestation des LAL-Mangels im Säuglingsalter, die maßgeblich zu der frühen Mortalität der Patienten beitragen. Die Auswertung des Behandlungseffekts bezüglich des altersabhängigen Gewichts (WFA) als ein wichtiger Aspekt der Gedeihstörung, ergab keine statistisch signifikanten Änderungen zu Baseline, obwohl sich das altersabhängige Gewicht wesentlich verbesserte. Dies ist damit zu erklären, dass es sich um eine sehr kleine Studienpopulation handelt (n=4 bei Studienwoche 60) und die statistische Aussagekraft daher als gering einzuschätzen ist. Demzufolge kann das

Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa hinsichtlich des Endpunktes WFA nicht quantifiziert werden.

Die massive Leber- und Milzvergrößerung und der einhergehende Funktionsverlust sind vorrangige Symptome des LAL-Mangels jeden Alters und tragen wesentlich zu der frühen Mortalität von Säuglingen bei. Während die ALT-Werte im natürlichen Krankheitsverlauf (LAL-1-NH01-Studie) kontinuierlich ansteigen, führt die Behandlung mit Sebelipase alfa in sehr kurzer Zeit zu einer raschen Reduktion und zu einer Normalisierung der ALT-Werte bei Säuglingen. Der Behandlungseffekt war jedoch statistisch nicht signifikant, was auf die geringe Anzahl der Studienpopulation und auf hohe intra- und interindividuelle Schwankungen der Patientenpopulation zurückzuführen ist. Daher kann das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa hinsichtlich des Endpunktes ALT nicht quantifiziert werden.

Zusätzlich zu der Reduktion der Leberschädigung wurde eine deutliche Verringerung des Leber- und Milzvolumens im Studienverlauf erreicht. In der Beobachtungsstudie dagegen wiesen alle Patienten eine massive Lebervergrößerung und bis auf einen Patienten auch eine massive Vergrößerung der Milz auf. Da die Messwerte der retrospektiven Studie nicht standardisiert erhoben wurden und die Messdaten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorliegen, wird auf einen statistischen Vergleich verzichtet. Daher wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa hinsichtlich der Endpunkte Leber- und Milzvolumen als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Die Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten keine Verbesserung aber auch keine Verschlechterung der Entwicklung der Säuglinge unter Behandlung mit Sebelipase alfa eingetreten ist. Die limitierte Datenlage und fehlende Vergleichsgruppe ließ keine statistischen Auswertungen zu, so dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa hinsichtlich dieses Endpunktes nicht quantifiziert werden kann.

Sebelipase alfa ermöglicht zusammenfassend betrachtet eine bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Aufgrund der limitierten Datengrundlage wird das Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte der Morbidität allerdings als nicht quantifizierbar (mindestens beträchtlich) eingeschätzt.

Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit

Sebelipase alfa erweist sich als ein sicheres und gut verträgliches Arzneimittel. Wie auch bei anderen Enzymersatztherapien muss das mögliche Auftreten von Infusions-assoziierten Reaktionen (IARs) jedoch berücksichtigt werden. Vier von sieben getestete Patienten wurden im Laufe der Studie positiv auf Anti-Wirkstoff-Antikörper getestet und zwei Patienten zeigten eine verminderte LAL-Enzymaktivität (neutralisierende Antikörper). Es wurde vermutet, dass die Anwesenheit neutralisierender Antikörper in einem der beiden Patienten mit der anhaltend geringen Gewichtszunahme in Zusammenhang stehen könnte. Es gab aber keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Antikörper und weiteren klinischen

Endpunkten sowie keine Hinweise auf eine Verschlimmerung der Therapie-assoziierten UEs, SUEs oder IARs nach der Antikörperbildung.

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

Abschließende Bewertung zur Behandlung von Säuglingen mit LAL-Mangel

In der Gesamtschau lässt sich insbesondere anhand der dramatischen Verlängerung der Überlebensrate sowie Überlebensdauer ein erheblicher Zusatznutzen für Sebelipase alfa zur Behandlung des LAL-Mangels im Säuglingsalter ableiten.

ARISE (Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter)

Für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurden die Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie ARISE herangezogen. Diese vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa bei Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter. Es liegen keine differenzierten Ergebnisse zur Mortalität vor, da die doppelblinde Phase der Studie aus ethischen Gründen nur eine Länge von 20 Wochen hat und in diesem kurzen Zeitraum keine Todesfälle aufgetreten sind (Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse).

Interpretation der Ergebnisse zu Morbidität

Sebelipase alfa führt zu einer signifikanten Reduktion der ALT-Werte. Dieser Endpunkt wird, auch unter der Bezugnahme der Responder-Raten (ALT-Werte ≤ ULN und ALT-Werte ≤ 40 U/L oder Reduktion > 50 %) in der Studie ARISE, als eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bzw. einer Abschwächung schwerwiegender Symptome gewertet und daher ein beträchtlicher Zusatznutzen der Therapie mit Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo abgeleitet.

Bei den Endpunkten der Reduktion sowohl des Leber- als auch des Milzvolumens wurde ein mindestens kleiner, aber relevanter Effekt zugunsten der Therapie mit Sebelipase alfa ermittelt, woraus sich mindestens ein geringer Zusatznutzen gegenüber Placebo ergibt. Darüber hinaus führt Sebelipase alfa gegenüber Placebo zu einer signifikanten Reduktion des Leberfettanteils. Hieraus leitet sich anhand der Effektschätzer (Mittelwertsdifferenzen und Hedges‘ g) ein relevanter, mindestens kleiner Effekt und somit mindestens ein geringer Zusatznutzen für Sebelipase alfa ab.

Bezüglich der Reduktion der LDL-C-Werte und des Anstiegs der HDL-C-Werte bewirkt Sebelipase alfa mindestens kleine relevante Effekte, weshalb mindestens ein geringer Zusatznutzen für die Therapie mit Sebelipase alfa bei der Behandlung der Dyslipidämie von Patienten mit LAL-Mangel vorliegt.

In den Endpunkten Reduktion des Milzfettanteils und Fatigue liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Sebelipase alfa zu einer deutlichen Verbesserung der Krankheitssymptomatik und bewirkt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome. Folglich ist der Zusatznutzen von Sebelipase alfa in der Endpunktkategorie Morbidität gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV als beträchtlich anzunehmen.

Interpretation der Ergebnisse zu Lebensqualität

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

Es wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den beiden Fragebögen ermittelt. Die Aussagekraft der Erhebungsbögen ist aufgrund der fehlenden Validierung eingeschränkt und daher kann der Zusatznutzen von Sebelipase alfa hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität nicht quantifiziert werden.

Interpretation der Ergebnisse zu Sicherheit

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

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

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

Abschließende Bewertung zur Behandlung von Kindern oder Erwachsenen mit LAL-Mangel

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit bei der Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel mit Sebelipase alfa lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Enzymersatztherapie ableiten.

Abschließende Bewertung

Für Sebelipase alfa ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse für Patienten mit LAL-Mangel jeden Alters ein erheblicher Zusatznutzen für Säuglinge, basierend auf der dramatisch erhöhten Überlebensrate und ein beträchtlicher Zusatznutzen für Kinder und Erwachsene, beruhend auf einer Verminderung schwerwiegender Symptome.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit der Enzymersatztherapie Sebelipase alfa, die für die Langzeitbehandlung von Patienten jeden Alters mit Mangel an Lysosomaler Saure Lipase (LAL) indiziert ist. Bei Sebelipase alfa (Kanuma®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer sehr seltenen Erkrankung und somit eines Orphan Drugs (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 17. Dezember 2010 (EU/3/10/827), nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Erkrankungen). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt daher der Zusatznutzen 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. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf der Grundlage der pivotalen Zulassungsstudien und im Verhältnis zum Studienkomparator nachzuweisen.

Patientenpopulation

Laut Anwendungsgebiet ist Sebelipase alfa zur Langzeitbehandlung von Patienten jeden Alters mit LAL-Mangel indiziert. LAL-Mangel ist eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine progressive Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden insbesondere in der Leber und Milz charakterisiert wird. Ursache ist ein

genetisch bedingter Defekt im Enzym LAL, der eine sehr geringe oder fehlende Enzymaktivität zur Folge hat. Sebelipase alfa stellt eine Enzymersatztherapie (EET) dar, die direkt an der Ursache der Symptome ansetzt.

Die Ausprägung der Erkrankung ist heterogen, bei der Symptome und Progressionsrate je nach Enzymaktivität variieren und unterschiedlich aggressive Verläufe annehmen:

- LAL-Mangel im Säuglingsalter, bei dem keine Enzymaktivität vorhanden ist, und
- LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, bei dem eine variable geringe Enzymrestaktivität vorhanden ist.

Beide Verläufe beruhen aber generell auf einem Krankheitsbild und beschreiben letztlich das Spektrum der Erkrankung des LAL-Mangels.

Intervention

Sebelipase alfa wird bei Säuglingen einmal wöchentlich mit einer Startdosierung von 1 mg/kg Körpergewicht angewandt, die auf bis zu 3 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich gesteigert werden kann. Bei Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel wird Sebelipase alfa hingegen einmal alle zwei Wochen als Infusion mit einer Dosis von 1 mg/kg verabreicht.

Endpunkte

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden für die Erkrankung patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Diese umfassen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse).

Generell gelten für Patienten mit LAL-Mangel jeden Alters die gleichen patientenrelevanten Endpunkte. Allerdings gibt es auf Grund des Alters und der Ausprägung des LAL-Mangels wenige Abweichungen, weshalb die Endpunkte im Folgenden für beiden Patientenpopulationen getrennt beschrieben werden.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

Mortalität

Mortalität wird als Überleben bis zum 12. Lebensmonat (*survival at 12 months of age*) operationalisiert.

Morbidität

Morbidität wird als altersabhängiges Gewicht (*weight-for-age*, WFA), Alanin-Aminotransferase (ALT)-Änderung zur Baseline, Änderung des Leber- und Milzvolumens zur Baseline, Änderung des Leber- und Milzfettgehaltes zur Baseline, Reduktion von LDL-Cholesterin und Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte operationalisiert. Die gesamtkörperliche Entwicklung der Säuglinge wurde in Form des Denver II-Entwicklungstests erhoben.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse werden nach Häufigkeit und Schwere sowie nach solchen von besonderem Interesse dargestellt.

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Aufgrund der kurzen Studiendauer von nur 20 Wochen wird Mortalität als aufgetretene Todesfälle im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

Morbidität wird als Normalisierung der ALT-Werte, Reduktion des Leber- und Milzvolumens, Reduktion des Leber- und Milzfettanteils, Reduktion der LDL-C-Werte und Anstieg der HDL-C-Werte sowie FACIT-Fatigue erhoben.

Lebensqualität

Lebensqualität wird in Form der Fragebögen CLDQ und PedQL™ erhoben.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse werden nach Häufigkeit und Schwere sowie nach solchen von besonderem Interesse dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung ist in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.

Studiendesign

Die Nutzenbewertung für Sebelipase alfa erfolgt auf der Basis der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studien. Für die zwei unterschiedlich aggressiven Krankheitsverläufe liegen verschiedene Studien unterschiedlichen Evidenzgrades vor:

A) Patienten im Säuglingsalter: LAL-CL03 und LAL-1-NH01

B) Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter: ARISE (LAL-CL02)

Zu A) Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine offene, einarmige und multizentrische Dosis-Eskalationsstudie, welche die Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Sebelipase alfa in Säuglingen mit frühen Gedeihstörungen[2] untersuchte. Die erste Studienphase zur Bewertung des Effekts von Sebelipase alfa auf das Überleben bis zum 12. Lebensmonat ist abgeschlossen, wohingegen die Nachbeobachtungsstudie noch laufend ist. Da es keine alternativen Therapien für den LAL-Mangel gibt, liegt kein aktiver Komparator vor. Aus ethischen Gründen konnte kein

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

Placebo-Arm geführt werden. Zum Vergleich des Endpunktes Mortalität wurde daher die retrospektive Studie LAL-1-NH01 durchgeführt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, multinationale, multizentrische Studie zur Charakterisierung von Überleben und Krankheitsverlauf von Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter. Des Weiteren soll diese Studie als historische Referenz für die Wirksamkeitsstudien von Sebelipase alfa dienen.

Zu B) Im Falle der Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter liegt als pivotale Zulassungsstudie ARISE vor, bei der es sich um eine 20-wöchige multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase 3-Studie im Parallelgruppendesign handelt. An diese doppelblinde Phase schließt sich eine offene, einarmige Extensionsphase an, bei der alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt werden. Diese Phase ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Da die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention durch randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) generiert werden, werden die ersten Ergebnisse der offenen Verlängerungsphase im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt [5].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens des Orphan Drugs Sebelipase Alfa auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studien beschrieben werden. Ergänzend wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion dieser Studien sind im Folgenden dargestellt. Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Zusatznutzen

Einschlusskriterium (E)		**Begründung**
E1 (Patientenpopulation)	Patienten mit LAL-Mangel (jeden Alters)	Patientenpopulation laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [6]
E2 (Intervention)	Behandlung mit Sebelipase alfa, Dosis Säuglinge: Anfangsdosis von 1 mg/kg einmal wöchentlich als intravenöse Infusion; eine Dosissteigerung auf einmal wöchentlich 3 mg/kg sollte je nach klinischem Ansprechen in Betracht gezogen werden Dosis Kinder und Erwachsene: 1 mg/kg verabreicht einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion	Empfohlene Dosierung laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [6]
E3 (Endpunkte)	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit)	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands. (Eine detaillierte Darstellung befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.)
E4 (Studientyp)	Studien im RCT-Design. Sofern keine RCT vorliegt, wird die nächsthöhere Evidenzstufe herangezogen.	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenz.

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Zusatznutzen

Ausschlusskriterium (A)	
A1 (Population)	Population nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2 (Intervention)	Prüfintervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3 (Endpunkte)	Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet (E3 nicht erfüllt)
A4 (Studientyp)	Keine Studie im RCT-Design (E4 nicht erfüllt)
A5 (Publikationstyp)	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar; Mehrfachpublikation ohne (für die Bewertung des Zusatznutzens) relevante Zusatzinformation

Auf Grund der zu erwartenden geringen Studienzahl mit Sebelipase alfa wurden keine weiteren Einschränkungen in der Suchstrategie vorgenommen.

Da für den LAL-Mangel im Säuglingsalter eine einarmige Zulassungsstudie vorliegt, wurde für diese Patientenpopulation die Recherche nach weiteren Untersuchungen (ohne Einschränkung auf RCT) ausgeweitet. E1 wurde daher in diesem Fall auf den LAL-Mangel im Säuglingsalter eingeschränkt. Außerdem entfiel Einschlussgrund E4 (Studie im RCT-Design) für die Suche nach weiteren Studien von Sebelipase alfa.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bei Sebelipase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt 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.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten wurde trotz des Orphan Drug Status eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche beschränkte sich auf publizierte Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und erfolgte am 17. Juli 2015 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE. Darüber hinaus wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Für jede Datenbank wurden verwendete Suchstrategien und Suchbegriffe formuliert, die in Anhang 4-A beschrieben ist. Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext- und Schlagwörtern (Begriffen der *Medical Subject Headings* (MeSH)).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search

Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der bibliographischen Recherche wurde eine Suche am 17. Juli 2015 nach Studien in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx), dem EU Clinical Trials Register (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search) und im Register des PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie sowie die Anzahl der Suchergebnisse sind für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt, die ausgeschlossenen Studien befinden sich in Anhang 4-D.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien fand nach der Entfernung von Dubletten und anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) durch zwei Personen unabhängig voneinander statt. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgte in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screening der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Beschreibung und Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotentials der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde für jede Studie in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F vorgenommen. Die Bewertung der einzelnen Verzerrungsaspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen entsprechend in Anhang 4-F dokumentiert.

Für den LAL-Mangel im Säuglingsalter liegen keine randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor. Dementsprechend erfolgte keine zusammenfassende Einschätzung des Verzerrungspotentials und die Bewertung einzelner Aspekte (z.B. Verdeckung der Gruppenzuteilung) war nicht möglich. Da es sich bei der LAL-CL03-Studie um eine einarmige, offene Studie und bei der LAL-1-NH01-Studie um eine retrospektive nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt, muss allerdings generell von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Für die beiden vorliegenden Studien wurden dennoch einzelne Aspekte des Verzerrungspotentials, wie ergebnisgesteuerte Berichterstattung, im Bewertungsbogen entsprechend Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[5] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter liegen für die Nutzenbewertung zwei Zulassungsstudien vor: die einarmige, offene Studie LAL-CL03 sowie die retrospektive Studie LAL-1-NH01. Randomisierte, kontrollierte klinische Studien liegen nicht vor.

- LAL-CL03: Es handelt sich um eine nicht randomisierte Interventionsstudie, deshalb fand die Darstellung dieser Studie anhand des TREND-Statements (Items 2 bis 13, Informationen aus dem TREND-Flow-Chart) statt (siehe Anhang 4-E).

- LAL-1-NH01: Es handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Aus diesem Grund fand die Darstellung dieser Studie anhand des STROBE-Statements (Item 2 bis 12, Informationen aus dem STROBE-Flow-Chart) statt (siehe Anhang 4-E).

Für die Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wird ausschließlich die Phase 3-Zulassungsstudie ARISE berücksichtigt.

- ARISE (LAL-CL02): Es handelt sich hierbei um eine randomisierte und Placebo-kontrollierte klinische Studie handelt. Die Darstellung dieser Studie entspricht daher den Items 2b bis 14 nach CONSORT sowie dem CONSORT-Flow-Chart (siehe Anhang 4-E).

Nicht randomisierte Interventionsstudien oder epidemiologische Beobachtungsstudien wurden nicht zur Bewertung der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalters herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa erfolgt anhand der drei Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 (Säuglinge mit LAL-Mangel) sowie ARISE (LAL-CL02; Kinder und Erwachsene mit LAL-Mangel), welche im Folgenden separat beschrieben werden.

LAL-CL03 und LAL-1-NH01 (Säuglinge mit LAL-Mangel)

Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter. Ein aktiver Komparator lag nicht vor, da es keine alternativen Therapien für die Behandlung des LAL-Mangels gibt. Ein Placebo-Behandlungsarm wurde aus ethischen Gründen durch den rapid-progressiven und fatalen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter ohne Aussicht auf spontane Verbesserung oder alternative Therapien nicht durchgeführt. Aus diesem Grund wurde die retrospektive, nicht-interventionelle Studie LAL-1-NH01 aufgesetzt, die die Krankheitssymptomatik und den natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter charakterisiert hat und als Kontrollpopulation für die LAL-CL03-Studie herangezogen wurde. Die Ergebnisse dieser Studie wurden in den Studienbericht zu LAL-CL03 integriert. Gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerfO des G-BA ist es anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstruktionen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen. Dies erscheint aus oben genannten Gründen für gerechtfertigt.

Patientencharakteristika

Im Rahmen der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in den Studien eingeschlossenen Patienten umfassend zu beschreiben. Folgende Charakteristika, die in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 näher beschrieben werden, wurden gewählt:

- *Demographische Parameter*
    - Geschlecht
    - Rasse
    - Ethnizität
    - Medianalter bei Auftreten erster Symptome
    - Medianalter bei Diagnose
    - Medianalter zu Studienbeginn

- *Krankheitsspezifische Parameter*
  - WFA bei Geburt
  - ALT

Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse der oben genannten Studien sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Hierbei werden die Ergebnisse der offenen, einarmigen Studie LAL-CL03 dargestellt und die Ergebnisse der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 als historischer Vergleich herangezogen. Im Anschluss an diese Darstellung werden die Ergebnisse beider Studien zusammenfassend diskutiert.

Für die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa wurden Endpunkte bezüglich der Mortalität, Morbidität und Sicherheit untersucht. Folgende patientenrelevante Endpunkte werden für Säuglinge mit LAL-Mangel betrachtet:

- *Mortalität*
  - Überlebensrate bis zum 12. Lebensmonat und Überlebenszeitanalyse
- *Morbidität*
  - Altersabhängige Gewicht (WFA)
  - ALT
  - Lebervolumen
  - Milzvolumen
  - Denver II-Entwicklungstest (Denver II Developmental Screening test)
- *Sicherheit*
  - Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Patientenrelevante Endpunkte des LAL-Mangels, die in Säuglingen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden

Drei der in Abschnitt 4.2.1 definierten patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität des LAL-Mangels werden in der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den LAL-Mangel in Säuglingen an dieser Stelle nicht aufgeführt: Leber- und Milzfettgehalt, Reduktion der LDL-C-Werte und Anstieg der HDL-C-Werte. Der Ausschluss dieser Endpunkte wird im Folgenden näher erläutert.

Leber- und Milzfettgehalt

LAL-Mangel ist eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine progressive 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. Der Lipidstoffwechsel der Patienten ist schwer beeinträchtigt, da durch das Fehlen der LAL-Aktivität Cholesterinester und Triglyzeride nicht hydrolysiert werden, was eine entsprechende Anreicherung dieser Lipide in den Lysosomen insbesondere in den Zellen der Leber und Milz bewirkt. In der Folge kommt es zu einer krankhaften Vergrößerung von Körperorganen wie Leber und Milz und anschließender Fibrose der Gewebe. Dies führt letztlich zu weitreichendem Zell-, Gewebe- und Organversagen [3]. Daher ist der Fettgehalt der Organe generell relevant für Patienten mit LAL-Mangel (näheres s. Beschreibung der Endpunkte der Studie ARISE).

Allerdings wird der Leber- bzw. Milzfettgehalt mittels einer MRT-basierten Methode, dem Multiecho-Gradientecho-MRT zur Bestimmung der Protonendichte-Fettfraktion (PDFF), ermittelt. Für diese Bestimmung ist es erforderlich, dass der Patient die Luft für 15 bis 30 Sekunden anhält. Da dies bei Säuglingen kaum umzusetzen ist, wurden diese Daten zum Leber- und Milzfettgehalt in den Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 nicht erhoben. Daten zu Leber- und Milzfettgehalt beim LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter liegen hingegen vor und werden im entsprechenden Abschnitt dargestellt.

Reduktion der LDL-Cholesterinwerte und Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte

In Folge der progressiven Speicherung von Cholesterinestern und teilweise auch Triglyzeriden in verschiedenen Organsystemen, die durch den Enzymdefekt ausgelöst wird, kommt es beim LAL-Mangel zu einer Störung des Lipidmetabolismus und einer starken Dyslipidämie, die sich nicht nur durch Anreicherung der Fette in den Organen sondern auch in der Zirkulation zeigt. So ähneln die frühen Symptome des LAL-Mangels bei Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter meist der einer familiären Hypercholesterinämie heterozygoter Ausprägung [7]. Hierbei werden erhöhte Konzentrationen von VLDL und LDL-C beobachtet und gleichzeitig geringere Mengen an HDL-C [3, 4, 8, 9]. Schwere Dyslipidämien stehen klar im Zusammenhang mit dem sehr frühen Auftreten von Atherosklerose und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. So zeigen Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, insbesondere der homozytogen Ausprägung (HoFH) mit sehr stark erhöhten LDL-C-Werten, u.a. eine schwere Atherosklerose der Aorta und/oder Koronararterien, die teilweise schon im Kindesalter auftritt und ein frühes Auftreten vaskulärer Ereignisse bzw. koronarer Herzkrankheit [10-13].

Die starke Dyslipidämie ist insbesondere relevant für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, da sie langfristig ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Für Säuglinge mit LAL-Mangel stellt die Dyslipidämie durch die sehr geringe Lebenserwartung von wenigen Monaten eine untergeordnete Rolle dar. Zudem ist die Interpretation der Ergebnisse sehr schwierig, da Patienten mit der LAL-Mangel im Säuglingsalter häufig eine Malabsorption, die sich als Unterernährung und Erschöpfung äußert, aufweisen, die einen Einfluss auf die Serumlipid-Konzentrationen haben kann. Aus

diesen Gründen wurden die Endpunkte Reduktion der LDL-Cholesterinwerte und Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte nicht dargestellt und nicht zur Beurteilung des Zusatznutzens für den LAL-Mangel im Säuglingsalter herangezogen.

Patientenrelevante Endpunkte des LAL-Mangels im Säuglingsalter, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden

Im Folgenden werden die für die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa für LAL-Mangel im Säuglingsalter herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte detailliert dargestellt.

Mortalität: Überleben bis zum 12. Lebensmonat

Beim LAL-Mangel im Säuglingsalter handelt es sich um eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen rapid-progressiven und fatalen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist. Säuglinge, die ohne das LAL-Enzym geboren werden, gedeihen nicht und versterben in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten. Die extreme Einlagerung von Fetten in verschiedenen Organsystemen, insbesondere in den Zellen der Leber und Milz, führt zu einem Multiorganversagen in den ersten Lebensmonaten. Aus diesem Grund ist die Mortalität der wichtigste patientenrelevante Endpunkt für den LAL-Mangel im Säuglingsalter, der auch den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studie LAL-CL03 darstellt. Dieser Endpunkt wurde als Anteil der Patienten, die bis zum 12. Lebensmonat überleben, operationalisiert. Die Entscheidung über diesen Endpunkt wurde vor Studienbeginn auf der Grundlage von veröffentlichten Fallberichten getroffen.

Frühe Gedeihstörungen, die sich in den meisten Patienten in den ersten sechs Monaten einstellen, gelten als Indikator für einen rapid-progressiven Krankheitsverlauf des LAL-Mangels [14, 15]. Aus diesem Grund wurde eine frühe Gedeihstörung in den ersten sechs Lebensmonaten als Einschlusskriterium für die LAL-CL03-Studie eingeführt[6]. Eine Verbesserung der Lebenszeit in dieser Patientengruppe würde eine aussagekräftige Evidenz für den klinischen Nutzen der EET liefern. Weitere Erkenntnisse aus der LAL-1-NH01-Studie zeigen, dass das Überleben bis zum 12. Lebensmonat eine dreifache Erhöhung der Lebenserwartung der Säuglinge darstellt [15]. Es handelt sich beim Überleben bis zum 12. Lebensmonat also um einen Endpunkt, der eindeutig zu beurteilen ist und für den keine Verzerrungsaspekte zu erwarten sind. Daten zur Mortalität, Sterbedatum oder Alter zum Zeitpunkt des Todes wurden in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 den medizinischen Unterlagen der Patienten entnommen und den Überlebensdaten der LAL-CL03-Studie als historische Kontrolle gegenübergestellt. Hierzu wurde eine Teilpopulation der LAL-1-NH01-Studie herangezogen, welche der Patientenpopulation der LAL-CL03-Studie bestmöglich entspricht (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

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

Zusammenfassend stellt die Überlebensrate (Überleben bis zum 12. Lebensmonat) einschließlich der Überlebenszeitanalyse einen bedeutenden patientenrelevanten Endpunkt mit sehr hoher klinischer Relevanz für die Säuglinge mit LAL-Mangel, die bei Nichtbehandlung in den ersten Lebensmonaten regelhaft versterben, dar.

Morbidität: Altersabhängiges Gewicht (WFA)

Frühe Gedeihstörungen[6] sind zentrale Manifestationen des LAL-Mangels im Säuglingsalter, die maßgeblich zu der sehr frühen Mortalität der Patienten beitragen. Säuglinge mit LAL-Mangel weisen häufig Malabsorption, Erbrechen und Diarrhöe auf, die mit der ausgeprägten frühen Gedeihstörung mit einer verzögerten Gewichtsentwicklung in Zusammenhang stehen [14]. Eine Gedeihstörung, die sich bei den Säuglingen in den ersten sechs Monaten einstellt, gilt daher auch als Indikator für einen rapid-progressiven Krankheitsverlauf [14, 15]. Eine Verbesserung der frühen Gedeihstörung durch die Behandlung mit Sebelipase alfa deutet gleichzeitig auf eine relevante Verbesserung der gastrointestinalen Symptome wie z.B. der Malabsorption hin, was wiederum auch zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufes und einer Verlängerung der Lebenserwartung beiträgt. Da eine normale Gewichtsentwicklung und eine Absorption von Nährstoffen in Säuglingen von entscheidender Bedeutung für die gesamtkörperliche Entwicklung sind, ist eine Verbesserung der frühen Gedeihstörung im Sinne einer altersangemessenen Gewichtszunahme für die Säuglinge von sehr hoher Relevanz. Daher wurde der Endpunkt „Altersabhängiges Gewicht“ (WFA) erhoben.

Die Gewichtsmessung zur Bestimmung des WFA wurde in der LAL-CL03-Studie mittels entsprechend kalibrierter Geräte durchgeführt. Der Patient war bei den Messungen entweder unbekleidet oder trug eine saubere, trockene Windel. Es gab zu jeder Messung eine Doppelmessung, die auf die nächsten 0,01 kg gerundet wurde. Eine dritte Messung wurde durchgeführt, falls die Doppelmessungen um mehr als 0,1 kg voneinander abwichen. Der Mittelwert der beiden Messungen, die am besten übereinstimmten, wurde notiert. Zur Vergleichbarkeit der Werte wurde eine Z-Transformation der Messwerte durchgeführt und die entsprechenden Perzentile gemäß normativer Daten der WHO bestimmt [16]. Das Gewicht wurde während der Screening-Phase und wöchentlich bis Studienwoche 16 gemessen. Nach Studienwoche 16 wurden alle vier Wochen Messungen durchgeführt.

In der LAL-1-NH01-Studie wurden Angaben zum Gewicht retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Sofern vorhanden wurde entweder das Geburtsgewicht oder das erste notierte Gewicht erhoben sowie mindestens eine weitere Gewichtsmessung, die mindestens vier Wochen später durchgeführt wurde. Es werden im Studienbericht keine Angaben zu der Durchführung der Gewichtsmessungen gemacht. Da es sich um eine retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie handelt, ist anzunehmen, dass die Methodik der Messung nicht standardisiert war. Analog zur LAL-CL03-Studie wurde zur Vergleichbarkeit der Messwerte eine Z-Transformation durchgeführt und die entsprechenden Perzentile gemäß normativer Daten der WHO bestimmt [16].

Da es aus ethischen Gründen keinen Placebo-kontrollierten Studienarm in der LAL-CL03-Studie gab, wurde im Rahmen der Studie die natürliche Gewichtsentwicklung von

unbehandelten Säuglingen mit LAL-Mangel (LAL-1-NH01-Studie) als Vergleich beschreibend herangezogen.

Zusammenfassend ist eine Verbesserung der frühen Gedeihstörungen im Sinne einer normalen Gewichtsenwicklung und somit der gesamtkörperlichen Entwicklung ein patientenrelevantes, primäres Behandlungsziel bei Säuglingen mit LAL-Mangel. In der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Elosulfase alfa, einer EET für Patienten mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA, wurden anthropometrische Parameter wie u.a. Wachstumsrate und Gewicht erhoben und ebenfalls als patientenrelevant eingestuft: „*Die Parameter Wachstumsrate, […] und das Gewicht können, insbesondere bei Kindern, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden.*“ [17, 18].

Morbidität: ALT

Neben der frühen Gedeihstörung ist eine rapid-progressive Lebererkrankung eine weitere zentrale Manifestation des LAL-Mangels im Säuglingsalter, die maßgeblich zu der sehr frühen Mortalität beiträgt.

Wie oben bereits ausgeführt, ist der Lipidstoffwechsel in Patienten mit LAL-Mangel durch den vorhandenen Enzymdefekt schwer beeinträchtigt. Die progressive Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden insbesondere in der Leber führt zu einer massiven Lebervergrößerung und zu Leberschädigungen und letztendlich zu Leberversagen und zum Tod der Säuglinge mit LAL-Mangel. Anhaltend erhöhte Werte für Transaminasen werden einheitlich in der Literatur für den LAL-Mangel in allen Altersgruppen beschrieben [4, 19].

Das Enzym Aspartat-Aminotransferase (ALT) liegt in hoher Konzentration vorwiegend im Cytosol der Hepatozyten der Leber vor. Kommt es zu einer Schädigung der Hepatozyten und somit der Leber, werden auf Grund steigender Durchlässigkeit der Zellmembran die Aminotransferasen in das Serum entlassen, was zu stark erhöhten ALT-Werten in der Zirkulation führt [20]. Daher ist Serum-ALT ein allgemein anerkannter Biomarker für eine vorliegende Leberschädigung, der zur Charakterisierung und teilweise Diagnose von diversen chronischen Lebererkrankungen (u.a. virale Hepatitis B) herangezogen wird [20, 21]. Allerdings korreliert die Menge an Serum-ALT nicht mit dem Ausmaß der Leberschädigung. Eine Erhöhung von ≥ 3x des Normalwerts (ULN) ist in gesunden Personen aber äußerst ungewöhnlich und daher ein allgemein akzeptiertes Anzeichen für eine Leberschädigung [22]. In Nicht-alkoholischer Fettleberkrankheit (*Non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), welche häufig eine ähnliche Symptomatik wie LAL-Mangel zeigt, wurde ALT als ein Prognosefaktor für bereits vorhandene Fibrose beschrieben [23, 24]. Der Nachweis einer erhöhten ALT in Kombination mit einer Ultraschalluntersuchung wird auch von der AWMF-Leitlinie zur Nicht-alkoholischen Fettleber als vermutlich sensitivste Methode zur frühen Erkennung einer NAFLD eingeschätzt [25]. Weiterhin wurde mittels Meta-Analyse eine Assoziation von einer ALT-Erhöhung mit Mortalität auf Grund einer Lebererkrankung in Patienten < 70 Jahren aufgezeigt [26].

Die Leberfehlfunktion, die sich bei Säuglingen bereits in den ersten Lebensmonaten einstellt, ist ein wesentlicher, klinischer Aspekt des LAL-Mangels, der zu der frühen Mortalität

beiträgt. Eine Normalisierung von ALT deutet auf eine Reduktion der Leberschädigung hin und könnte somit auch das Risiko schwerwiegender Komplikationen reduzieren. Zudem ist ALT in Säuglingen leicht zu bestimmen, wohingegen alternative Methoden zur Bestimmung der Leberfunktion, wie z.B. eine Leberbiopsie, mit mehr Risiken behaftet sind und vor allem in Säuglingen kaum umzusetzen sind.

Die Blutproben zur Messung der ALT in der LAL-CL03-Studie wurden während des Screenings und an Studienwoche 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 und 16 entnommen. Ab Studienwoche 16 wurde ALT alle vier Wochen bestimmt. Die Bestimmung der ALT-Werte wurde durch lokale Labore durchgeführt. Die Beurteilung der ALT-Werte erfolgte anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Normbereiche des Labors. Als Baseline wurde die letzte vorhandene Messung vor der ersten Infusion definiert. Durch die Schwere der Erkrankung in den Säuglingen zu Studienbeginn, konnte in manchen Fällen der Baseline-Wert erst eine kurze Zeit nach dem Start der Dosierung erfolgen.

In der LAL-1-NH01-Studie wurden ALT-Werte retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Es lagen Werte vor der Diagnosestellung und der letzte Wert vor dem Versterben der Patienten vor.

Da es aus ethischen Gründen keinen Placebo-kontrollierten Studienarm in der LAL-CL03-Studie gab, wurde im Rahmen der Studie die ALT-Entwicklung im natürlichen Krankheitsverlauf (Diagnose bis letzte Messung vor Tod) von unbehandelten Säuglingen mit LAL-Mangel (LAL-1-NH01-Studie) als Vergleich beschreibend herangezogen.

Abschließend ist festzuhalten, dass eine Leberfehlfunktion eines der vorrangigen klinischen Symptome ist, welches entscheidend zur Krankheitsprogression und frühen Mortalität beiträgt, so dass eine klinisch relevante Normalisierung von ALT ein patientenrelevantes Behandlungsziel bei Patienten mit LAL-Mangel darstellt.

Morbidität: Leber- und Milzvolumen

In der Folge der oben beschriebenen Einlagerung von Fetten in den Organen kommt es zu einer krankhaften Vergrößerung von insbesondere der Leber und Milz und anschließender Fibrose der Gewebe. Dies führt letztlich zu weitreichendem Zell-, Gewebe- und Organversagen [3]. Die massive Leber- und Milzvergrößerung und der einhergehende Funktionsverlust sind eines der vorrangigen Symptome des LAL-Mangels jeden Alters und tragen wesentlich zu der frühen Mortalität der Säuglinge bei. Eine Abmilderung dieses fortschreitenden Prozesses stellt somit eine sehr hohe Relevanz dar.

In der LAL-CL03-Studie wurde die Messung des Leber- und Milzvolumens mittels Ultraschall und/oder MRT erhoben. Ultraschall-Messungen erfolgten in den Studienwochen 0, 12 und 24. Ab Studienwoche 24 wurden alle 48 Wochen eine Messung durchgeführt. MRT-Messungen zur Bestimmung des Leber- und Milzvolumens wurden während der Screening-Phase bis Studienwoche 0, zwischen Studienwoche 12 und 16 und in Studienwoche 24 durchgeführt, wobei MRT nur für Patienten, die für andere Untersuchungen eine Narkose und/oder Sedierung erhielten, in Frage kam. Alle Messungen wurden durch

geschultes Personal im Einklang mit den örtlichen Standards für bildgebende Verfahren in der Pädiatrie durchgeführt. Für jeden Patienten wurde nach Möglichkeit derselbe MRT-Scanner verwendet. Die Ergebnisse der MRT- und Ultraschall-Untersuchungen wurden von lokalen Radiologen bewertet und zusätzlich anonymisiert durch einen unabhängigen Dritten überprüft.

Leber- und Milzvolumen wird in Vielfachen des Normalwertes (MN = *multiples of normal*) angegeben. Für das Lebervolumen wird 2,5 % und für das Milzvolumen 0,2 % des Köpergewichts als normal definiert.

In der LAL-1-NH01-Studie wurden Angaben zum Leber- und Milzvolumen retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Es lagen für 34 der 35 Patienten die Ergebnisse mindestens eines bildgebenden Verfahrens vor (Röntgen, MRT, CT, und/oder Ultraschall). Nähere Angaben zu der Durchführung der Messungen werden nicht gemacht.

Da es aus ethischen Gründen keinen Placebo-kontrollierten Studienarm in der LAL-CL03-Studie gab, wurde im Rahmen der Studie die Entwicklung des Leber- und Milzvolumens im natürlichen Krankheitsverlauf (Diagnose bis letzte Messung vor Tod) von unbehandelten Säuglingen mit LAL-Mangel (LAL-1-NH01-Studie) als Vergleich beschreibend herangezogen.

Zusammenfassend ist die klinisch relevante Reduktion des Leber- und Milzvolumens ein patientenrelevantes, primäres Behandlungsziel für Patienten jeden Alters mit LAL-Mangel. „Erhöhtes Milzvolumen verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome“ wurde bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Ruxolitinib als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [27]. Da es sich bei den Patienten in der Studie LAL-CL03 um Säuglinge handelt, ist es nicht möglich eine *spürbare* Abnahme der Krankheitssymptome, wie beispielsweise Schmerz, zu messen. Da Säuglinge mit LAL-Mangel eine massive Vergrößerung der Leber und Milz aufweisen [14, 28, 29], ist aber davon auszugehen, dass diese Symptome stark beeinträchtigend sind und eine Reduktion des Leber- und Milzvolumens eine spürbare Abnahme der Beeinträchtigung für die Säuglinge bedeutet.

Lebensqualität: Denver II-Entwicklungstest

Zur Beurteilung der gesamtkörperlichen Entwicklung der Säuglinge, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wurde der Denver II-Entwicklungstest herangezogen. Dies ist ein standardisierter, altersentsprechender Test um die Entwicklung von Kindern im Alter von einem Monat bis zum 6. Lebensjahr zu erfassen. Im Rahmen der LAL-CL03-Studie wurde die Entwicklung der Säuglinge mit LAL-Mangel unter der Sebelipase alfa-Behandlung erfasst und mit empirischen Daten gesunder Säuglinge verglichen.

Die Durchführung des Tests wurde erst nach Beginn der Studie LAL-CL03 als Amendement (Amendement 6, 5. April 2012) eingeführt. Er wurde bei Patienten, die älter als einen Monat alt waren und deren Gesundheitszustand es zuließ, durchgeführt. Der Test umfasst vier Bereiche „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „soziale Kontakte“ und „Sprache“

und dauert etwa 10 bis 20 Minuten. Ein Arzt bewertete für jedes Test-Item, ob das Ergebnis für die entsprechende Altersgruppe in den Normalbereich fällt oder als auffällig zu bewerten ist. Die Aufgaben werden hierbei als „normal“, „auffällig“ oder „abnorm“ interpretiert. Die Ergebnisse wurden für jeden Bereich gesondert ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mit entsprechend demographischen Normen verglichen. Der Test wurde in der Screening-Phase und in Studienwoche 24 geplant. Ab Studienwoche 24 wurde der Test alle 48 Wochen durchgeführt sowie in der Nachbeobachtungsphase.

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung von UEs von größter Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels. Daher werden in diesem Nutzendossier alle UEs, schwerwiegende UEs, und UEs, die zum Studienabbruch führten, angegeben. UEs, die zum Tod führten, wurden ebenfalls gelistet. Da Mortalität jedoch Teil des primären, patientenrelevanten Endpunktes ist, werden diese Ereignisse bei dem entsprechenden Endpunkt diskutiert.

Ergänzend wurden UEs mit besonderem Interesse wie die unter ERT häufig auftretenden Infusionsreaktionen und die häufig beobachtete Immunogenität berücksichtigt.

ARISE (LAL-CL02; Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter)

Patientencharakteristika

Im Rahmen der eingeschlossenen Studie ARISE wurden demographische und krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in den Studien eingeschlossenen Patienten detailliert zu beschreiben. Für die adäquate Darstellung der Studienpopulation, welche aus Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter besteht, wurden folgende Parameter gewählt:

Demographische Parameter

- Alter
- Geschlecht
- Rasse und Ethnizität
- Gewicht, BMI und Größe
- Alter beim Auftreten erster Symptome

Krankheitsspezifische Parameter

- ALT- sowie LDL-C- und HDL-C-Werte zu Baseline
- Leber- und Milzfettanteil
- Leber- und Milzvolumen

Stratifizierungscharakteristika der Studie

- Alter < und ≥ 12 Jahre
- ALT < und ≥ 3x ULN
- lipidsenkende Begleittherapie ja/nein

Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse der Studie ARISE sind in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Es werden nur die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase herangezogen, da die sich daran anschließende offene Studienphase noch nicht abgeschlossen ist und die RCT als höchste Evidenzstufe relevant für die Nutzenbewertung ist. Im Anschluss an diesen Abschnitt werden die Ergebnisse der Studie zusammenfassend diskutiert.

Für die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel wurden Endpunkte bezüglich der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht. *Mortalität* wurde hingegen im Rahmen der Sicherheit erhoben, da Mortalität bei der Länge der Studie (20 Wochen) mit großer Wahrscheinlichkeit nicht aufgezeigt werden kann. Folgende patientenrelevante Endpunkte werden betrachtet:

- *Morbidität*
    - Normalisierung der ALT-Werte
    - Reduktion des Lebervolumens
    - Reduktion des Leberfettanteils
    - Reduktion des Milzvolumens
    - Reduktion des Milzfettanteils
    - Reduktion der LDL-C-Werte
    - Anstieg der HDL-C-Werte
    - FACIT-Fatigue
- *Lebensqualität*
    - CLDQ-Fragebogen
    - PedsQL™-Fragebogen

- *Unerwünschte Ereignisse (UEs)*
    - Gesamtrate, schwerwiegende UEs, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten und Todesfälle
    - UEs vom besonderem Interesse

Bezüglich des LAL-Mangels im Säuglingsalter ist neben Mortalität (Überleben bis zum 12. Lebensmonat) außerdem das altersabhängige Gewicht (WFA) patientenrelevant. Da die Studie ARISE Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter untersucht und Gedeihstörungen in dieser Population aufgrund des Alters und der bereits fortgeschrittenen Entwicklung der Patienten weniger relevant sind, wird dieser Endpunkt nicht dargestellt.

Morbidität: Leber- und Milz-assoziierte Endpunkte

Wie oben bereits ausführlich dargelegt, ist LAL-Mangel eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine progressive Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden insbesondere in der Leber und Milz charakterisiert wird. Hieraus resultiert eine krankhafte Vergrößerung der Organe mit anschließender Fibrose der Gewebe, was wiederum zu weitreichenden Zell-, Gewebeschäden und letztlich zu Organversagen führt [3]. Die Einlagerung von Fetten kann außerdem insbesondere Erbrechen und Durchfall, Anämie und Fieber, Leberverfettung und Leberversagen nach sich ziehen und resultiert bei komplett fehlender LAL-Enzym-Aktivität schließlich im sehr frühen Versterben von Säuglingen mit LAL-Mangel im Alter von nur wenigen Monaten.

Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter versterben aufgrund der noch vorhandenen, aber variablen Restenzymaktivität weniger früh, doch es ist ebenfalls eine fortschreitende Leber- und Milzverfettung sowie Volumenvergrößerung beider Organe zu beobachten [30]. Dies kann u.a. in Zirrhose, portaler Hypertension und letztlich im Funktionsverlust der Organe resultieren, so dass eine Lebertransplantation als derzeit einzige mögliche Behandlungsoption angezeigt ist [3, 4, 31, 32]. Eine retrospektive Beobachtungsstudie mit Patienten mit LAL-Mangel ab vier Jahren zeigt außerdem auf, dass das Vorkommen klinisch relevanter Fibrose und Zirrhose in dieser Erkrankung im Vergleich zu anderen chronischen Lebererkrankungen wie NAFLD oder Hepatitis C sehr häufig ist [32]. So zeigten 16 % der 31 Patienten histologisch bewiesene Zirrhose (5/31 Patienten) und 52 % Fibrose (16/31 Patienten) bei der ersten Biopsie im mittleren Alter von nur 13 Jahren. Bei einer Untersuchung von 67 Biopsien pädiatrischer Patienten mit NAFLD trat klinisch relevante Zirrhose hingegen nur bei 15 % der Patienten und Fibrose gar nicht auf [32]. 85 % der untersuchten Patienten mit LAL-Mangel, welche Fibrose und/oder Zirrhose zeigten, waren außerdem jünger als 18 Jahre.

Das primäre Ziel der Behandlung der LAL-Mangel ist das Aufhalten der progressiven Leber- und Milzerkrankung. So wird für LAL-Mangel-Patienten generell eine jährliche Überprüfung des Lebervolumens, des Fettgehalts und der Fibrose mittels bildgebender Methoden, wie MRT, empfohlen [3, 4]. Wie auch bei anderen chronischen Lebererkrankungen treten klinische Symptome des LAL-Mangels häufig erst auf, wenn schon extrem vergrößerte

Organvolumina, Leber- und Milzverfettung und Fibrose sowie letztlich ein voranschreitender Verlust der Funktionalität der Organe vorliegen [30]. Die Progression bis zu diesem Stadium sollte daher möglichst frühzeitig aufgehalten werden, weshalb diese Symptome des LAL-Mangels als Ursache der Organschäden bereits als patientenrelevant betrachtet werden müssen.

Normalisierung der ALT-Werte

Wie oben zur Studie LAL-CL03 bereits detailliert erläutert wurde, ist Serum-ALT ein allgemein anerkannter Biomarker für eine vorliegende Leberschädigung, der zur Charakterisierung und teilweise Diagnose von diversen chronischen Lebererkrankungen (u.a. virale Hepatitis B) herangezogen wird [20, 21]. Hierbei gilt eine Erhöhung von ≥ 3x des Normalwerts (ULN) bei gesunden Personen als äußerst ungewöhnlich und ist daher ein allgemein akzeptiertes Anzeichen für eine Leberschädigung (s. oben) [22]. In der vorliegenden Studie wurde eine „Normalisierung“ zum einen als ein ALT-Wert ≤ ULN und zum anderen, gemäß Lavine et al., 2011 und Dohil et al., 2011, als ein ALT-Wert ≤ 40 U/L oder eine Reduktion um mindestens 50 % definiert [33, 34]. Zudem ist der ALT-Wert einfach und objektiv über einen Bluttest zu bestimmen, wohingegen alternative Methoden zur Untersuchung der Leberfunktion, wie z.B. eine Leberbiopsie, als invasive Eingriffe weniger häufig umgesetzt werden können und deutlich aufwendiger und mit mehr Risiken für den Patienten verbunden sind (z.B. Auftreten von Hämorrhagie) [24]. Insbesondere bei der vorliegenden teilweise pädiatrischen Patientenpopulation sind wiederholte Leberbiopsien im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie nur schwer umsetzbar.

Bei der Beurteilung des Endpunkts „Normalisierung des ALT-Werts“ muss allerdings berücksichtigt werden, dass es verschiedene externe Faktoren gibt, die den ALT-Wert beeinflussen können. So führen exzessiver Alkoholkonsum und Übergewicht zu einer Erhöhung des ALT-Werts, wohingegen ältere Menschen generell häufig einen geringeren ALT-Wert aufweisen als jüngere Personen [20]. Die vorliegende Patientenpopulation der Studie ARISE weist allerdings jüngere Personen ohne Übergewicht auf, die exzessiven Alkoholkonsum vermeiden sollen [35]. Dies liegt darin begründet, dass ein LAL-Mangel eine Fettspeicherkrankheit ist. Die Vermeidung des Alkoholkonsums war ein Kriterium der Studie, um die Leberschädigungen nicht zu verstärken. Daher wird die Normalisierung des ALT-Werts zur Bestimmung einer abnehmenden Leberschädigung bei Patienten mit LAL-Mangel als geeignet und patientenrelevant betrachtet. Denn hinsichtlich des LAL-Mangels werden in allen Altersgruppen anhaltend erhöhte Werte für Transaminasen einheitlich in der Literatur beschrieben [3, 4, 19]. So ist die Leberfehlfunktion eines der vorrangigen klinischen Symptome des LAL-Mangels. Die Normalisierung der ALT-Werte war dementsprechend auch der primäre Endpunkt der Studie ARISE, da dies auf eine Reduktion der Leberschädigung und somit Linderung des Krankheitsbildes hindeutet, was letztlich auch das Risiko schwerwiegender Komplikationen, wie beispielsweise Zirrhose, portale Hypertension und letztlich Leberversagen und womöglich Tod, reduziert [3, 4, 31]. Aus diesen Gründen handelt es sich bei dem Endpunkt „Normalisierung des ALT-Werts“ in der Indikation LAL-Mangel gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO des G-BA um eine Verbesserung des Gesundheitszustands und damit um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Leber- und Milzvolumenvergrößerung

Die massive Leber- und Milzvergrößerung und der einhergehende Funktionsverlust der Organe sind eines der vorrangigen Symptome des LAL-Mangels bei Patienten jeden Alters und tragen wesentlich zu der frühen Mortalität der Patienten im Säuglingsalter bei. Auch bei Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ist die Hepatosplenomegalie ein nahezu universelles Symptom bei der Diagnose. So wird Hepatomegalie bei ungefähr 99 % und Splenomegalie bei 74 % der Fälle beobachtet [4]. Eine Abmilderung dieses fortschreitenden Prozesses stellt somit eine hohe Relevanz in der Behandlung der Krankheit dar. Die Leberpathologie bei LAL-Mangel kann bei Patienten jeden Alters bis zur Leberzirrhose fortschreiten und letztlich zum Tod führen [3].

Leber- und Milzvolumen werden in Vielfachen des Normalwertes (MN = *multiples of normal*) angegeben. Für das Lebervolumen werden 2,5 % und für das Milzvolumen 0,2 % des Köpergewichts als „normal“ definiert. Die stark vergrößerten Organe führen zu einer Belastung der Patienten durch ein maßgebliches zusätzliches Gewicht. Dies ist durch die Bauchdecke nach außen hin sichtbar und gleichzeitig drücken die vergrößerte Leber und/oder Milz auf andere innere Organe wie Magen, Darm und Lunge. Dabei kann es zu weiteren klinisch relevanten Symptomen wie u.a. Bauchschmerzen und Bauchdehnung (abdominale Distension) sowie Diarrhöe kommen [3, 4, 36, 37]. „Erhöhtes Milzvolumen verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome“ wurde daher bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Ruxolitinib als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [27]. Zusammenfassend ist die klinisch relevante Reduktion des Leber- und Milzvolumens somit ein patientenrelevantes Behandlungsziel bei Patienten mit LAL-Mangel.

Leber- und Milzfettgehalt

Wie oben bereits beschrieben, führt eine Fettleber (häufig im Rahmen von NAFLD) häufig zu fortschreitender Fibrose und folgendem Funktionsverlust des Organs sowie bei Auftreten von Entzündungsreaktionen auch zu Leberzirrhose und letztlich Organversagen [23, 24, 38]. Der Fettgehalt der Leber wird mittels Sonographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) ermittelt. Im Zuge des LAL-Mangels akkumulieren die Fette in den Organen, wobei meist die Leber und die Milz betroffen sind. Dies führt neben dem oben beschrieben erhöhten Organvolumen auch zur Verfettung der Organe.

In der Studie ARISE wurde der Leber- bzw. Milzfettgehalt (Messung der Protonendichte-Fettfraktion (PDFF)) mittels Multi-Echo Gradient-Echo-MRT quantifiziert [39]. MRT ist im Gegensatz zur Biopsie eine nicht-invasive Methode zur Diagnose und Überwachung des Krankheitsverlaufs, welche die Risiken der sonst erforderlichen häufigen Biopsien vermeidet und von dem Patienten häufig besser toleriert wird [40]. Zusätzlich wird mittels MRT die gesamte Leber untersucht, wohingegen bei einer Biopsie lediglich ein kleiner Teil der Leber analysiert werden kann, was zu Fehleinschätzungen des Krankheitsbildes führen kann. Die Berechnung der PDFF mittels MRT wurde anhand von Patienten mit NAFLD validiert und zeigt eine Sensitivität von 93 % und Spezifität von 85 %. Damit ist eine akkurate Quantifizierung der Lebersteatosis möglich, die eine langfristige Beobachtung der

Krankheitsprogression möglich macht, ohne invasive Biopsien vornehmen zu müssen [39, 41, 42].

Für die MRT-Messung ist es erforderlich, dass der Patient die Luft für 15 bis 30 Sekunden anhält. Da dies bei Säuglingen kaum umzusetzen ist, wurde der Leber- und Milzfettgehalt in den Studien zum LAL-Mangel im Säuglingsalter trotz dessen Patientenrelevanz nicht erhoben (s. oben). Der Leber- und Milzfettgehalt bei LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ist hingegen aufgrund des progressiven Fortschreitens der Erkrankung bis hin zum Leberversagen ein patientenrelevantes Symptom und wird im entsprechenden Abschnitt dargestellt.

Morbidität: Dyslipidämie

Wie oben bereits beschrieben, ähneln die frühen Symptome des LAL-Mangels bei Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter meist der einer familiären Hypercholesterinämie heterozygoter Ausprägung [7]. Hierbei werden erhöhte Konzentrationen von VLDL und LDL-C beobachtet und gleichzeitig geringere Mengen an HDL-C [3, 4, 8, 9]. Schwere Dyslipidämien stehen klar im Zusammenhang mit dem sehr frühen Auftreten von Atherosklerose und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere bei Patienten mit homozygoter Hypercholesterinämie [10-13, 43]. Außerdem korrelieren erhöhte LDL-C-Konzentrationen direkt mit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse. So steigt das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, mit Zunahme der zirkulierenden Konzentration an LDL-C bzw. das Risiko sinkt nachweislich mit der Lipidsenkung mittels moderner lipidsenkender Therapie [44, 45]. Eine Metaanalyse von Studien zur LDL-C-Senkung durch Statine zeigt beispielsweise eine direkte Korrelation zwischen einer Reduktion auftretender kardiovaskulärer Ereignissen und der Reduktion des LDL-C-Werts. So kann eine LDL-C-Senkung um 1 mmol/L (38,67 mg/dL) eine Verringerung der Anzahl auftretender kardiovaskulärer Ereignisse um 23 % bewirken [46]. Entsprechend werden die lipidämischen Symptome des LAL-Mangels mit Statinen behandelt [7].

Die starke Dyslipidämie ist nur für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter relevant, da diese Population ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen hat. Für Säuglinge mit LAL-Mangel stellt die Dyslipidämie durch deren sehr geringe Lebenserwartung eine untergeordnete Rolle dar.

LDL-C

Die Reduktion von LDL-C-Werten in der Zirkulation ist das primäre Behandlungsziel bei Hypercholesterinämien. Daher werden auch die Wirksamkeit und der Bedarf von LDL-Apheresen an dem Grad der Reduktion des LDL-C gemessen [47]. Auch der zusammenfassende Bericht des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“) zu Therapeutischen Hämapheresen aus dem Jahr 2003 erkennt an, dass die Behandlung von Lipoprotein-Erhöhungen jeglicher Genese primär auf eine Senkung der LDL-C-Spiegel abziele, da der Zusammenhang zwischen LDL-C-Erhöhung und Atherosklerose ausreichend epidemiologisch belegt sei [10]. Darüber hinaus erkennen die amerikanische Zulassungsbehörde FDA sowie dessen zugehöriges Zentrum

CFSAN (*Center for Food Safety and Applied Nutrition*) LDL-C bereits als valides Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankung bzw. den Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Ereignisse an [48-50]. Interessanterweise wurde mittels drei verschiedener genomweiter Assoziationsstudien nachgewiesen, dass das bei LAL-Mangel mutierte *LIPA*-Gen ein Prädispositionsfaktor für koronare Arterienerkrankung darstellt [7]. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt „Reduktion des LDL-C-Werts“ im vorliegenden Dossier dargestellt.

HDL-C

Während LDL-C als Risikofaktor für Atherosklerose und folgender kardiovaskulärer Ereignisse betrachtet wird, gilt dies gleichzeitig auch für einen niedrigen HDL-C-Spiegel [51]. In ungefähr 85 % der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter liegen geringere Mengen an HDL-C vor als bei gesunden Personen [7, 51]. Zur vollständigen Beurteilung der Dyslipidämie bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wird der Endpunkt „Anstieg des HDL-C-Werts“ im vorliegenden Dossier dargestellt.

Morbidität: FACIT-Fatigue

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung des LAL-Mangels liegen keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente für die Bestimmung der Symptomatik der chronischen Lebererkrankung, wie typischerweise Fatigue, bei Patienten mit LAL-Mangel vor. Um dennoch den Einfluss von Sebelipase alfa auf die Fatigue abschätzen zu können, wurde der FACIT-Fatigue-Fragebogen in der Zulassungsstudie ARISE verwendet.

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes, symptomspezifisches Instrument, um den Grad der Erschöpfung bei Patienten mit einer chronischen Krankheit zu messen [52]. Eine klinische relevante Änderung (MCID, *minimal clinically important difference*) liegt bei einer Veränderung um 3 Punkte vor [53]. In der Studie ARISE wurde der FACIT-Fatigue-Fragebogen (Version 4) von allen Patienten über 17 Jahre (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) selbst ausgefüllt. Die Skala reicht von 0 bis 4 (0 = nie; 4 = sehr viel) und wird invers auf einen Totalscore von 0 bis 52 übertragen, wobei ein Wert < 30 eine schwere Fatigue bedeutet. Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin.

Lebensqualität: CLDQ- und PedsQL™-Fragebogen

Auf Grund der extremen Seltenheit der Erkrankung des LAL-Mangels liegen keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente für die Bestimmung der Lebensqualität der Patienten vor. Daher werden im Rahmen der Studie ARISE ein Fragebogen zur Bestimmung der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLDQ) und ein Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Kindern (PedQL™) herangezogen.

CLDQ

Der CLDQ *(Chronic Liver Disease Questionnaire)*-Fragebogen ist ein validiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung [54]. Der CLDQ beinhaltet 29 Items in den

folgenden Domänen: Fatigue, Aktivität, emotionale Funktion, abdominale Symptome, systemische Symptome und Beunruhigung/Sorgen. Für jede Domäne gibt es Antwortoptionen in Form einer 7-Punkte-Skala von der schlechtesten (1 = jederzeit/immer) bis zur besten Funktion (7 = zu keiner Zeit/nie). Einzelne Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin. Als MCID ist eine Änderung des Scores um 0,5 Punkte definiert [54].

PedsQL™

PedsQL™ *(Pediatric Quality of Life Inventory)* Version 4.0 ist ein Fragebogen zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern [55]. Er besteht aus generischen Kernskalen und krankheitsspezifischen Modulen. Die Kernskalen wurden entwickelt, um Kerndimension der Gesundheit (nach der WHO) sowie Rollenfunktionen (Schule) in gesunden Kindern und in solchen mit akutem oder chronischem Gesundheitszustand zu messen. Die Kernskala enthält vier multidimensionale Skalen mit insgesamt 23 Items und wurde bis Studienwoche 20 erhoben:

- körperliche Funktionsfähigkeit (8 Items)
- emotionale Funktionsfähigkeit (5 Items)
- soziale Funktionsfähigkeit (5 Items)
- schulische Funktionsfähigkeit (5 Items)

Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion (nie), 4 = schlechteste Funktion (immer)); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 invertiert. Höhere Werte deuten letztlich auf eine höhere Lebensqualität hin. Eine klinisch relevante Änderung (MCID) liegt bei einer Veränderung um 4,4 Punkte vor [56].

Unerwünschte Ereignisse

Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich […] der Verringerung von Nebenwirkungen. Somit sind therapiebedingte, aufgetretene unerwünschte Ereignisse patientenrelevant. Es werden die Gesamtraten der UEs, schwerwiegende UEs und UEs, die zum Behandlungsabbruch führten, ausgewertet. Ergänzend werden UEs von besonderem Interesse dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[7] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[9] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Sebelipase alfa erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis je einer Studie für Patienten im Säuglingsalter (LAL-CL03) und für Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter (ARISE) erfolgte, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse, da die Patientenpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich für eine metaanalytische Zusammenfassung sind.

Bei der Studie LAL-1-NH01 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie für Patienten der LAL-Mangel im Säuglingsalter und nicht um eine Interventionsstudie, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse nicht indiziert ist.

---

[7] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[8] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[9] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

LAL-CL03

In der Studie LAL-CL03 lagen vier Auswertungen der Patientenpopulation vor: Full-Analysis-Set (FAS), Primary-Efficacy-Set (PES), Intention-To-Treat (ITT) und Per-Protocol-Set (PPS) (Tabelle 4-3). FAS, PES und ITT waren alle identisch. PPS umfasst im Gegensatz dazu Patienten, die mindestens vier Sebelipase alfa-Infusionen erhalten haben. Für den primären Endpunkt „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ wurde daher neben der PES auch die PPS analysiert.

Da kein Placebo-kontrollierter Studienarm vorlag, wurden die Daten der retropspektiven Studie LAL-1-NH01 verwendet. Diese Studie sollte die Krankheitssymptomatik und den natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter charakterisieren und als historische Kontrollpopulation für die LAL-CL03-Studie herangezogen werden. Für den primären Endpunkt „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ wurden zwei Populationen der LAL-1-NH01-Studie betrachtet: 1) unbehandelte Patienten mit frühen Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten[10] (n=21) und 2) unbehandelte Patienten, die das Kriterium der frühen Gedeihstörungen[10] nicht erfüllen mussten (n=25). Unbehandelt wird definiert als Patienten, die keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation hatten. Diese Sensitivitätsanalyse hinsichtlich zweier unterschiedlicher Patientenpopulationen wurde durchgeführt, da ein Patient der PES in der LAL-CL03-Studie das vorgegebene Kriterium zur Gedeihstörung gemessen am Gewicht des Patienten zu Studienbeginn noch nicht erfüllte. Dieser Patient wurde dennoch gemäß Amendement 8 in die Studie eingeschlossen, da klinische Evidenz einer rapid-progressiven Verlaufsform vorlag.

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

Tabelle 4-3: Übersicht über die definierten Populationen in LAL-CL03 und LAL-1-NH01

Population	Beschreibung	Anzahl der Patienten
LAL-CL03		
ITT	**Intention-to-Treat** alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden.	n=9
FAS	**Full-Analysis-Set** alle Patienten, die mindestens eine Infusion erhalten haben. Diese Population entspricht den Patienten der ITT.	n=9
PES	**Primary-Efficacy-Set** alle Patienten, die zum Tag der ersten Infusion ≤ 8 Monate alt waren. Diese Population entspricht den Patienten der ITT.	n=9
PPS	**Per-Protocol-Set** alle Patienten, die mindestens vier komplette Infusionen erhalten haben (Sensitivitätsanalyse).	n=7
LAL-1-NH01		
1)	Patienten, die unbehandelt [a] waren und frühen Gedeihstörungen [b] aufwiesen	n=21
2)	Patienten, die unbehandelt [a] waren, aber das Kriterium der frühen Gedeihstörungen [b] nicht aufweisen mussten (= Population 1 plus unbehandelte [a] Patienten ohne frühe Gedeihstörungen [b]) (Sensitivitätsanalyse)	n=25

[a] Unbehandelt wird definiert als Patienten, die keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation hatten.
[b] Frühe Gedeihstörungen waren definiert, als Säuglinge, welche die folgenden Kriterien in den ersten 6 Lebensmonaten erfüllen: Abnehmendes Gewicht über mindestens 2 der 11 Perzentile laut WHO-WFA-Tabelle (Weight-for-age, altersabhängige Gewicht) (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) ODER Körpergewicht in kg lag unter dem 10. Perzentil laut WHO-WFA-Tabelle und der Patient zeigte keine Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Phase ODER Verringerung des Geburtsgewichtes um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling

ARISE

In der Studie ARISE wurde generell das Full-Analysis-Set (FAS) zur Auswertung herangezogen. Dieses ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten haben (Placebo: n=30; Sebelipase alfa: n=36). Da alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der geplanten Studienmedikation erhalten haben, ist die FAS in diesem Fall eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

Lediglich die Endpunkte, die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erhoben wurden, bilden eine Ausnahme. Hier wurden in der primären Analyse nur die Daten derjenigen Patienten verwendet, die sich den entsprechenden MRT-Messungen unterzogen haben (s. Einschätzung des Verzerrungspotential der entsprechenden Endpunkte unter Abschnitt 4.3.1.3). Als Sensitivitätsanalyse wurden die hier fehlenden Daten durch den Mittelwert der vorhandenen Werte ersetzt. Für Baseline wurde der Mittelwert aller vorhandenen Baseline-Werte verwendet und für den letzten Messwert der doppelblinden Studienphase (last DB) wurde der Mittelwert der Behandlungsgruppe herangezogen. Diese Population wird bei den betroffenen Endpunkten (Leber- und Milzvolumenreduktion sowie Reduktion des Leber- und Milzfettanteils) als FAS* bezeichnet und als Sensitivitätsanalyse ergänzend zur primären Analyse dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da es sich bei Sebelipase alfa um ein Orphan Drug handelt, müssen für die Darstellung der Ergebnisse die Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2 nicht ausgefüllt werden (vgl. Anlage II.1 des 5. Kapitels der VerfO unter 3.1). Dennoch wird im Folgenden aufgeführt, welche Subgruppenanalysen in den jeweiligen Studien durchgeführt wurden.

LAL-CL03/LAL-1-NH01

In der LAL-CL03-Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Durch die geringe Fallzahl der Studie (n=9) wurde keine Untersuchung hinsichtlich Effektmodifikationen durchgeführt.

Da bei der LAL-CL03-Studie aus ethischen Gründen kein Placebo-Behandlungsarm (die Ein-Jahres-Mortalität ohne EET liegt bei nahezu 100 %) vorlag, wurde die retrospektive, nicht-interventionelle Studie LAL-1-NH01 durchgeführt. Da es sich bei LAL-1-NH01 um eine reine Beobachtungsstudie ohne Intervention handelt, sind diese Ergebnisse nicht relevant, um potentielle Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken und Subgruppenanalysen sind nicht zielführend.

ARISE

In der ARISE-Studie werden Subgruppenanalysen bezüglich Alter bei Randomisierung, Geschlecht, Rasse und Ethnizität, Japaner, Baseline-Lebervolumen, Baseline-ALT-Volumen, Baseline-LDL-C-Wert und Einnahme lipid-senkender Medikation durchgeführt. Diese werden aber nicht gesondert im Dossier dargestellt, da aufgrund der geringen Studienpopulation eine sehr geringe Aussagekraft der Subgruppenanalysen zu erwarten ist. Die maximale Patientenzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen lag bei 30 Patienten für einen Studienarm, wobei für die große Mehrzahl der Analysen die Patientenzahl je Studienarm deutlich unter 30 Patienten lag.

Die Patienten wurden bei Randomisierung außerdem nach ihrem Alter, ihren ALT-Werten zu Baseline und der Einnahme lipidsenkender Medikation stratifiziert.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aus oben genannten Gründen nicht zur Beanspruchung eines Zusatznutzens herangezogen und daher auch nicht dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[11]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[12], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[13] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[14], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

---

[11] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[12] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[13] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[14] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[15].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[16].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

---

[15] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[16] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
ARISE (LAL-CL02) [a]	ja	ja	abgeschlossen [a]	26 Wochen [a]	Sebelipase alfa, Placebo
[a] Die Angabe bezieht sich auf die doppelblinde Phase der Studie, die bereits abgeschlossenen ist. Die sich daran anschließende offene Extensionsphase ist laufend. Die Ergebnisse des Studienberichts beziehen sich auf die doppelblinde, abgeschlossene Phase. Erste vorläufige Ergebnisse der offenen Extensionsphase werden im Studienbericht genannt, aber nicht weiter für das Dossier berücksichtigt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben wurden am 17. Juli 2015 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

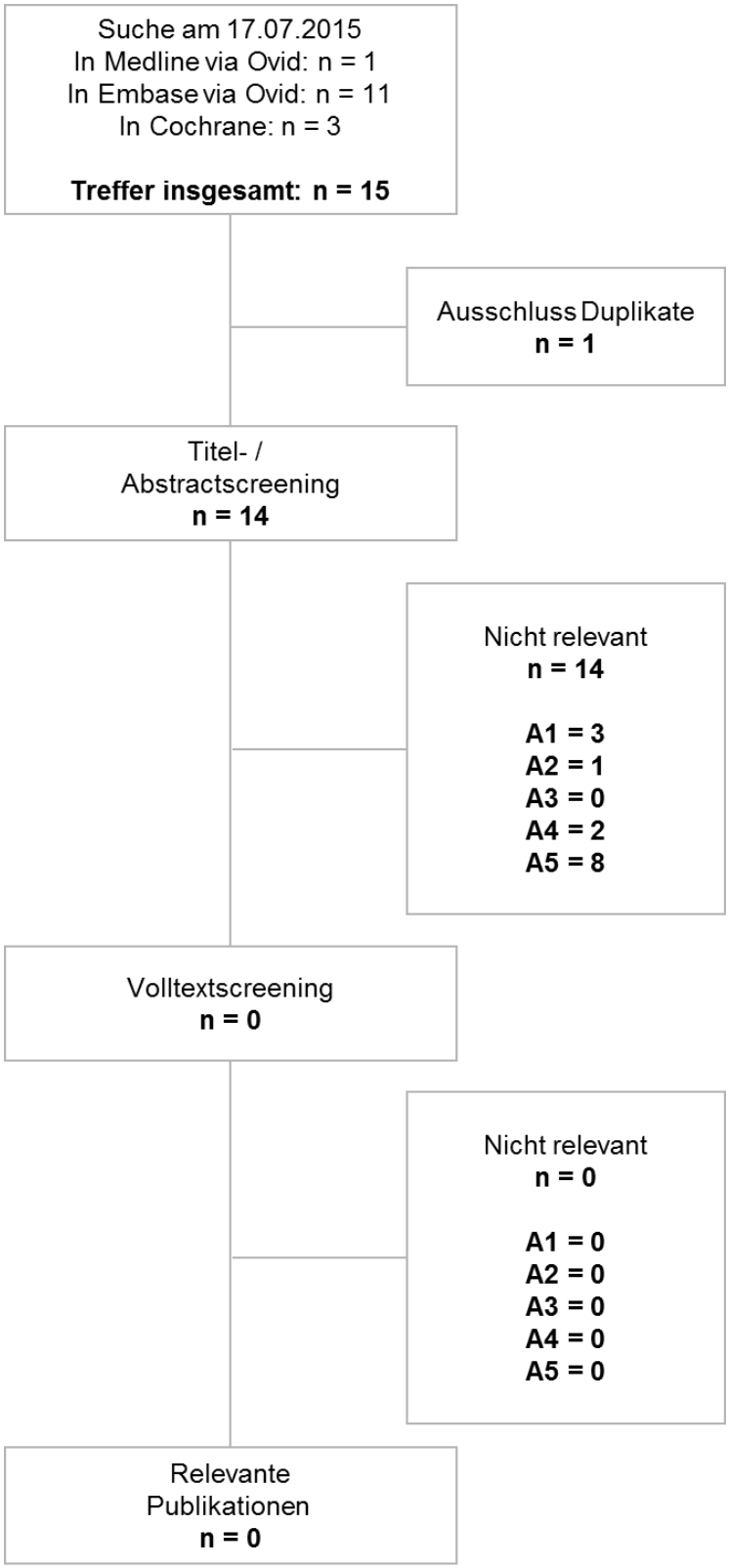


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 17. Juli 2015. Nach Ausschluss von Dubletten und nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 4.2.2) wurden keine RCT zu Sebelipase alfa im Anwendungsgebiet LAL-Mangel identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
ARISE (LAL-CL02)	clinicaltrials.gov [57] WHO ICTRP [58, 59] EU-CTR [60] PharmNet.Bund [61]	ja	nein	abgeschlossen [b]

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Die Angabe bezieht sich auf die doppelblinde Phase der Studie, die bereits abgeschlossenen ist. Die sich daran anschließende offene Extensionsphase ist laufend. Die Ergebnisse des Studienberichts beziehen sich auf die doppelblinde, abgeschlossene Phase. Erste vorläufige Ergebnisse der offenen Extensionsphase werden im Studienbericht genannt, aber nicht weiter für das Dossier berücksichtigt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 17. Juli 2015. Es wurde bei der Suche eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sebelipase alfa identifiziert. Bei dieser Studie, der

ARISE-Studie, handelt es sich um eine Studie in Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter. Es wurde keine RCT zu Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter identifiziert. Da Sebelipase alfa jedoch bei LAL-Mangel jeden Alters indiziert ist und Sebelipase alfa im Säuglingsalter in einer von Kindern und Erwachsenen abweichenden Dosierung appliziert wird, wurde eine weitere Recherche in Studienregistern durchgeführt. Diese Recherche schließt Studien geringerer Evidenz für Säuglinge mit LAL-Mangel ein und ist unter „Weitere Unterlagen“ in Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ARISE (LAL-CL02)	ja	ja	nein	ja [35]	ja [57-61]	ja [62, 63] [d]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Es liegt eine Publikation für diese Studie vor. Ergänzend wird ein Abstract zitiert.

Es wurde bei der Suche eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sebelipase alfa identifiziert. Bei dieser Studie, der ARISE, handelt es sich um eine Studie in Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter. Es liegen hingegen keine RCT zum LAL-Mangel im Säuglingsalter vor. Da Sebelipase alfa jedoch bei LAL-Mangel jeden Alters indiziert ist, wurde eine weitere bibliographische Literaturrecherche und eine weitere Recherche in Studienregistern nach Studien geringerer Evidenz für Säuglinge mit LAL-Mangel durchgeführt und unter „Weitere Untersuchungen“ in Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ARISE	RCT, doppelblind/ parallel [offene, einarmige Extensionsphase] [a]	Personen ≥ 4 Jahre mit LAL-Mangel	Sebelipase alfa (n=36) Placebo (n=30) [Sebelipase alfa (n=63)] [a]	**Screening:** Bis zu 6 Wochen **doppelblinde Phase mit Behandlung:** 20 Wochen **[Extensionsphase:** bis zu 130 Wochen (laufend) **Nachbeobachtung:** Telefonanruf mind. 4 Wochen nach letzter Studiendosis] [a]	Multinational, 55 Studienzentren weltweit in 17 Ländern: Australien, Europa (Kroatien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Polen, Russland, Spanien, Großbritannien), Mittlerer Osten (Türkei), Nordamerika (USA und Kanada), Südamerika (Argentinien) sowie Japan und Mexiko 01/2013 – 05/2014	Normalisierung der ALT-Werte; Reduktion der LDL-C-Werte; Normalisierung der ALT-Werte; Anstieg der HDL-C-Werte; Reduktion des Leber- und Milz-volumens, Reduktion des Leber- und Milzfettanteils; gesundheitsbezogene Lebensqualität; unerwünschte Ereignisse

[a] Die Angaben in eckigen Klammern beziehen sich auf die sich an die doppelblinde Studienphase anschließende Extensionsphase. Diese beinhaltet keinen Vergleichsarm; d. h. alle Patienten gehen in den Sebelipase alfa-Arm über. Da diese Studienphase noch laufend ist und noch keine ausreichenden Ergebnisse vorliegen, wird sie im Dossier nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sebelipase alfa**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ARISE	1 mg/kg Infusion Sebelipase alfa (alle 2 Wochen) [eine Erhöhung der Dosis auf 3 mg/kg war in der offenen Extensionsphase möglich] [a]	Infusion (einmal alle 2 Wochen)	Es durfte eine Begleitbehandlung mit lipidsenkender Medikation (Statine, Gallensäurebinder, Fibrate, Statin-Ezetimib-Kombination und weitere) vorliegen, dies waren in der Mehrzahl der Fälle Statine. Die Therapie durfte mind. 6 Wochen vor und während der ersten 32 Wochen der Behandlung in der Studie nicht verändert werden.

[a] Die Angaben in eckigen Klammern beziehen sich auf die sich an die doppelblinde Studienphase anschließende Extensionsphase. Diese beinhaltet keinen Vergleichsarm; d. h. alle Patienten gehen in den Sebelipase alfa-Arm über. Da diese Studienphase noch laufend ist und bisher nur vorläufige Ergebnisse vorliegen, wird sie im Dossier nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ARISE**	
Gruppe	**Placebo**	**Sebelipase alfa**
n (FAS)	**30**	**36**
Allgemeine Charakteristika		
Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung in Jahren; MW (SD)	15,2 (10,24)	16,8 (11,52)
Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung in Jahren; MW (SD)	15,2 (10,23)	16,9 (11,57)
Alter zum Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome in Jahren; MW (SD)	5,4 (5,16)	7,5 (8,36)
Geschlecht; w/m, n (%)	15/15 (50/50)	18/18 (50/50)
Rasse weiß [a]; n (%)	28 (93)	27 (75)
Ethnizität nicht hispanisch oder lateinamerikanisch; n (%)	26 (87)	30 (83)
LAL-Mangel genetisch bestätigt; n (%)	36 (100)	30 (100)
Allgemeine Baseline-Charakteristika		
Gewicht in kg; MW (SD)	47,37 (19,66)	49,15 (20,09)
BMI in kg/m^2; MW (SD)	19,20 (3,12)	20,47 (4,14)
Größe in cm; MW (SD)	153,00 (22,10)	150,90 (20,65)
Krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika		
ALT in U/L; MW (SD)	99,0 (42,23)	105,01 (45,31)
ALT < 3x ULN; n (%)	22 (73)	26 (72)
ALT > 3x ULN; n (%)	8 (27)	10 (28)

Studie	**ARISE**	
Gruppe	**Placebo**	**Sebelipase alfa**
n (FAS)	**30**	**36**
Lebervolumen in MN; n*, MW (SD)	28 1,50 (0,31)	36 1,44 (0,41)
Leberfettanteil in %; n*, MW (SD)	26 8,16 (2,80)	35 8,75 (3,95)
Milzvolumen in MN; n*, MW (SD)	28 3,26 (1,32)	36 3,37 (2,70)
Milzfettanteil in %; n*, MW (SD)	26 1,34 (1,03)	35 1,46 (1,94)
LDL-C in mg/dL; MW (SD)	229,5 (69,95)	189,9 (57,16)
LDL-C < 130; MW (SD)	0	4 (11)
LDL-C ≥ 130 bis < 190; MW (SD)	10 (33)	14 (39)
LDL-C ≥ 190; MW (SD)	20 (67)	18 (50)
HDL-C in mg/dL; MW (SD)	33,4 (7,46)	32,4 (7,09)
Stratifizierungscharakteristika (zu Randomisierung)		
Alter in Jahren; n (%)		
< 12 Jahre	10 (33)	14 (39)
≥ 12 Jahre	20 (67)	22 (61)
p-Wert [b]	p=0,7978	
Mittlerer ALT-Wert; n (%)		
< 3x ULN	23 (77)	25 (69)
≥ 3x ULN	7 (23)	11 (31)
p-Wert [b]	p=0,5861	
Einnahme lipidsenkender Medikation; n (%)		
Ja	11 (37)	14 (39)
Nein	19 (63)	22 (61)
p-Wert [b]	p=1,0000	

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; MN: *Multiples of normal*; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; ULN: *Upper level of normal*; n: Anzahl der Patienten der FAS; n*: Anzahl der Patienten der FAS, für die auswertbare MRT-Ergebnisse vorlagen

[a] In der Sebelipase alfa-Behandlungsgruppe war 1 Patient Asiate, 2 Patienten waren Japaner, 1 Patient war schwarz bzw. Amerikaner afrikanischer Herkunft und 5 Patienten waren anderer Rasse. In der Placebo-Gruppe waren die verbliebenen 2 Patienten anderer Herkunft.
[b] Die p-Werte wurden bei numerischen Werten mittels Wilcoxon Rangsummentest und bei kategorialen Werten mittels exakten t-Tests nach Fisher berechnet.

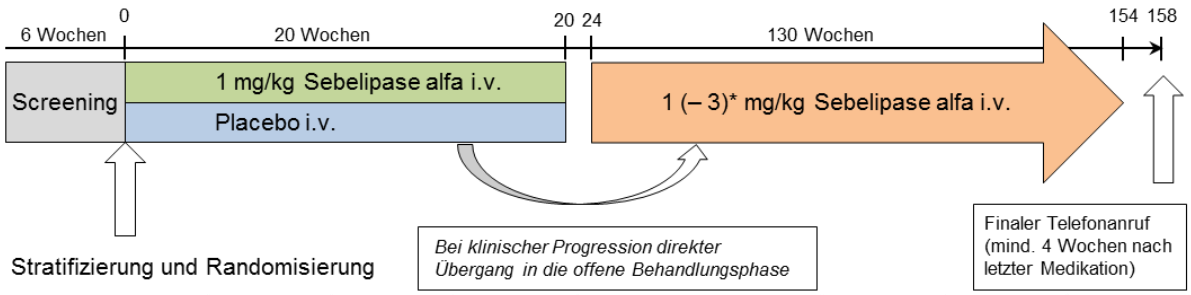
Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Phase 3-Zulassungsstudie ARISE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, an der insgesamt 55 Studienzentren in weltweit 17 Ländern (Australien, Europa, Mittlerer Osten, Nordamerika, Südamerika, Japan und Mexiko) teilnahmen (siehe Tabelle 4-8). Es wurden Patienten mit LAL-Mangel jeglichen Alters ab einschließlich 4 Jahren eingeschlossen.

Die Studie besteht aus einer 6-wöchigen Screening-Periode, einer 20-wöchigen doppelblinden Phase, einer sich daran anschließenden offenen Phase bis zu 130 Wochen und einem telefonischen Follow-up-Anruf mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Abbildung 4-2). Die Patienten wurden nach ihrem Alter bei Randomisierung (< 12 Jahre, ≥ 12 Jahre), ihrem mittleren ALT-Wert zum Screening (< 3x ULN, ≥ 3x ULN) und der Verwendung von lipidsenkender Medikation zu Baseline (ja/nein) stratifiziert. Innerhalb jeder der acht Kombinationen wurden die Patienten für die doppelblinde Behandlungsphase in einem Verhältnis von 1:1 auf eine Behandlung mit Sebelipase alfa (intravenöse Infusion von 1 mg/kg alle 2 Wochen) oder mit Placebo (intravenöse Infusion alle 2 Wochen) randomisiert. Nach Beenden der Phase sollten die Patienten die offene Behandlung mit Sebelipase alfa bei einer Dosis von 1 mg/kg in der Extensionsphase fortführen. Sollten die Krankheitssymptome während der doppelblinden Phase signifikant voranschreiten, durften die Patienten jedoch direkt in die offene Behandlung übergehen (Abbildung 4-2). Bei inadäquater Wirksamkeit der Infusionen durfte während der offenen Studienphase außerdem die Sebelipase alfa-Dosis von 1 mg/kg auf 3 mg/kg erhöht werden; dies traf somit auf keinen Patienten während der doppelblinden Studienphase zu.



	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	Gruppe 7	Gruppe 8
Alter (Jahre)	<12	<12	<12	<12	≥ 12	≥ 12	≥ 12	≥ 12
Screening ALT (U/L)	< 3x ULN	< 3x ULN	≥ 3x ULN	≥ 3x ULN	< 3x ULN	< 3x ULN	≥ 3x ULN	≥ 3x ULN
Lipidsenkende Medikation	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein

* Dosiserhöhung bei inadäquater klinischer Reaktion oder weiterhin progressiver Krankheitsverlauf

Abbildung 4-2: Design der Studie ARISE

Sofern die Patienten lipidsenkende Medikation einnahmen, mussten sie einwilligen, diese Medikation ab mindestens sechs Wochen vor Studienbeginn und für mindestens 32 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung stabil beizubehalten. Die häufigsten lipidsenkenden Medikamente waren HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) (näheres s. unten).

Die offene Extensionsphase war zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers noch nicht abgeschlossen, daher können noch keine abschließenden Ergebnisse im vorliegenden Dossier berichtet werden.

Patientencharakteristika der Studienpopulation

Diagnose

In die Zulassungsstudie ARISE wurden Patienten jeden Alters mit LAL-Mangel ab einschließlich 4 Jahren eingeschlossen. Die Diagnose wurde bei der Mehrzahl der Patienten (65 %) mittels Enzymaktivitätsmessung gestellt, wohingegen bei 8 % ein genetischer Test bei der ersten Diagnose verwendet wurde (siehe Tabelle 4-10). Für die Studie wurde die Diagnose aller Patienten aber sowohl mittels Enzymaktivitätsbestimmung als auch genetischem Test zu Baseline bestätigt. Hierbei wurden 53 % der Patienten als heterozygot und 32 % als homozygot für eine der bekannten krankheitsauslösenden Mutationen im *LIPA*-Gen (z.B. c.894 G>A) identifiziert. Die verbliebenen 15 % trugen andere *LIPA*-Mutationen.

Baseline-Charakteristika

Die Patienten wurden nach einem Alter unter und über 12 Jahren stratifiziert, wobei 33 % der Placebo- und 39 % der Sebelipase alfa-Behandlungsgruppe jünger als 12 Jahre waren (siehe Tabelle 4-10). Das mittlere Alter der Patienten lag bei 15 bzw. knapp 17 Jahren in den beiden Gruppen (Altersverteilung von 4 bis 58 Jahren) und die ersten Symptome des LAL-Mangels traten im mittleren Alter von 6,5 Jahren auf. Die Aufteilung nach Geschlecht war mit je 50 % in beiden Gruppen gleich. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war kaukasischer Herkunft (87 % bzw. 75 %). Entsprechend der Malabsorption bei Patienten mit LAL-Mangel waren die Patienten im Mittel nicht übergewichtig (48 kg bei einem BMI von 19,5 kg/m^2). Diese Werte sind aufgrund der verschiedenen Altersklassen der Patientenpopulation allerdings wenig aussagekräftig. Da Hypercholesterinämien in diesem Krankheitsbild häufig sind, nahmen 37 % der Placebo- und 42 % der Sebelipase alfa-Gruppe lipidsenkende Medikamente ein (Stratifizierungsfaktor ja/nein). Diese waren vorwiegend Statine (23 der insgesamt 66 Patienten (35 %)). Drei Patienten (5 %) nahmen Gallensäurebinder zu Baseline und je ein Patient Fibrate bzw. Statine in Kombination mit Ezetimib.

Krankheitsgeschichte und Baseline-Charakteristika

Generell war die Krankheitsgeschichte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich (siehe Tabelle 4-10). Die häufigsten Symptome der Erkrankung sind Leber- und Milzverfettung, Leber- und Milzvolumenzunahme und Hypercholesterinämie.

Zu Baseline wiesen 27,5 % der Patienten ALT-Werte von > 3x ULN auf (Stratifizierungsfaktor: < oder ≥ 3x ULN). Bei 47 % der Patienten waren erhöhte Transaminase-Werte das häufigste Symptom der Erkrankung und entsprechend der

Einschlusskriterien wiesen alle 66 Patienten mit im Mittel 102 U/L erhöhte ALT-Werte zu Baseline auf (d.h. > 43 U/L für Männer von 10 – 69 Jahren und > 34 U/L für Frauen von 4 – 69 Jahren sowie für Männer von 1 – 10 Jahren). Das Lebervolumen betrug bei beiden Gruppen das 1,5-fache und das der Milz das 3,3-fache des Normalen. So lag bei 58 % der Patienten eine Hepatomegalie vor (bei 47 % der Patienten in der Sebelipase alfa- und bei 70 % in der Placebo-Gruppe) und 35 % der Patienten berichtete Splenomegalie, Hepatosplenomegalie, Hypersplenismus und/oder eine Splenektomie in der Krankheitsgeschichte vor der Studie. Der Leberfettanteil lag bei beiden Gruppen bei ungefähr 8 % und der Milzfettanteil bei 1,4 %. Bei 7 Patienten (11 %) wurde in der Krankheitsgeschichte bereits das Auftreten von Zirrhose und/oder portaler Hypertension berichtet. Zu Baseline wurden zudem Leberbiopsien bei 32 Patienten durchgeführt, welche alle fibrotisches Gewebe und mikrovesikuläre Steatose (eine Probe ausgenommen) aber überwiegend keine makroskopische Steatose zeigten. Insgesamt wurden 29 Patienten (44 %) mit medizinisch relevanter chronischer Lebererkrankung identifiziert, von denen 10 Patienten bei der Leberbiopsie eine Zirrhose aufwiesen.

Die Hypercholesterinämie als häufiges Symptom der Erkrankung zeigte sich insofern, dass 67 % der Placebo- und 50 % der Sebelipase alfa-Gruppe LDL-C-Werte ≥ 190 mg/dL aufwiesen. Zielwerte für Hypercholesterinämie-Patienten liegen hingegen laut Leitlinien bei 100 mg/dL für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und < 115 mg/dL für Patienten mit moderatem Risiko [64]. Gleichzeitig wiesen die Patienten mit 33 % und 32 % eher geringe HDL-C-Werte auf. Stark erniedrigte HDL-C-Werte (d.h. < 30 mg/dL) lagen bei 24 der insgesamt 66 Patienten (36 %) vor.

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass die Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen sehr vergleichbar waren. Dieser Umstand wurde mittels Stratifizierung nach Alter (< und ≥ 12 Jahre), ALT-Wert (< und ≥ 3x ULN) und Einnahme lipidsenkender Medikation (ja/nein) zusätzlich sichergestellt. Die Patienten waren relativ jung und wiesen dennoch bereits deutliche Symptome eines LAL-Mangels auf: Erhöhung der Lebertransaminasen, teilweise fortgeschrittene Leberschäden (Zirrhose) und erhöhte LDL-C-Werte. Hinsichtlich der LDL-C-Werte lag in der Placebo-Gruppe ein höherer Grad an Dyslipidämie vor als in der Sebelipase alfa-Gruppe; dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich der für den LAL-Mangel typischen verringerten HDL-C-Werte gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibraten sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland üblich. Daher wird die Studie als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar eingeschätzt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Verblindung				
Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Patient**	**Behandelnde Personen**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
ARISE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf den Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie. Die Randomisierung und Verblindung wurden mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechend waren der Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigte) und die behandelnden Personen (d.h. die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors) verblindet. Es handelt um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Die länderspezifischen Anpassungen des Studienprotokolls für Japan, die Tschechische Republik und Deutschland werden nicht als relevanter Verzerrungsaspekt eingeschätzt. Die Endpunkte ALT, AST, LDL-C und Leber- und Milzvolumen bzw. -fettgehalt wurden objektiv erhoben und haben daher prinzipiell ein geringes Verzerrungspotential. Für die Erhebung des Organvolumens und -fettgehalts wurde Magnetresonanztomographie (MRT) angewandt, wofür nicht alle Patienten in Frage kamen. Die sich daraus möglicherweise ergebenden Verzerrungsaspekte werden endpunktspezifisch diskutiert.

Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten

haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ARISE somit insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	**Endpunkt**	**ARISE** [a]
Mortalität	Mortalität	- [b]
Morbidität	Normalisierung der ALT-Werte	X
	Reduktion des Lebervolumens	X
	Reduktion des Leberfettanteils	X
	Reduktion des Milzvolumens	X
	Reduktion des Milzfettanteils	X
	Reduktion der LDL-C-Werte	X
	Anstieg der HDL-C-Werte	X
	FACIT-Fatigue	X
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	CLDQ-Fragebogen	X
	PedsQL™-Fragebogen	X
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und Todesfälle	X
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	X

X: Endpunkt wurde erhoben. – Endpunkt wurde nicht erhoben.
[a] Es werden nur die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase (20 Wochen) berichtet. Die sich daran anschließende offene Extensionsphase ist noch nicht abgeschlossen.
[b] Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Normalisierung der ALT-Werte – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Normalisierung der ALT-Werte

Studie	Operationalisierung
ARISE	Die Blutproben zur Messung der Alanin-Aminotransferase (ALT) wurden während des Screenings (2 Proben in einem Abstand von mind. einer Woche) und an Studienwoche 0, 2, 4, 6, 10, 14, 18 und 20 (in einem Zeitfenster von 12 – 21 Tagen nach der letzten Infusion an Studienwoche 18) während der doppelblinden Studienphase entnommen. Die Blutproben wurden entweder möglichst vor der Infusion der Studienmedikation (am Tag einer Infusion) oder morgens (an einem Untersuchungszeitpunkt ohne Infusion) genommen. Vor der Blutentnahme durfte für 24 Stunden kein Alkohol zu sich genommen werden. Ein zentrales Labor war für die Analyse aller Labortests zuständig. Folgende Normalwerte (ULN) wurden nach jeweiligem Alter (Patientenpopulation von 4 bis 58 Jahren) und Geschlecht vom zentralen Labor definiert: 1. Frauen im Alter von 4 – 69 Jahren: 34 U/L 2. Männer im Alter von 1 – 10 Jahren: 34 U/L 3. Männer im Alter von 10 – 69 Jahren: 43 U/L Der primäre Endpunkt „Normalisierung der ALT-Werte“ war erreicht wenn der finale ALT-Wert des Patienten während der doppelblinden Studienphase genauso hoch oder geringer war als der alters- und geschlechtsabhängige ULN, den das zentrale Labor vorgibt (s.o.). War diese finale Untersuchung allerdings weniger als 10 Wochen (70 Tage) nach der ersten Dosis, wurde der Patient als Non-Responder in die Analyse einbezogen. Von Studienwoche 0 bis Studienwoche 32 enthielten die Berichte des zentralen Labors nicht routinemäßig Angaben zu den ALT-Werten, da diese potentiell die Zuteilung des Patienten in die Behandlungsgruppe aufdecken könnten. Es wurden allerdings Kriterien festgelegt, die einen sogenannten *Safety-Alert* auslösen; diese waren hinsichtlich der ALT-Werte die folgenden: ALT > 5x ULN (basierend auf Standardwerten des zentralen Labors) wobei dieser Wert mindestens doppelt so hoch sein musste, wie der höchste gemessene Wert vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Normalisierung der ALT-Werte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt „Normalisierung der ALT-Werte“ in der Studie ARISE wird ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Die Endpunkterheber waren verblindet. Lediglich bei Auftreten eines ALT-Wertes > 5x ULN (und mindestens doppelt so hoch wie der höchste ALT-Wert vor Beginn der Behandlung), wurde ein *Safety-Alert* ausgelöst. Dies führte dazu, dass der Prüfarzt generell über ein Sicherheitsereignis informiert wurde, ohne dabei zu wissen, welcher Parameter das Signal ausgelöst hatte. Daraufhin wurde der Prüfarzt angewiesen, eine Wiederholung des Bluttests vorzunehmen, so dass die Ergebnisse möglichst vor der nächsten Infusion der Studienmedikation vorlagen. Sollten sich die erhöhten Werte bestätigen, erhielt der Prüfarzt die ALT-Werte von Tag 0 bis zum Tag des *Safety-Alerts*. Darüber hinaus erhielt der Prüfarzt die Ergebnisse aller gemessenen Leberparameter dieses Patienten für den restlichen Zeitraum der Studie (ALT, AST, GGT). Da es sich bei dem Endpunkt um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, den der Prüfarzt nicht direkt beeinflussen konnte, wird der Einfluss der Maßnahmen des *Safety-Alerts* auf das Verzerrungspotential als gering eingeschätzt. Die Verblindung des Prüfarztes blieb außerdem dabei für den gesamten Zeitraum bestehen, es konnten lediglich spekulative Rückschlüsse auf die Behandlung gezogen werden.

Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis Sebelipase alfa bzw. Placebo entsprechend ihrer Gruppenzuteilung. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Die Berichterstattung wurde durch ein unabhängiges zentrales Labor durchgeführt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Abschließend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als gering eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Normalisierung der ALT-Werte“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Normalisierung der ALT-Werte (Änderung von Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Intervention	**ALT (U/L)**			**Behandlungsdifferenz**	
(N)	**ALT zu Baseline [a]** **n** **MW (SD)**	**ALT am last DB [b]** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB [b]** **n** **MW (SD) (absolut)** **MW (SD) (%)**	**Behandlungs-differenz MD (absolut)** **Differenz [c] (SE) [95% KI] p-Wert [d]** **falls p < 0,05: Hedges`g [e]**	**Behandlungs-differenz MD (%)** **Differenz [c] (SE) [95% KI] p-Wert [d]** **falls p < 0,05: Hedges`g [e]**
Placebo (30)	30 99,0 (42,23)	30 92,4 (43,42)	30 -6,7 (29,22) -6,138 (26,7010)	-51,30 (8,32) [-67,88; -34,62] <0,0001 H’g = -1,50 [-2,06; -0,95]	-46,84 (5,35) [-57,52; -36,16] <0,0001 H’g = -2,14 [-2,76; -1,52]
Sebelipase alfa (36)	36 105,1 (45,31)	36 47,2 (23,19)	36 -57,9 (36,95) -52,973 (16,2617)		

FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*)
N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; U/L: Units per Liter; KI: Konfidenzintervall;
DB: doppel-blinder Behandlungszeitraum, SAP: Statistischer Analyseplan; ALT: Alanin-Aminotransferase MD: Mittelwertsdifferenz;
H’g: Hedges‘ g.

[a] Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
[b] Als letzte Messung wurde Last DB (*last double blind*) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase (DB) beinhaltet (nach 20 Wochen). Wenn der Wert Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte durchgeführte Messung herangezogen.
[c] Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.
[d] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.
[e] Hedges‘ g wurden ad hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

In der Sebelipase alfa-Gruppe der Studie ARISE betrug die Änderung der ALT-Werte der Patienten von Baseline bis zum letzten Wert der doppelblinden Behandlungsphase -53 %, wohingegen in der Placebo-Gruppe nur eine Reduktion der ALT-Werte um 6 % ermittelt wurde (Tabelle 4-15). Die Behandlungsdifferenz von -47 % und einem Hedges‘ g von -2,14 zwischen den Gruppen war somit statistisch signifikant (p<0,0001) und klinisch relevant.

Dieses Bild zeigte sich schon ab Studienwoche 4 nach Beginn der Behandlung mit einer weiteren leichten Reduktion bis Studienwoche 18. Die ALT-Werte wurden somit mittels Sebelipase alfa über den gesamten Zeitverlauf der doppelblinden Studienphase stabil reduziert (Abbildung 4-3).

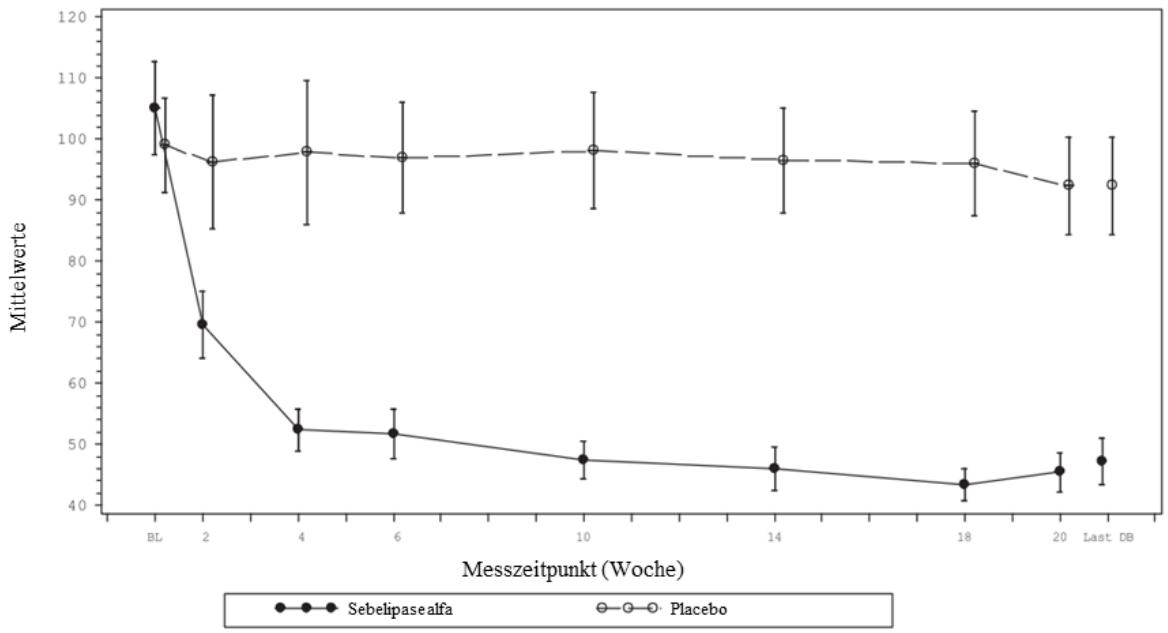


Abbildung 4-3: Ergebnisse für Normalisierung der ALT-Werte (Zeitverlauf) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE; Mittelwerte ± SE; FAS) [BL: Baseline; Last DB: Letzter Messzeitpunkt der doppelblinden Studienphase]

Werden die Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase (Änderung von Baseline zu Last DB) in Form eines Wasserfall-Plots aufgetragen, wird deutlich, dass mittels Behandlung mit Sebelipase alfa konsistent bei allen Patienten eine Reduktion der ALT-Werte erreicht wurde, wohingegen dies in der Placebo-Gruppe nur sehr vereinzelt auftrat (Abbildung 4-4). Die zwei Patienten der Placebo-Gruppe, welche eine Normalisierung des ALT-Wertes erreichten, wiesen schon zu Baseline sehr niedrige Werte auf (50 und 53 U/L).

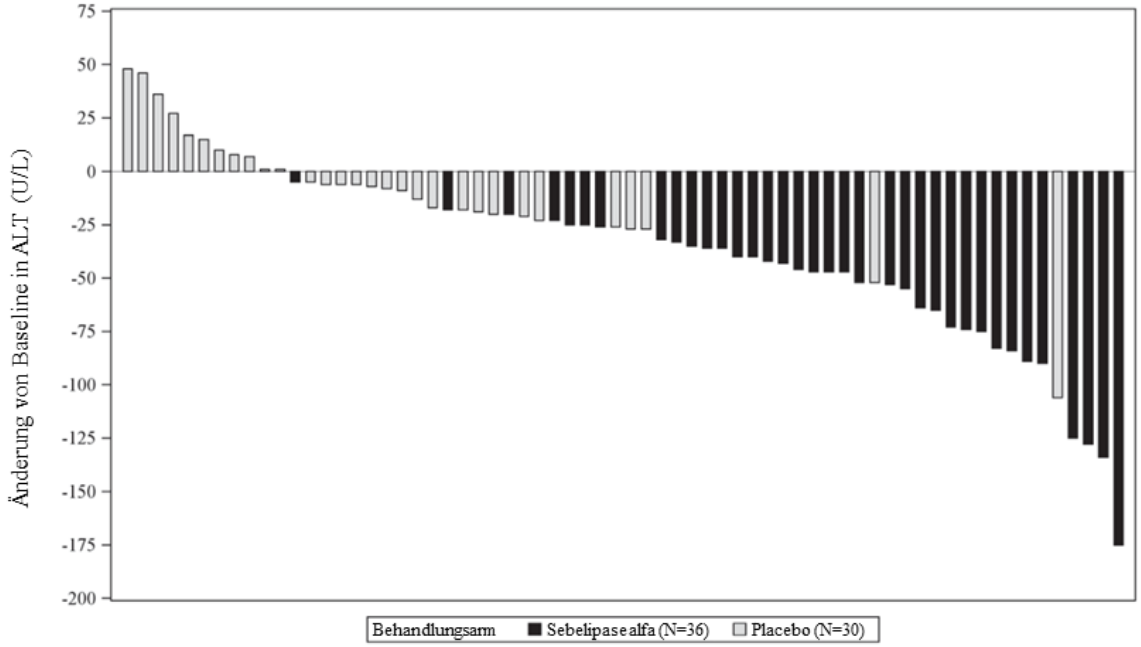


Abbildung 4-4: Ergebnisse für Normalisierung der ALT-Werte (sortiert nach Ausmaß der Änderung von Baseline bis Last DB) (FAS; ALT in U/L).

Ergänzend wurden zwei Responder-Analysen durchgeführt (Tabelle 4-16). Hierbei wurde der Anteil der Patienten ermittelt, bei dem eine ALT-Normalisierung erzielt wurde (d.h. a) entweder ALT-Werte ≤ ULN oder b) ALT-Werte ≤ 40 U/L oder eine mindestens 50-prozentige Reduktion vom Ausgangswert (gemäß Lavine et al., 2011 [33] und Dohil et al., 2011 [34]).

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Normalisierung der ALT-Werte (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Population (N FAS)	**Patienten n (%)**	**OR [95% KI] p-Wert [c]**	**RR [95% KI] p-Wert [d]**	**ARR (%) [95% KI] p-Wert [e]**
ALT (U/L) Normalisierung (normal: ≤ ULN und abnormal: > ULN) [a]				
Placebo (30)	2 (7)	6,16	4,58	24
Sebelipase alfa (36)	11 (31)	[1,243; 30,518] 0,0260	[1,101; 19,087] 0,0365	[6,0; 41,0] 0,0271
ALT (U/L) Normalisierung (ALT ≤ 40U/L oder ALT-Reduktion > 50% vom Ausgangswert) [b]				
Placebo (30)	2 (7)	28,00	10,00	60
Sebelipase alfa (36)	24 (67)	[5,692; 137,703] <0,0001	[2,570; 38,911] 0,0009	[42,0; 78,0] <0,0001

n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; ALT: Alanin-Aminotransferase; FAS: Full-Analysis-Set; N: Patientenzahl des FAS; ULN: „Obergrenze des Normalen" (*Upper Limit of Normal*); U/L: Units per Liter; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARR: Absolute Risikoreduktion.

[a] SAP für die doppel-blinde Behandlungsphase definiert „normal" als ≤ ULN und „abnormal" als > ULN. ULN basiert auf alters- und geschlechtsspezifischen „normalen" Werten, die durch das Zentrallabor, die die ALT-Bestimmung durchgeführt hat, bestimmt wurden (6 bis 34 U/L für Frauen im Alter von 4 bis 69 Jahren und Männer im Alter von 4 bis 10 Jahren und 6 bis 43 U//L für Männer im Alter von 10 bis 69 Jahren).
[b] Gemäß Lavine et al. 2011 und Dohil et al, 2011 [33, 34].
[c] Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem logistischen Modell bestimmt.
[d] Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem log-binomalen Modell bestimmt.
[e] Der p-Wert wurde mittels exakten t-Tests nach Fisher bestimmt.

Die Responder-Analyse zeigt erneut die signifikante Reduktion der ALT-Werte mittels Sebelipase alfa auf. So erreichten in dieser Behandlungsgruppe 11 Patienten (31 %) ALT-Werte ≤ ULN und 24 Patienten (67 %) wiesen zum Ende der doppelblinden Studienphase ALT-Werte ≤ 40 U/L bzw. eine 50-prozentige Reduktion der ALT-Werte auf. Mit einem RR von 4,58 (95 % KI [1,101; 19,087]; p=0,0365) bzw. von 10,0 (95 % KI [2,570; 38,911], p=0,0009) war die ALT-Normalisierung in der Sebelipase alfa-Gruppe statistisch signifikant und klinisch relevant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine RCT vor, daher ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibraten sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland üblich. ALT-Werte werden mittels objektiver Methoden bestimmt. Die Ergebnisse der Normalisierung der ALT-Werte sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Reduktion des Lebervolumens – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Reduktion des Lebervolumens

Studie	Operationalisierung
ARISE	Das Lebervolumen wurde mittels abdominaler Magnetresonanztomographie (MRT) quantifiziert. Die MRT-Messungen wurden während des Screenings und an Studienwoche 20 bzw. Last-DB (letzter Messwerte der doppelblinden Studienphase) während der doppelblinden Studienphase durchgeführt. Die Messungen wurden von einem verblindeten technischen Assistenten oder anderen qualifizierten Personen mittels standardisierten Protokollen für die Bildgebung durchgeführt. Die Auswertung wurde durch eine zentralisierte Person durchgeführt, die hinsichtlich der Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der MRT-Aufnahme verblindet war. Lokale Auswertungen am Studienort wurden nur durchgeführt, sofern es aus Sicherheitsgründen notwendig war. MRT wurde für alle Patienten durchgeführt, außer für Patienten mit innenliegenden metallischen medizinischen Apparaten/Gegenständen oder anderen nicht zu entfernenden Metallgegenständen, welche ein Risiko für die Gesundheit des Patienten darstellen könnten. Ebenfalls wurde MRT nicht bei Kindern durchgeführt, die sediert werden müssten und wo dies medizinisch kontraindiziert wäre. Es werden nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, für die MRT-Messungen durchgeführt wurden und für die Ergebnisse ausreichender Qualität für Baseline und last-DB (Studienwoche 20) vorlagen. Das Lebervolumen wird als *Multiples of normal* (MN) dargestellt. Hierbei beträgt das erwartete „normale“ Lebervolumen in Litern 2,5 % des Körpergewichts in kg.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion des Lebervolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARISE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es werden nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, für die MRT-Messungen durchgeführt wurden und für die Ergebnisse ausreichender Qualität für Baseline und Last-DB (Studienwoche 20) vorlagen. Dies sind 27 (Placebo) und 33 (Sebelipase alfa) Patienten von insgesamt 30 bzw. 36 randomisierten Patienten. Die Abweichung von der ITT-Population ist somit größer als 5 %. Daher ist das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt nur annähernd umgesetzt. Die Gründe für die fehlenden Werte werden im Folgenden dargelegt.

Zwei Patienten wiesen keine Ergebnisse für Lebervolumen zu Baseline (Placebo-Gruppe) auf. Bei diesen wurde keine Messung durchgeführt, da einer der beiden Patienten aus Angst die Untersuchung zu Baseline nicht durchführen konnte und der andere Patient eine innenliegende metallische Platte zur Korrektur einer Fraktur besaß. Zu Studienwoche 20 fehlte außerdem ein weiterer Patient, der einen innenliegenden, metallischen Gegenstand aufwies, der nicht entfernt werden konnte. Allerdings lagen für den Patienten, der aus Angst die Baseline-Untersuchung nicht durchführen konnte, zu Studienwoche 20 wieder Werte zu Auswertung des Lebervolumens vor. Da dieser Patient aber keinen Baseline-Wert hatte, wurde er nicht in die Auswertung miteinbezogen. Daher wurden für die Analyse der Reduktion des Lebervolumens für die Placebo-Gruppe 27 (90 %) von 30 Patienten herangezogen.

In der Sebelipase alfa-Gruppe hat ein Patient die Studie nach der Baseline-Messung abgebrochen und ein Kind wollte die Untersuchung an Studienwoche 20 nicht durchführen lassen. Darüber hinaus wurde bei einem Patienten die Studienwoche 20-Messung erst nach Beenden der doppelblinden Studienphase vorgenommen. Daher befinden sich in der Sebelipase alfa-Gruppe für die Auswertung der Reduktion des Lebervolumens nur 33 (92 %) statt 36 Patienten.

Zusätzlich wird als Sensitivitätsanalyse die FAS*-Population dargestellt, bei der die fehlenden Werte durch den Mittelwert aller vorhandenen Baseline-Werte bzw. durch den Mittelwert der Behandlungsgruppe ersetzt werden.

Aufgrund der Abweichung der primär ausgewerteten Studienpopulation vom ITT-Prinzip wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt trotz Verblindung aller beteiligten Personen und ergebnisunabhängiger Berichterstattung als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des Lebervolumens" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Reduktion des Lebervolumens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Intervention	**Lebervolumen (MN)** [e]			**Behandlungsdifferenz**	
(N)	**Leber-volumen zu Baseline** [b]	**Leber-volumen an last DB** [c]	**Änderung von Baseline bis last DB** [d]	**Behandlungs-differenz MD (absolut)**	**Behandlungs-differenz MD (%)**
	n **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD) (absolut)** **MW (SD) (%)**	**Differenz** [d] **(SE) [95% KI] p-Wert** [e] **falls p < 0,05: Hedges`g** [f]	**Differenz** [d] **(SE) [95% KI] p-Wert** [e] **falls p < 0,05: Hedges`g** [f]
FAS					
Placebo (30)	28 1,498 (0,306)	28 1,447 (0,292)	27 -0,046 (0,157) -2,661 (10,107)	-0,125 (0,448) [-0,215; -0,036] 0,0141 H'g = -0,72 [-1,22; -0,22]	-7,622 (2,681) [-12,99; -2,255] 0,0068 H'g = -0,73 [-1,23; -0,23]
Sebelipase alfa (36)	36 1,436 (0,412)	33 1,275 (0,315)	33 -0,171 (0,184) -10,283 (10,510)		
FAS* (Sensitivitätsanalyse; ad hoc berechnet)					
Placebo (30)	30 1,495 (0,295)	30 1,447 (0,282)	30 -0,048 (0,163) -2,746 (10,325)	-0,112 (0,043) [-0,198; -0,026] 0,0222 H'g = -0,63 [-1,13; -0,14]	-6,880 (2,582) [-12,039; -1,721] 0,0114 H'g = -0,65 [-1,15; -0,15]
Sebelipase alfa (36)	36 1,436 (0,412)	36 1,276 (0,301)	36 -0,160 (0,183) -9,626 (10,545)		

FAS: Full-Analysis-Set; FAS*: Full-Analysis-Set mit ersetzten fehlenden Werten (Baseline: Mittelwerte aller vorhandenen Baseline-Werte; Last DB: Mittelwerte der Behandlungsgruppe); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; U/L: Units per Liter; KI: Konfidenzintervall; DB: doppel-blinder Behandlungszeitraum; MN: *Multipless of normal*; MD: Mittelwertsdifferenz; H‘ g: Hedges‘ g.

[a] Berechnung: MN = Organvolumen des Patienten / (Körpergewicht [kg] * 0,025).
[b] Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
[c] Als letzte Messung wurde Last DB (*last double blind*) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase beinhaltet (nach 20 Wochen). Wenn der Wert Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde die letzte, durchgeführte Messung herangezogen gemäß SAP.
[d] Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.
[e] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.
[f] Hedges‘ g wurden ad hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

Zu Baseline lag bei der Mehrheit der Patienten eine Hepatomegalie vor und das Lebervolumen aller Patienten betrug im Mittel das 1,5-fache des Normalen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine mittlere Reduktion des Lebervolumens um 10 % erreicht, wohingegen sich das Lebervolumen der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um 2,6 % verringerte. Daher liegt eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Reduktion des Lebervolumens vor (MD=-7,6 %; p=0,0068; Hedges‘ g=-0,73; 95 % KI [-1,23; -0,23]). Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz liegt unterhalb der vom IQWiG vorgeschlagenen Irrelevanzschwelle von -0,2 [5] und es liegt somit ein großer, klinisch relevanter Effekt vor. Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine RCT vor, daher ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibrate sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland ähnlich. Das Lebervolumen wird mittels objektiver MRT-Messung bestimmt. Die Ergebnisse der Reduktion des Lebervolumens werden somit als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar betrachtet.

4.3.1.3.1.3 Reduktion des Leberfettanteils – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Reduktion des Leberfettanteils

Studie	Operationalisierung
ARISE	Der Leberfettgehalt wurde mittels Protonendichte-Fettfraktions (PDFF)-Bestimmung durch abdominale Magnetresonanztomographie (MRT) quantifiziert. Die MRT-Messungen wurden während des Screenings und an Studienwoche 20 während der doppelblinden Studienphase durchgeführt. Die Messungen wurden von einem verblindeten technischen Assistenten oder anderen qualifizierten Personen mittels eines standardisierten Protokolls für die Bildgebung durchgeführt. Die Auswertung wurde durch eine zentralisierte Person durchgeführt, die hinsichtlich der Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der MRT-Aufnahme verblindet war. Lokale Auswertungen am Studienort wurden nur durchgeführt, sofern es aus Sicherheitsgründen notwendig war. MRT wurde für alle Patienten durchgeführt, außer für Patienten mit innenliegenden metallischen medizinischen Apparaten oder anderen nicht zu entfernenden Metallgegenständen, welche eine Risiko für die Gesundheit des Patienten darstellen könnten. Ebenfalls wurde MRT nicht bei Kindern durchgeführt, die sediert werden müssten und wo dies medizinisch kontraindiziert wäre. Eine PDFF-Bestimmung (mittels Multiecho-Gradientenecho (MEGE)) war nicht möglich für die Patienten, die ihre Luft nicht für die benötigte Zeit anhalten konnten (circa 15 bis 30 Sekunden), da dies für die Bestimmung des Organfettgehalts notwendig war. Es werden nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, für die MRT-Messungen durchgeführt wurden und für die Ergebnisse ausreichender Qualität für Baseline und last-DB (Studienwoche 20) vorlagen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion des Leberfettanteils in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARISE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es werden nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, für die MRT-Messungen durchgeführt wurden und für die Ergebnisse ausreichender Qualität für Baseline und *last-DB* (Studienwoche 20) vorlagen. Dies sind 25 (Placebo) und 32 (Sebelipase alfa) Patienten von insgesamt 30 bzw. 36 randomisierten Patienten. Die Abweichung von der ITT-Population ist somit größer als 5 %. Daher ist das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt nur annähernd umgesetzt.

Fünf Patienten der Placebo-Gruppe konnten nicht zur Auswertung des Endpunkts herangezogen werden. Hierunter fielen zwei Patienten ohne Baseline-Ergebnisse, da bei diesen keine Messung durchgeführt werden konnte. So konnte ein Patient aus Angst die Leberfett-Messung zu Baseline nicht durchführen und ein anderer Patient besaß eine innenliegende metallische Platte zur Korrektur einer Fraktur. Bei zwei Patienten wurde eine Baseline-Messung durchgeführt aber die Ergebnisse waren für die Bestimmung des Leberfettanteils nicht auswertbar. Von diesen zwei Patienten der Placebo-Gruppe hatte einer aber ein auswertbares Ergebnis zu Studienwoche 20. Gleichzeitig wurde an Studienwoche 20 ein weiterer Patient ausgeschlossen, da er einen innenliegenden metallischen Gegenstand aufwies, der nicht entfernt werden konnte. Daher liegen für Studienwoche 20 Ergebnisse für n=26 Patienten vor. Einer dieser Patienten hatte zu Baseline keine auswertbaren Daten; daher befinden sich in der Placebo-Gruppe für die Auswertung der Verringerung des Leberfettanteils nur n=25 (83 %) statt n=30 Patienten.

In der Sebelipase alfa-Gruppe hat ein Patient die Studie nach der Baseline-Messung abgebrochen, ein Kind wollte an der Untersuchung an Studienwoche 20 nicht teilnehmen und bei einem Patienten wurde die Studienwoche 20-Messung erst nach Beendigung der doppelblinden Studienphase durchgeführt. Zusätzlich waren die Ergebnisse eines weiteren Patienten zu Baseline nicht auswertbar. Daher befinden sich in der Sebelipase alfa-Gruppe für die Auswertung des Leberfettanteils nur n=32 (89 %) statt n=36 Patienten.

Ergänzend wird als Sensitivitätsanalyse die FAS*-Population dargestellt, bei der die fehlenden Werte durch den Mittelwert aller vorhandenen Baseline-Werte bzw. durch den Mittelwert der Behandlungsgruppe ersetzt werden.

Aufgrund der Abweichung der ausgewerteten Studienpopulation vom ITT-Prinzip wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt trotz Verblindung aller beteiligten Personen, ergebnisunabhängiger Berichterstattung und Sensitivitätsanalyse dennoch als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des Leberfettanteils“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Reduktion des Leberfettanteils aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Intervention	**Fettgehalt der Leber (%)**			**Behandlungsdifferenz**	
(N)	**Fettgehalt zu Baseline [a]** **n** **MW (SD)**	**Fettgehalt an last DB [b]** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB [b]** **n** **MW (SD) (absolut)** **MW (SD) (%)**	**Behandlungs-differenz MD (absolut)** **Differenz [c] (SE) [95% KI] p-Wert [d]** **falls p < 0,05: Hedges`g [e]**	**Behandlungs-differenz MD (%)** **Differenz [c] (SE) [95% KI] p-Wert [d]** **falls p < 0,05: Hedges`g [e]**
FAS					
Placebo (30)	26 8,155 (2,8022)	26 8,079 (3,1996)	26 -0,219 (1,1626) -4,205 (15,5593)	-2,796 (0,586) [-3,971; -1,622] <0,0001 H'g = -1,26 [-1,79; -0,72]	-27,774 (6,024) [-39,85; -15,70] <0,0001 H'g = -1,22 [-1,75; -0,69]
Sebelipase alfa (36)	35 8,748 (3,9546)	32 5,158 (1,7016)	32 -3,015 (2,7395) -31,979 (26,7627)		
FAS* (Sensitivitätsanalyse; ad hoc berechnet)					
Placebo (30)	30 8,201 (2,605)	30 8,079 (2,971)	30 -0,122 (1,380) -2,741 (17,64)	-3,461 (0,742) [-4,944; -1,979] <0,0001 H'g = -1,14 [-1,66; -0,61]	-31,570 (5,680) [-42,92; -20,22] <0,0001 H'g = -1,36 [-1,90; -0,82]
Sebelipase alfa (36)	36 8,741 (3,898)	36 5,158 (1,6014)	36 -3,583 (3,860) -34,311 (26,596)		

FAS: Full-Analysis-Set; FAS*: Full-Analysis-Set mit ersetzten fehlenden Werten (Baseline: Mittelwerte aller vorhandenen Baseline-Werte; Last DB: Mittelwerte der Behandlungsgruppe); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*) N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; DB: doppel-blinder Behandlungszeitraum; MD: Mittelwertsdifferenz; H'g: Hedges' g.

[a] Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
[b] Als letzte Messung wurde Last DB (*last double blind*) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase beinhaltet (nach 20 Wochen). Wenn der Wert Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde die letzte, durchgeführte Messung herangezogen gemäß SAP.
[c] Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.
[d] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.
[e] Hedges' g wurden ad hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

Zu Baseline betrug der mittlere Fettanteil der Leber der Patienten 8 % (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine mittlere Reduktion des Leberfettanteils um 32 % erreicht, wohingegen sich der Fettanteil der Leber der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um 4 % verringerte. Daher liegt eine statistisch hochsignifikante und klinisch relevante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Reduktion des Leberfettanteils vor (MD=-28 %; p<0,0001; Hedges‘ g=-1,22 95 % KI [-1,75; -0,69]). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine RCT vor, daher ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibraten sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland ähnlich. Der Leberfettgehalt wird mittels objektiver MRT-Messung (Protonendichte-Fettfraktions-Bestimmung) bestimmt. Die Ergebnisse der Reduktion des Leberfettanteils werden somit als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.4 Reduktion des Milzvolumens – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Reduktion des Milzvolumens

Studie	Operationalisierung
ARISE	Das Milzvolumen wurde mittels abdominaler Magnetresonanztomographie (MRT) quantifiziert. Die MRT-Messungen wurden während des Screenings und an Studienwoche 20 bzw. last-DB (letzter Messwert der doppelblinden Studienphase) während der doppelblinden Studienphase durchgeführt. Die Messungen wurden von einem verblindeten technischen Assistenten oder anderen qualifizierten Personen mittels standardisierten Protokollen für die Bildgebung durchgeführt. Die Auswertung wurde durch eine zentralisierte Person durchgeführt, die hinsichtlich der Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der MRT-Aufnahme verblindet war. Lokale Auswertungen am Studienort wurden nur durchgeführt, sofern es aus Sicherheitsgründen notwendig war. MRT wurde für alle Patienten durchgeführt, außer für Patienten mit innenliegenden metallischen medizinischen Apparaten/Gegenständen oder anderen nicht zu entfernenden Metallgegenständen, welche ein Risiko für die Gesundheit des Patienten darstellen könnten. Ebenfalls wurde MRT nicht bei Kindern durchgeführt, die sediert werden müssten und wo dies medizinisch kontraindiziert wäre. Es werden nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, für die MRT-Messungen durchgeführt wurden und für die Ergebnisse ausreichender Qualität für Baseline und last-DB (Studienwoche 20) vorlagen. Das Milzvolumen wird als *Multiples of normal* (MN) dargestellt. Hierbei beträgt das erwartete „normale“ Milzvolumen in Litern 0,2 % des Körpergewichts in kg.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion des Milzvolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARISE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es werden nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, für die MRT-Messungen durchgeführt wurden und für die Ergebnisse ausreichender Qualität für Baseline und *last-DB* (Studienwoche 20) vorliegen. Dies sind 27 (Placebo) und 33 (Sebelipase alfa) Patienten von insgesamt 30 bzw. 36 randomisierten Patienten (für eine detaillierte Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Die Abweichung von der ITT-Population ist somit größer als 5 %. Zusätzlich wird die FAS* dargestellt, bei der die fehlenden Werte durch den Mittelwert aller vorhandenen Baseline-Werte bzw. durch den Mittelwert der Behandlungsgruppe ersetzt werden. Dennoch ist das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt nur annähernd umgesetzt und das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt trotz Verblindung und ergebnisunabhängiger Berichterstattung als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des Milzvolumens" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Reduktion des Milzvolumens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Intervention	**Milzvolumen (MN)** [a]			**Behandlungsdifferenz**	
(N)	**Milz-volumen zu Baseline** [b] **n** **MW (SD)**	**Milz-volumen an last DB** [c] **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB** [c] **n** **MW (SD) (absolut)** **MW (SD) (%)**	**Behandlungs-differenz MD (absolut)** **Differenz** [d] **(SE) [95% KI] p-Wert** [e] **falls p < 0,05: Hedges`g** [f]	**Behandlungs-differenz MD (%)** **Differenz** [d] **(SE) [95% KI] p-Wert** [e] **falls p < 0,05: Hedges`g** [f]
FAS					
Placebo (30)	28 3,255 (1,323)	28 3,740 (1,9970)	27 0,184 (0,4451) 5,790 (12,2117)	-0,541 (0,193) [-0,928; -0,155] 0,0004 H'g = -0,72 [-1,22; -0,22]	-12,543 (3,370) [-19,29; -5,797] 0,0002 H'g = -0,95 [-1,47; -0,44]
Sebelipase alfa (36)	36 3,368 (2,695)	33 3,001 (2,035)	33 -0,357 (0,918) -6,753 (13,5855)		

Intervention	**Milzvolumen (MN)** [a]			**Behandlungsdifferenz**	
(N)	**Milz-volumen zu Baseline** [b] **n** **MW (SD)**	**Milz-volumen an last DB** [c] **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB** [c] **n** **MW (SD) (absolut)** **MW (SD) (%)**	**Behandlungs-differenz MD (absolut)** **Differenz** [d] **(SE) [95% KI] p-Wert** [e] **falls p < 0,05: Hedges`g** [f]	**Behandlungs-differenz MD (%)** **Differenz** [d] **(SE) [95% KI] p-Wert** [e] **falls p < 0,05: Hedges`g** [f]
FAS* (Sensitivitätsanalyse; ad hoc berechnet)					
Placebo (30)	30 3,259 (1,277)	30 3,740 (1,927)	30 0,481 (1,440) 15,248 (43,45)	-0,849 (0,296) [-1,441; -0,257] <0,0001 H'g = -0,70 [-1,20; -0,20]	-21,04 (8,114) [-37,24; -4,827] <0,0001 H'g = -0,63 [-1,13; -0,14]
Sebelipase alfa (36)	36 3,368 (2,695)	36 3,001 (1,946)	36 -0,367 (0,954) -5,788 (20,14)		

FAS: Full-Analysis-Set; FAS*: Full-Analysis-Set mit ersetzten fehlenden Werten (Baseline: Mittelwerte aller vorhandenen Baseline-Werte; Last DB: Mittelwerte der Behandlungsgruppe); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; U/L: Units per Liter; KI: Konfidenzintervall; DB: doppel-blinder Behandlungszeitraum; MN: *Multipless of normal*; MD: Mittelwertsdifferenz; H'g: Hedges' g.

[a] Berechnung: MN = Organvolumen des Patienten / (Körpergewicht [kg] * 0,002).
[b] Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
[c] Als letzte Messung wurde Last DB (*last double blind*) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase beinhaltet (nach 20 Wochen). Die Werte von Last DB und Studienwoche 20 können abweichen, wenn Patienten die letzte Messung nicht in Studienwoche 20 durchgeführt wurde.
[d] Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.
[e] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.
[f] Hedges' g wurden ad hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

Zu Baseline lag bei 35 % der Patienten eine Splenomegalie vor und das Milzvolumen aller Patienten betrug im Mittel das Dreifache des Normalen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine mittlere Reduktion des Milzvolumens um 7 % erreicht, wohingegen das Milzvolumen der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel sogar um 6 % anstieg. Daher liegt eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Reduktion des Milzvolumens vor (MD=-12,5 %; p=0,0002; Hedges' g=-0,95; 95 % KI [-1,47; -0,44]). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine RCT vor, daher ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibrate sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland ähnlich. Das Milzvolumen wird mittels objektiver MRT-Messung bestimmt. Die Ergebnisse der Reduktion des Milzvolumens werden somit als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.5 Reduktion des Milzfettanteils – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Reduktion des Milzfettanteils

Studie	Operationalisierung
ARISE	Der Milzfettgehalt wurde mittels Protonendichte-Fettfraktions (PDFF)-Bestimmung durch abdominale Magnetresonanztomographie (MRT) quantifiziert. Die MRT-Messungen wurden während des Screenings und an Studienwoche 20 während der doppelblinden Studienphase durchgeführt. Die Messungen wurden von einem verblindeten technischen Assistenten oder anderen qualifizierten Personen mittels eines standardisierten Protokolls für die Bildgebung durchgeführt. Die Auswertung wurde durch eine zentralisierte Person durchgeführt, die hinsichtlich der Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der MRT-Aufnahme verblindet war. Lokale Auswertungen am Studienort wurden nur durchgeführt, sofern es aus Sicherheitsgründen notwendig war. MRT wurde für alle Patienten durchgeführt, außer für Patienten mit innenliegenden metallischen medizinischen Apparaten oder anderen nicht zu entfernenden Metallgegenständen, welche eine Risiko für die Gesundheit des Patienten darstellen könnten. Ebenfalls wurde MRT nicht bei Kindern durchgeführt, die sediert werden müssten und wo dies medizinisch kontraindiziert wäre. Eine PDFF-Bestimmung (mittels Multiecho-Gradientenecho (MEGE)) war nicht notwendig für die Patienten, die ihre Luft nicht für die benötigte Zeit anhalten konnten (circa 15 bis 30 Sekunden), da dies für die Bestimmung des Organfettgehalts notwendig war. Es werden nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, für die MRT-Messungen durchgeführt wurden und für die Ergebnisse ausreichender Qualität für Baseline und *last-DB* (Studienwoche 20) vorlagen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion des Milzfettanteils in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARISE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es werden nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, für die MRT-Messungen durchgeführt wurden und für die Ergebnisse ausreichender Qualität für Baseline und *last-DB* (Studienwoche 20) vorliegen. Dies sind 25 (Placebo) und 32 (Sebelipase alfa) Patienten von insgesamt 30 bzw. 36 randomisierten Patienten (s. Beschreibung zum Endpunkt „Reduktion des Leberfettanteils“, Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Die Abweichung von der ITT-Population ist somit größer als 5 %. Zusätzlich wird die FAS* dargestellt, bei der die fehlenden Werte durch den Mittelwert aller vorhandenen Baseline-Werte bzw. durch den Mittelwert der Behandlungsgruppe ersetzt werden. Dennoch ist das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt nur annähernd umgesetzt.

Somit wird das Verzerrungspotential trotz vorliegender Verblindung, ergebnisunabhängiger Berichterstattung und Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Reduktion des Milzfettanteils“ als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion des Milzfettanteils“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Reduktion des Milzfettanteils aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Intervention	**Fettgehalt der Milz (%)**			**Behandlungsdifferenz**	
(N)	**Fettgehalt zu Baseline [a]** **n** **MW (SD)**	**Fettgehalt am last DB [b]** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB [b]** **n** **MW (SD) (absolut)** **MW (SD) (%)**	**Behandlungs-differenz MD (absolut)** **Differenz [c] (SE) [95% KI] p-Wert [d]** **falls p < 0,05: Hedges`g [e]**	**Behandlungs-differenz MD (%)** **Differenz [c] (SE) [95% KI] p-Wert [d]** **falls p < 0,05: Hedges`g [e]**
FAS					
Placebo (30)	26 1,342 (1,025)	26 1,445 (1,225)	26 0,036 (1,110) 24,718 (121,334)	-0,415 (0,456) [-1,330; 0,499] 0,2068 NZ	14,006 (68,09) [-122,46; 150,47] 0,3636 NZ
Sebelipase alfa (36)	35 1,457 (1,943)	32 1,098 (1,190)	32 -0,379 (2,056) 38,723 (322,59)		
FAS* (Sensitivitätsanalyse; ad hoc berechnet)					
Placebo (30)	30 1,351 (0,952)	30 1,446 (1,138)	30 0,095 (1,050) 0,047 (114,74)	-0,452 (0,395) [-1,241; 0,338] 0,0856 NZ	35,809 (58,75) [-81,55; 153,17] 0,2140 NZ
Sebelipase alfa (36)	36 1,455 (1,915)	36 1,098 (1,120)	36 -0,357 (1,940) 35,86 (303,90)		

FAS: Full-Analysis-Set; FAS*: Full-Analysis-Set mit ersetzten fehlenden Werten (Baseline: Mittelwerte aller vorhandenen Baseline-Werte; Last DB: Mittelwerte der Behandlungsgruppe); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; NZ: nicht zutreffend; MD: Mittelwertsdifferenz; H'g: Hedges' g

[a] Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
[b] Als letzte Messung wurde Last DB (*last double blind*) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase beinhaltet (nach 20 Wochen). Die Werte von Last DB und Studienwoche 20 können abweichen, wenn Patienten die letzte Messung nicht in Studienwoche 20 durchgeführt wurde.
[c] Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.
[d] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.
[e] Hedges' g wurden ad hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

Zu Baseline betrug der mittlere Fettanteil der Milz der Patienten 1,4 % (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine mittlere Reduktion des Milzfettanteils um 39 % erreicht, wohingegen der Fettanteil der Milz der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel sogar um 25 % anstieg. Daher liegt eine Behandlungsdifferenz von 14 % zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Reduktion des Milzfettanteils vor. Diese ist nicht signifikant. Betrachtet man die absoluten Veränderungen des Milzfettanteils, liegen dementsprechend auch nur sehr geringe Reduktionen (Sebelipase alfa) bzw. ein geringer Anstieg (Placebo) vor. Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine einzige RCT vor, daher ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibraten sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland üblich. Der Milzfettgehalt wird mittels objektiver MRT-Messung (Protonendichte-Fettfraktions-Bestimmung) bestimmt. Die Ergebnisse der Reduktion des Milzfettanteils werden somit als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.6 Reduktion der LDL-C-Werte – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Reduktion der LDL-C-Werte

Studie	Operationalisierung
ARISE	Die Blutproben zur Bestimmung der LDL-C-Werte wurden während des Screenings und an Studienwoche 0, 2, 4, 6, 10, 14, 18 und 20 (in einem Zeitfenster von 12 – 21 Tagen nach der letzten Infusion an Studienwoche 18) während der doppelblinden Studienphase entnommen. Die Blutproben wurden am Tag einer Infusion möglichst vor der Infusion der Studienmedikation genommen sowie an einem Untersuchungszeitpunkt ohne Infusion am Morgen. Vor der Blutentnahme musste für mindestens 9 Stunden gefastet werden. Die LDL-C-Werte wurden mittels Friedewald-Gleichung berechnet. Ein zentrales Labor war für die Analyse aller Labortests zuständig. Von Studienwoche 0 bis Studienwoche 32 enthielten die Berichte des zentralen Labors nicht routinemäßig Angaben zu den LDL-C-Werten, da diese die Zuteilung des Patienten in die Behandlungsgruppe verraten könnten. Es wurden allerdings Kriterien festgelegt, die einen sogenannten *Safety-Alert* auslösen; hinsichtlich der Lipidwerte waren diese: Total-Cholesterin > 400 mg/dL (10,36 mmol/L) und mindestens ein Anstieg von 50 % vom Baseline-Wert bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion der LDL-C-Werte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie war doppelblind und randomisiert. Lediglich bei Auftreten eines Gesamt-Cholesterin-Werts von > 400 mg/dL (10,36 mmol/L) und bei einem gleichzeitigen Anstieg von mindestens 50 % vom Baseline-Wert bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wurde ein *Safety-Alert* ausgelöst. Dies führte dazu, dass der Prüfarzt generell über ein

Sicherheitsereignis informiert wurde ohne dabei zu wissen, welcher Parameter das Signal ausgelöst hat. Daraufhin wurde der Prüfarzt angewiesen, eine Wiederholung des Bluttests vorzunehmen, so dass die Ergebnisse möglichst vor der nächsten Infusion der Studienmedikation vorlagen. Sollten sich die erhöhten Werte bestätigen, erhielt der Prüfarzt die Cholesterin-Werte von Tag 0 bis zum Tag des *Safety-Alerts*. Darüber hinaus erhielt der Prüfarzt die Ergebnisse der Cholesterinmessungen dieses Patienten für den restlichen Zeitraum der Studie. Da es sich bei dem Endpunkt aber um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, der von einem zentralen Labor ausgewertet wurde, den der Prüfarzt nicht direkt beeinflussen konnte, wird der Einfluss der Maßnahmen des *Safety-Alerts* auf das Verzerrungspotential als gering eingeschätzt. Die Verblindung des Prüfarztes blieb außerdem dabei für den gesamten Zeitraum bestehen, es konnten lediglich spekulative Rückschlüsse auf die Behandlung gezogen werden.

Die herangezogenen FAS-Population beinhaltete alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben – dies traf alle randomisierten Patienten zu. Daher wird die Umsetzung des ITT-Prinzips als adäquat eingeschätzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig.

Allerdings lag zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der LDL-C-Ausgangswerte ein Unterschied vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). So lag hinsichtlich der LDL-C-Werte in der Placebo-Gruppe ein höherer Grad an Dyslipidämie vor als in der Sebelipase alfa-Gruppe; dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Daher wird insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der LDL-C-Werte“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Reduktion der LDL-C-Werte (Änderung von Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Intervention	**LDL-C (mg/dL)**			**Behandlungsdifferenz**	
(N)	**LDL-C zu Baseline [a]** **n** **MW (SD)**	**LDL-C am last DB [b]** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB [b]** **n** **MW (SD) (absolut)** **MW (SD) (%)**	**Behandlungs-differenz MD (absolut)** **Differenz [c] (SE) [95% KI] p-Wert [d]** **falls p < 0,05: Hedges`g [e]**	**Behandlungs-differenz MD (%)** **Differenz [c] (SE) [95% KI] p-Wert [d]** **falls p < 0,05: Hedges`g [e]**
Placebo (30)	30 229,5 (69,95)	30 213,3 (65,88)	30 -16,2 (34,70) -6,349 (12,9790)	-34,9 (10,12) [-55,16; -14,72] 0,0001 H'g = -0,84 [-1,35; -0,34]	-22,116 (4,614) [-31,33; -12,90] <0,0001 H'g = -1,17 [-1,70; -0,64]
Sebelipase alfa (36)	36 189,9 (57,16)	36 138,8 (66,38)	36 -51,1 (45,47) -28,466 (22,3035)		

FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; H'g: Hedges' g

[a] Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
[b] Als letzte Messung wurde Last DB (*last double blind*) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase beinhaltet (nach 20 Wochen). Die Werte von last DB und Studienwoche 20 können abweichen, wenn Patienten die letzte Messung nicht in Studienwoche 20 durchgeführt wurde.
[c] Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.
[d] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.
[e] Hedges' g wurden ad hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Sebelipase alfa werden die Lipide, die sich in den Zellen angereichert haben, zunächst mobilisiert, was zu einem temporären Anstieg der Cholesterinwerte führt [35]. So waren die LDL-C-Werte der Patienten an Studienwoche 2 nach Beginn der Behandlung an ihrem Maximalwert (Anstieg um 18 % von Baseline in der Sebelipase alfa-Gruppe).

In der Sebelipase alfa-Gruppe der Studie ARISE betrug die Änderung der LDL-C-Werte der Patienten von Baseline bis zum letzten Wert der doppelblinden Behandlungsphase (last DB) -28 %, wohingegen in der Placebo-Gruppe nur eine Reduktion der LDL-C-Werte um 6 % ermittelt wurde (Tabelle 4-31). Die Behandlungsdifferenz von -22 % zwischen den Gruppen war somit statistisch hochsignifikant (p<0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g=-1,17; 95 % KI [-1,70; -0,64]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine RCT vor, daher ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibrate sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland üblich. LDL-C-Werte werden mittels objektiver Methoden bestimmt. Die Ergebnisse der Reduktion der LDL-C-Werte werden somit als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.7 Anstieg der HDL-C-Werte – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Anstieg der HDL-C-Werte

Studie	Operationalisierung
ARISE	Die Blutproben zur Bestimmung der HDL-C-Werte wurden während des Screenings und an Studienwoche 0, 2, 4, 6, 10, 14, 18 und 20 (in einem Zeitfenster von 12 – 21 Tagen nach der letzten Infusion an Studienwoche 18) während der doppelblinden Studienphase entnommen. Die Blutproben wurden am Tag einer Infusion möglichst vor der Infusion der Studienmedikation genommen sowie an Untersuchungszeitpunkt ohne Infusion morgens. Vor der Blutentnahme musste für mindestens 9 Stunden gefastet werden. Ein zentrales Labor war für die Analyse aller Labortests zuständig. Von Studienwoche 0 bis Studienwoche 32 enthielten die Berichte des zentralen Labors nicht routinemäßig Angaben zu den HDL-C-Werten, da diese die Zuteilung des Patienten in die Behandlungsgruppe verraten könnten. Es wurden allerdings Kriterien festgelegt, die einen sogenannten *Safety-Alert* auslösen; hinsichtlich der Lipidwerte waren diese: Total-Cholesterin > 400 mg/dL (10,36 mmol/L) und mindestens ein Anstieg von 50 % vom Baseline-Wert bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anstieg der HDL-C-Werte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie war doppelblind und randomisiert. Lediglich bei Auftreten eines Total-Cholesterin-Werts von > 400 mg/dL (10,36 mmol/L) und bei einem gleichzeitigen Anstieg von mindestens 50 % vom Baseline-Wert bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wurde ein *Safety-Alert* ausgelöst. Dies führte dazu, dass der Prüfarzt generell über ein Sicherheitsereignis informiert wurde ohne dabei zu wissen, welcher Parameter das Signal ausgelöst hat. Daraufhin wurde der Prüfarzt angewiesen, eine Wiederholung des Bluttests vorzunehmen, so dass die Ergebnisse möglichst vor der nächsten Infusion der Studienmedikation vorlagen. Sollten sich die erhöhten Werte bestätigen, erhielt der Prüfarzt die Cholesterin-Werte von Tag 0 bis zum Tag des *Safety-Alerts*. Darüber hinaus erhielt der Prüfarzt die Ergebnisse der Cholesterinmessungen dieses Patienten für den restlichen Zeitraum der Studie. Da es sich bei dem Endpunkt aber um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, der von einem zentralen Labor ausgewertet wurde, den der Prüfarzt nicht direkt beeinflussen konnte, wird der Einfluss der Maßnahmen des *Safety-Alerts* auf das Verzerrungspotential als gering eingeschätzt. Die Verblindung des Prüfarztes blieb außerdem dabei für den gesamten Zeitraum bestehen, es konnten lediglich spekulative Rückschlüsse auf die Behandlung gezogen werden.

Die herangezogenen FAS-Population beinhaltete alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben – dies traf alle randomisierten Patienten zu. Daher wird die Umsetzung des ITT-Prinzips als adäquat eingeschätzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Daher wird insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anstieg der HDL-C-Werte“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Anstieg der HDL-C-Werte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Intervention	**HDL-C (mg/dL)**			**Behandlungsdifferenz**	
(N)	**HDL-C zu Baseline [a]** **n** **MW (SD)**	**HDL-C am last DB [b]** **n** **MW (SD)**	**Änderung der Baseline von *last DB* [b]** **n** **MW (SD) (absolut)** **MW (SD) (%)**	**Behandlungs-differenz MD (absolut)** **Differenz [c] (SE) [95% KI] p-Wert [d]** **falls p < 0,05: Hedges`g [e]**	**Behandlungs-differenz MD (%)** **Differenz [c] (SE) [95% KI] p-Wert [d]** **falls p < 0,05: Hedges`g [e]**
Placebo (30)	30 33,4 (7,46)	30 33,1 (8,52)	30 -0,2 (4,14) -0,634 (12,4309)	6,1 (1,27) [3,56; 8,63] <0,0001 H'g = 1,17 [0,65; 1,70]	19,547 (3,646) [12,26; 26,83] <0,0001 H'g = 1,31 [0,77; 1,85]
Sebelipase alfa (36)	36 32,4 (7,09)	36 38,3 (9,53)	36 5,9 (5,83) 18,912 (16,4232)		

FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; H'g: Hedges' g

[a] Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
[b] Als letzte Messung wurde Last DB (*last double blind*) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase beinhaltet (nach 20 Wochen). Die Werte von Last DB und Studienwoche 20 können abweichen, wenn Patienten die letzte Messung nicht in Woche 20 durchgeführt wurde.
[c] Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.
[d] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.
[e] Hedges' g wurden ad hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

In der Sebelipase alfa-Gruppe der Studie ARISE betrug die Änderung der HDL-C-Werte der Patienten von Baseline bis zum letzten Wert der doppelblinden Behandlungsphase +19 %, wohingegen in der Placebo-Gruppe sogar eine Reduktion der HDL-C-Werte um 0,6 % ermittelt wurde (Tabelle 4-15). Die Behandlungsdifferenz von 19,5 % zwischen den Gruppen war somit statistisch hochsignifikant (p<0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g=1,31; 95% KI [0,77; 1,85]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine RCT vor, daher ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten nicht möglich.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibrate sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland üblich. HDL-C-Werte werden mittels objektiver Methoden bestimmt. Die Ergebnisse des Anstiegs der HDL-C-Werte sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 FACIT-Fatigue – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von FACIT-Fatigue

Studie	Operationalisierung
ARISE	FACIT-Fatigue *(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)* ist ein validierter, symptomspezifischer Fragebogen zur Bestimmung großer Erschöpfung (Fatigue) von Patienten mit einer chronischen Erkrankung, wie beispielsweise einer chronischen Lebererkrankung [52]. Die FACIT-Fatigue-Skala wurde entwickelt, um den Grad der Erschöpfung bei Patienten mit einer chronischen Krankheit zu messen. Die Skala reicht von 0-4 (0 = nie; 4 = sehr viel) und wird invers auf einen Gesamtscore von 0-52 übertragen, wobei ein Wert < 30 eine schwere Fatigue bedeutet. Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin. Eine klinisch relevante Änderung (MCID) liegt bei einem Unterschied von 3 Punkten vor [53]. Der Gesamtwert des Scores konnte nur berechnet werden, sofern mehr als 50 % der Items beantwortet wurden (mindestens 7 von 13 Items). In der vorliegenden Studie ARISE wurde der Fragebogen (Version 4) von allen Patienten ≥ 17 Jahre (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) selbst ausgefüllt. Die Fragebögen wurden grundsätzlich vor jeglicher anderen Studienmessung oder -untersuchung an dem gleichen Tag ausgegeben und ausgefüllt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISE ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Patienten sind somit verblindet. Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall der Population der ITT entspricht, da alle randomisierten Patienten enthalten sind. Hinsichtlich der Erhebung des Fragebogens FACIT-Fatigue beinhaltet die FAS allerdings lediglich alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies liegt darin begründet, dass der Fragebogen für jüngere Personen nicht validiert und somit nicht angewandt werden kann. Daher wird das Verzerrungspotential trotz dieser Modifizierung des ITT-Prinzips für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Es liegen keine weiteren Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „FACIT-Fatigue“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderung von Baseline (ARISE)

Intervention	**Gesamtscore**			
(N)	**Gesamtscore zu Baseline [a]** **n** **MW (SD)**	**Gesamtscore am last DB [b]** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB [a,b]** **n** **MW (SD)**	**Behandlungs-differenz MD** **Differenz [c,e]** **p-Wert [d]**
Placebo (7)	7 38,6 (12,66)	7 38,6 (11,65)	7 0,0 (2,71)	-0,2 p=0,8731
Sebelipase alfa (13)	13 44,3 (6,55)	13 44,2 (8,01)	13 -0,2 (4,62)	

FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten für die Daten vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); N: Patientenzahl der FAS ≥ 17 Jahre; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; FACIT-Fatigue: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; MD: Mittelwertsdifferenz; last DB: *Last double blind* (letzter Messwert der doppelblinden Studienphase)

Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin. Der Score hat eine Spanne von 0 bis 52.

[a] Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis

zu 3) Messungen berechnet.
[b] Als letzte Messung wurde Last DB (last double blind) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase beinhaltet (nach 20 Wochen). Wenn der Wert Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde die letzte, durchgeführte Messung herangezogen gemäß SAP.
[c] Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.
d Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.
[e] Da kein Unterschied im Vergleich beider Gruppen vorliegt und da dieser Endpunkt nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wurde, werden diese Ergebnisse lediglich zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse aufgeführt. Aus diesem Grund wurden keine weiteren statistischen Auswertungen durchgeführt und lediglich die vorhandenen Daten aus dem CSR dargestellt.

Anhand der Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Fragebogens ist weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung des Symptoms Fatigue während der Behandlung mit Sebelipase alfa festzustellen (Tabelle 4-37) (Rücklaufquote: 100 %). Die Änderung von Baseline bis zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Behandlungsphase (last DB) beträgt unter Sebelipase alfa-Behandlung -0,2 und unter Placebo-Behandlung 0,0. Eine klinische relevante Änderung (MCID) liegt bei einer Veränderung um 3 Punkte vor [53]. Die Behandlungsdifferenz ist nicht signifikant (p=0,8731).

Ergänzend wurde eine weitere Analyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem Gesamtscore von unter bzw. über 30 durchgeführt (Tabelle 4-38).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responder-Analyse

Population	**Patienten n (%)**	
(N (FAS, Patienten ≥ 17 Jahre))	**Gesamtscore < 30**	**Gesamtscore ≥ 30**
Baseline		
Placebo (7)	2 (29)	5 (71)
Sebelipase alfa (13)	0	13 (100)
last DB (Studienwoche 20)		
Placebo (7)	1 (14)	6 (86)
Sebelipase alfa (13)	2 (15)	11 (85)

N: Anzahl der Patienten der FAS ≥ 17 Jahre; FAS: Full-Analysis-Set, FACIT-Fatigue: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue;* last DB: *Last double blind* (letzter Messwert der doppelblinden Studienphase); n: Anzahl der Patienten
Ein höherer Score deutet auf eine höhere Lebensqualität hin.

Zu Baseline hatten alle Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe einen Fatigue-Gesamtscore von ≥ 30, wohingegen dies in der Placebo-Gruppe nur 71 % der Patienten waren (Tabelle 4-38). Zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Phase gehörten 85 % (n=11 von insgesamt N=13) der Sebelipase alfa-Patienten und 86 % (n=6 von insgesamt n=7) der Placebo-Patienten dieser Kategorie an. Insgesamt lässt sich keine relevante Änderung im Symptom Fatigue feststellen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine Studie für die Patientenpopulation vor. Daher kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibrate sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland üblich. Der Gesamtscore zu Baseline war in der Sebelipase alfa-Gruppe etwas höher als in der Placebo-Behandlungsgruppe.

4.3.1.3.1.9 CLDQ-Fragebogen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von CLDQ-Fragebogen

Studie	Operationalisierung
ARISE	Der CLDQ *(Chronic Liver Disease Questionnaire)*-Fragebogen ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung [54]. Der CLDQ beinhaltet 29 Items in den folgenden Domänen: Fatigue, Aktivität, emotionale Funktion, abdominale Symptome, systemische Symptome und Beunruhigung/Sorgen. Für jede Domäne gibt es Antwortoptionen in Form einer 7-Punkte-Skala von der schlechtesten (0 = jederzeit/immer) bis zur besten Funktion (7 = zu keiner Zeit/nie). Einzelne Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin. Eine klinische relevante Änderung (MCID) liegt bei einem Unterschied von 0,5 Punkten vor. Der CLDQ-Fragebogen wurde von Patienten ≥ 17 Jahren (zum Zeitpunkt der Randomisierung) während des Screenings sowie an Studienwoche 10 und 20 während der doppelblinden Studienphase selbst ausgefüllt. Die Fragebögen wurden grundsätzlich vor jeglicher anderen Studienmessung oder -untersuchung an dem gleichen Tag ausgegeben und ausgefüllt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CLDQ-Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISE ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Patienten sind somit verblindet. Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall der Population der ITT entspricht, da alle randomisierten Patienten enthalten sind. Hinsichtlich der Erhebung des Fragebogens CLDQ-Fragebogens beinhaltet die FAS allerdings lediglich alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies liegt darin begründet, dass der Fragebogen für jüngere Personen nicht validiert und somit nicht angewandt werden kann. Daher wird das Verzerrungspotential trotz dieser Modifizierung des ITT-Prinzips für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Es liegen keine weiteren Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CLDQ-Fragebogen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für CLDQ-Fragebogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Intervention	**CLDQ**			
(N)	**Score zu Baseline [a]** **n** **MW (SD)**	**Score am last DB [b]** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB [a,b]** **n** **MW (SD)**	**Behandlungs-differenz** **Differenz [c,e]** **p-Wert [d]**
Gesamtscore				
Placebo (7)	7 5,23 (1,440)	7 5,54 (1,288)	7 0,31 (0,788)	-0,20 p=0,8734
Sebelipase alfa (13)	13 6,03 (0,794)	13 6,14 (0,834)	13 0,11 (0,427)	

Intervention	**CLDQ**			
(N)	**Score zu Baseline [a]** **n** **MW (SD)**	**Score am last DB [b]** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB [a,b]** **n** **MW (SD)**	**Behandlungs-differenz** **Differenz [c,e]** **p-Wert [d]**
Abdominelle Symptome				
Placebo (7)	7 5,19 (2,259)	7 5,19 (1,959)	7 0,00 (0,772)	0,10 p=0,8351
Sebelipase alfa (13)	13 6,28 (1,000)	13 6,38 (0,942)	13 0,10 (1,145)	
Aktivität				
Placebo (7)	7 5,96 (1,215)	7 6,20 (0,992)	7 0,24 (1,159)	-0,05 p=0,8351
Sebelipase alfa (13)	13 6,33 (1,171)	13 6,52 (0,949)	13 0,19 (0,585)	
Emotionale Funktionsfähigkeit				
Placebo (7)	7 4,83 (1,969)	7 5,27 (1,614)	7 0,44 (1,280)	-0,37 [e] p=0,7506
Sebelipase alfa (13)	13 5,51 (1,232)	13 5,58 (1,148)	13 0,07 (0,786)	
Fatigue				
Placebo (7)	7 4,37 (1,885)	7 5,17 (1,714)	7 0,80 (1,172)	-0,55 p=0,5207
Sebelipase alfa (13)	13 5,48 (1,041)	13 5,72 (1,106)	13 0,25 (0,639)	
Systemische Symptome				
Placebo (7)	7 5,77 (1,235)	7 5,86 (0,957)	7 0,09 (0,729)	-0,20 p=0,7796
Sebelipase alfa (13)	13 6,25 (0,861)	13 6,14 (0,922)	13 -0,11 (0,961)	

Intervention	**CLDQ**			
(N)	**Score zu Baseline [a]** **n** **MW (SD)**	**Score am last DB [b]** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB [a,b]** **n** **MW (SD)**	**Behandlungs-differenz** **Differenz [c,e]** **p-Wert [d]**
Sorge/Beunruhigung				
Placebo (7)	7 5,29 (1,210)	7 5,60 (2,043)	7 0,31 (1,591)	-0,19 p=0,5731
Sebelipase alfa (13)	13 6,32 (0,940)	13 6,45 (1,052)	13 0,12 (0,929)	

FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten für die Daten vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); N: Patientenzahl der FAS ≥ 17 Jahre; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; CLDQ: *Chronic Liver Disease Questionnaire*; last DB: *last double blind* (letzter Messwert der doppelblinden Studienphase).

Die Skala beinhaltet Werte von 0 bis 7. Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin.

[a] Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
[b] Als letzte Messung wurde Last DB (*last double blind*) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase beinhaltet (nach 20 Wochen). Wenn der Wert Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde die letzte, durchgeführte Messung herangezogen gemäß SAP.
[c] Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.
[d] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

[e] Da kein Unterschied im Vergleich beider Gruppen vorliegt und da dieser Endpunkt nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wurde, werden diese Ergebnisse lediglich zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse aufgeführt. Aus diesem Grund wurden keine weiteren statistischen Auswertungen durchgeführt und lediglich die vorhandenen Daten aus dem CSR dargestellt.

Weder in einer der einzelnen Domänen des CLDQ-Fragebogens noch im Gesamtscore lag eine klinisch relevante Änderung der Werte von Baseline zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Behandlungsphase vor (Rücklaufquote: 100 %). Eine leichte Verschlechterung der Lebensqualität konnte nur in der Domäne „Systemische Symptome“ beobachtet werden. Insgesamt führte die Behandlung von Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo zu keiner Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität, denn keine der Behandlungsdifferenzen war statistisch signifikant. Es konnte also weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten unter Sebelipase alfa-Behandlung nachgewiesen werden.

Dies liegt höchstwahrscheinlich in der Patientenpopulation der Studie begründet. So schließt die Studie zwar generell Patienten mit Leberschäden ein, gleichzeitig wurden aber Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion (Child-Pugh Klasse C) und Patienten mit vorhergegangener Stammzell- oder Lebertransplantation ausgeschlossen. Die Patienten der Studie haben somit eine chronische Lebererkrankung, die sich noch nicht auf die Lebensqualität auswirkt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine einzige Studie mit der Patientenpopulation vor, daher kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibrate sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland üblich. Der Gesamtscore zu Baseline war in der Sebelipase alfa-Gruppe etwas höher als in der Placebo-Behandlungsgruppe.

4.3.1.3.1.10 PedsQL™-Fragebogen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von PedsQL™-Fragenbogen

Studie	Operationalisierung
ARISE	PedsQL™ *(Pediatric Quality of Life Inventory)* Version 4.0 ist ein Fragebogen zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern [55]. PedsQL™ besteht aus generische Kernskalen und krankheitsspezifischen Modulen. Die Kernskalen wurden entwickelt, um Kerndimensionen der Gesundheit (nach der WHO) sowie Rollenfunktionen (Schule) in gesunden Kindern und in solchen mit akutem oder chronischem Gesundheitszustand zu messen. Die Kernskala enthält vier multidimensionale Skalen mit insgesamt 23 Items und wurde nur bis Studienwoche 20 erhoben: • körperliche Funktionsfähigkeit (8 Items) • emotionale Funktionsfähigkeit (5 Items) • soziale Funktionsfähigkeit (5 Items) • schulische Funktionsfähigkeit (5 Items) Es werden der Gesamtscore (alle 23 Items), zwei Summenskalen-Scores, eine Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) und eine Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Items) berichtet. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion (nie), 4 = schlechteste Funktion (immer)); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 invertiert. Höhere Werte deuten letztlich auf eine höhere Lebensqualität hin. Eine MCID liegt bei einer Veränderung des Scores um 4,4 Punkte vor [56]. Der Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) während des Screenings sowie an Studienwoche 10 und 20 während der doppelblinden Studienphase ausgefüllt. Der Fragebogen wurde grundsätzlich vor jeglicher anderen Studienmessung oder Untersuchung an dem gleichen Tag ausgegeben und von den Kindern selbst ausgefüllt. Hierfür wurde je Alter einer der drei selbst ausfüllbare Formblätter verwendet (für ein Alter von 5 bis 8, 8 bis 12 oder 13 bis 18). Der sogenannte *Parent Proxy-Report* für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte wurde nicht erhoben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PedsQL™-Fragenbogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISE ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Patienten sind somit verblindet. Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall der Population der ITT entspricht, da alle randomisierten Patienten enthalten sind. Hinsichtlich der Erhebung des Fragebogens PedsQL™ beinhaltet die FAS lediglich alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung in einem Alter zwischen 5 und einschließlich 17 Jahren waren. Dies liegt darin begründet, dass der Fragebogen speziell für Kinder entwickelt und validiert wurde. Daher wird das Verzerrungspotential trotz dieser Modifizierung des ITT-Prinzips für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Es liegen keine weiteren Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL™-Fragenbogen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für PedsQL™-Fragenbogen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Intervention	**PedsQL™**			
(N)	**Score zu Baseline [a]** **n** **MW (SD)**	**Score am last DB [b]** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB [a, b]** **n** **MW (SD)**	**Behandlungs-differenz** **Differenz [c, f]** **p-Wert [d]**
Gesamtscore				
Placebo (23)	23 81,01 (15,554)	23 80,38 (13,461)	23 -0,63 (9,488)	-1,75 p=0,6908
Sebelipase alfa (25)	23 83,37 (13,740)	22 81,92 (12,932)	22 -2,38 (7,746)	
Summenscore körperliche Gesundheit [e]				
Placebo (23)	23 84,93 (14,713)	23 85,21 (12,890)	23 0,27 (8,262)	-2,84 p=0,1983
Sebelipase alfa (25)	23 88,20 (10,447)	22 86,94 (9,087)	22 -2,57 (9,784)	
Summenskala psychosoziale Gesundheit				
Placebo (23)	23 78,92 (16,764)	23 77,82 (15,457)	23 -1,10 (12,090)	-1,17 p=0,9547
Sebelipase alfa (25)	23 80,79 (17,569)	22 79,24 (16,842)	22 -2,27 (11,056)	
Emotionale Funktionalität				
Placebo (23)	23 78,7 (18,29)	23 76,3 (19,84)	23 -2,4 (21,89)	1,5 p=0,8553
Sebelipase alfa (25)	23 78,7 (17,20)	22 78,4 (21,51)	22 -0,9 (16,66)	
Soziale Funktionalität				
Placebo (23)	23 85,0 (17,90)	23 88,0 (15,13)	23 3,0 (10,08)	-5,0 p=0,1369
Sebelipase alfa (25)	23 88,0 (24,67)	22 86,1 (20,58)	22 -2,0 (12,60)	

Intervention	**PedsQL™**			
(N)	**Score zu Baseline [a]** **n** **MW (SD)**	**Score am last DB [b]** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline bis last DB [a, b]** **n** **MW (SD)**	**Behandlungs-differenz** **Differenz [c, f]** **p-Wert [d]**
Schulische Funktionalität				
Placebo (23)	23 73,0 (21,41)	23 69,1 (17,03)	23 -3,9 (12,61)	0,0 p=0,5801
Sebelipase alfa (25)	23 75,7 (17,21)	22 73,2 (19,67)	22 -3,9 (15,50)	

FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten für die Daten vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); N: Patientenzahl der FAS 5 bis ≤ 18 Jahre; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; PedsQL™: *Pediatric Quality of Life Inventory*; last DB: *last double blind* (letzter Messwert der doppelblinden Studienphase).

Der Fragebogen resultiert in einer Skala von 0-100. Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin.

[a] Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
[b] Als letzte Messung wurde Last DB (*last double blind*) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase beinhaltet (nach 20 Wochen). Wenn der Wert Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde die letzte, durchgeführte Messung herangezogen gemäß SAP.
[c] Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.
[d] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.
[e] Der Summenscore körperliche Gesundheit entspricht der Domäne „Körperliche Funktionalität“. Letztere wird daher nicht separat dargestellt.

[f] Da kein Unterschied im Vergleich beider Gruppen vorliegt und da dieser Endpunkt nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wurde, werden diese Ergebnisse lediglich zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse aufgeführt. Aus diesem Grund wurden keine weiteren statistischen Auswertungen durchgeführt und lediglich die vorhandenen Daten aus dem CSR dargestellt.

In beiden Patientengruppen liegt im Gesamtscore ein Wert von < 80 vor, dies deutet bei einer Skala von 0 bis 100 auf eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die chronische Erkrankung hin. Dies bestätigt sich auch in allen Subskalen, wo der geringste Wert mit 73 in der Domäne „Schulische Funktionalität“ vorlag.

Von Baseline zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Phase der Studie lag in der Sebelipase alfa-Gruppe im Gesamtscore und allen einzelnen Domänen eine leichte Verschlechterung um maximal 3,9 Punkte vor; diese liegt unterhalb der MCID von 4,4 Punkten. Ebenso zeigt sich in der Placebo-Gruppe eine ähnliche Verschlechterung der Werte im Gesamtscore und der Summenskala „psychosoziale Gesundheit“, „emotionale Funktionalität“ und „schulische Funktionalität“. Entsprechend der MCID von 4,4 Punkten, hat eine Änderung der Werte um 3,9 Punkte keine klinische Relevanz. Die Behandlung mit Sebelipase alfa führt also zu keiner Verbesserung aber auch keiner Verschlechterung der Lebensqualität von betroffenen Kindern (Rücklaufquote: 100 % für die Placebo-Gruppe und 88 % für die Sebelipase alfa-Gruppe).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine einzige Studie für die Patientenpopulation vor. Daher kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibrate sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland üblich. Der Gesamtscore zu Baseline war in der Sebelipase alfa-Gruppe etwas höher als in der Placebo-Behandlungsgruppe.

4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle

Studie	Operationalisierung
ARISE	***Unerwünschte Ereignisse (UEs)*** Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht oder nicht. Daher kann ein UE jegliches nachteiliges und nicht beabsichtigtes Signal, Symptom oder jegliche temporäre Erkrankung, die mit der Verwendung der Studienmedikation assoziiert ist, sein. Dieses Signal, Symptom oder diese temporäre Erkrankung ist ein UE, egal ob sie als mit der Medikation zusammenhängend oder nicht eingeschätzt wird. Bereits vorliegende Zustände, die sich während der Studie im Schweregrad verschlechtern, werden ebenfalls an UEs berichtet. Der Prüfarzt schätzt die Schwere, Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) und Bedeutung jedes UEs ein. *Schwere der UEs* Der Prüfarzt schätzt die Schwere aller UEs und schwerwiegenden UEs (SUE) als mild, moderat oder schwer ein. Diese sind wie folgt definiert (entwickelt von *Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) Study Data Tabulation Model (SDTM) standard terminology version 3.1.1*): • **Mild:** Jedes UE, das normalerweise vorübergehend ist und nur minimale Behandlung oder therapeutisches Eingreifen benötigt. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten generell nicht. • **Moderat:** Jedes UE, das normalerweise mit zusätzlicher spezifischer therapeutischer Intervention verringert wird. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten,

Studie	Operationalisierung
	verursacht Unwohlsein, aber stellt kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Studienteilnehmer dar. • **Schwer:** Jedes UE, das normale tägliche Aktivitäten unterbricht oder das den klinischen Zustand signifikant beeinflusst oder das intensives therapeutisches Eingreifen notwendig macht. *Kausalität der UEs* Die UEs werden hinsichtlich ihre Assoziation mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt: nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder zusammenhängend mit der Medikation. UEs, die als nicht oder wahrscheinlich nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft werden, werden als nicht zusammenhängend und die anderen beiden Kategorien als mit der Studienmedikation zusammenhängend berichtet. • **Zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Begründeter, zeitlicher Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation UND keine sinnvolle Erklärung des Ereignisses durch andere Faktoren (z. B. der klinische Zustand der Person, Begleittherapie und/oder andere Interventionen). • **Wahrscheinlich zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation macht einen kausalen Zusammenhang denkbar und nicht unwahrscheinlich UND andere Medikamente, therapeutische Interventionen und Basiszustände liefern keine ausreichende Erklärung für das beobachtete Ereignis. • **Wahrscheinlich nicht zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation macht einen kausalen Zusammenhang unwahrscheinlich aber nicht unmöglich UND andere Medikamente, therapeutische Interventionen oder Basiszustände liefern eine plausible Erklärung für das beobachtete Ereignis. • **Nicht zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Es sind Daten vorhanden, die klar einen alternativen Grund für die Reaktion identifizieren (z. B. Antigen im Falle einer erwarteten Medikamenten-induzierten Hepatitis, Hämorrhagie aufgrund von mechanischer Verletzung). Alle UEs müssen dem Sponsor gemeldet werden.
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist jegliches UE, das folgendes ist oder zu folgendem führt: • Tod • unmittelbar lebensbedrohend • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhanden Hospitalisierung • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit • ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht im Tod endet, lebensbedrohend ist oder Hospitalisierung benötigt, sofern es – basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen könnte um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern. Alle UEs, die keines der obigen Kriterien erfüllen, werden als nicht schwerwiegendes UE betrachtet. Alle SUEs müssen dem Sponsor sofort und spätestens 24 Stunden Feststellen des Prüfarztes gemeldet werden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechend waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen“ somit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

ARISE **Population (Safety)**	**Patienten** **n (%)**	**OR** **[95% KI]** **p-Wert** [d]	**RR** **[95% KI]** **p-Wert** [e]	**ARR %** **[95% KI]** **p-Wert** [f]
Gesamtrate UEs				
Placebo (n=30)	28 (93)	0,44 [0,079; 2,467]	0,92 [0,784; 1,085]	-7 [-22; 7]
Sebelipase alfa (n=36)	31 (86)	0,3527	0,3309	0,4417
Therapie-assoziierte UEs [a]				
Placebo (n=30)	6 (20)	0,65 [0,176; 2,369]	0,69 [0,235; 2,052]	-6 [-24; 12]
Sebelipase alfa (n=36)	5 (14)	0,5091	0,5095	0,5286
Schwere UEs				
Placebo (n=30)	1 (3)	2,64 [0,260; 26,76)	2,50 [0,274; 22,81]	5 [-6; 16]
Sebelipase alfa (n=36)	3 (8)	0,4123	0,4166	0,6198
Gesamtrate IAR				
Placebo (n=30)	4 (13)	0,38 [0,065; 2,250]	0,42 [0,082; 2,120]	-8 [-22; 7]
Sebelipase alfa (n=36)	2 (6)	0,2877	0,2915	0,3989
UEs, die zum Ausschluss von der doppelblinden Behandlungsphase führten				
Placebo (n=30)	0 (0)	6,25 [b] [0,122; 320,42]	2,51 [c] [0,106; 59,54]	3 [-3; 8]
Sebelipase alfa (n=36)	1 (3) [a]	0,3613	0,5681	1,0
Gesamtrate SUEs				
Placebo (n=30)	1 (3)	1,71 [0,147; 19,79]	1,67 [0,159; 17,49]	2 [-8; 12]
Sebelipase alfa (n=36)	2 (6)	0,6693	0,6702	1,0
Therapie-assoziierte SUEs [a]				
Placebo (n=30)	0 (0)	6,25 [b] [0,122; 320,42]	2,51 [0,106; 59,54]	3 [-3; 8]
Sebelipase alfa (n=36)	1 (3)	0,3613	0,5681	1,0
UEs, die zum Tod führten				
Placebo (n=30)	0 (0)	-	-	-
Sebelipase alfa (n=36)	0 (0)			

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patientenzahl, die mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; UEs: unerwünschte Ereignisse; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; IAR: Infusions-assoziierte Reaktionen; %: Prozent von N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARR: Absolute Risikoreduktion.

[a] Unerwünschte Ereignisse, die der Prüfarzt als Therapie-assoziiert, möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft hat und UEs, deren Zusammenhang mit der Therapie nicht eingestuft wurde.
[b] Berechnung der Odds Ratio mittels Peto-Methode. Der p-Wert wurde mittels Gauß-Tests bestimmt.
[c] Einsetzen von 0,5 statt 0,0 zur Berechnung der Risk Ratio. Der p-Wert wurde mittels Gauß-Tests bestimmt.

[d] Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem logistischen Modell bestimmt (für n> 0).
[e] Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus einem log-binomalen Modell bestimmt (für n> 0).
[f] Der p-Wert wurde mittels exaktem t-Test nach Fisher bestimmt (für n> 0).
Patient 2106-044 wurde nach Auftreten von IAR aus der doppel-blinden Behandlungsphase nach der zweiten Sebelipase alfa-Infusion ausgeschlossen.
Patienten können in mehr als einer Kategorie Ereignisse aufweisen.

In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UEs) und hinsichtlich der mit der Therapie zusammenhängend eingestuften UEs (Therapie-assoziierte UEs) traten bei der Sebelipase alfa-Gruppe weniger UEs auf als in der Placebo-Gruppe (RR=0,92; 95 % KI [0,784; 1,085] bzw. RR=0,69; 95 % KI [0,235; 2,052]). In der Sebelipase alfa-Gruppe wurden bei zwei Patienten schwerwiegende UEs (SUEs) berichtet, von denen nur ein Patient ein Therapie-assoziiertes SUE aufwies, wohingegen in der Placebo-Gruppe gar keine SUEs auftraten. Es wurden keine Todesfälle in der Studie berichtet. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren in keiner Kategorie statistisch signifikant.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (MedRA), die bei mind. 5 % der Patienten auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Organklassen (System Organ Class) **Bevorzugte Bezeichnung** [a]	**Placebo** **(N=30)** **n (%)**	**Sebelipase alfa** **(N=36)** **n (%)**
Gesamtrate UE	**28 (93)**	**31 (86)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**11 (37)**	**16 (44)**
Durchfall	5 (17)	6 (17)
Unterleibsschmerzen	1 (3)	3 (8)
Obstipation	1 (3)	3 (8)
Übelkeit	2 (7)	3 (8)
Erbrechen	3 (10)	3 (8)
Schmerzen im Oberbauch	2 (7)	2 (6)
Gastritis	0	2 (6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**20 (67)**	**16 (44)**
Infektion der oberen Atemwege	6 (20)	6 (17)
Nasopharyngitis	3 (10)	4 (11)
Rhinitis	3 (10)	2 (6)
Sinusitis	0	2 (6)
Mandelentzündung	4 (13)	2 (6)

Organklassen (System Organ Class) **Bevorzugte Bezeichnung** [a]	**Placebo** **(N=30)** **n (%)**	**Sebelipase alfa** **(N=36)** **n (%)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**9 (30)**	**16 (44)**
Oropharyngeale Schmerzen	1 (3)	6 (17)
Nasenbluten	6 (20)	4 (11)
Husten	3 (10)	3 (8)
Rhinorrhoe	1 (3)	2 (6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**10 (33)**	**13 (36)**
Fieber (Pyrexie)	6 (20)	7 (19)
Kraftlosigkeit (Asthenie)	1 (3)	3 (8)
Erkrankungen des Nervensystems	**7 (23)**	**12 (33)**
Kopfschmerzen	6 (20)	10 (28)
Synkope	0	2 (6)
Untersuchungen	**3 (10)**	**5 (14)**
erhöhte Körpertemperatur	1 (3)	2 (6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**2 (7)**	**4 (11)**
Gelenkschmerz (Arthralgie)	1 (3)	2 (6)
Psychiatrische Erkrankungen	**1 (3)**	**4 (11)**
Angststörung (*anxiety*)	0	2 (6)

N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Patientenzahl mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Prozent von N
[a] UE, die nur in der Placebo-Gruppe auftraten, wurden nicht berücksichtigt.

Die häufigsten UEs bei der Behandlung mit Sebelipase alfa waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (44 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (44 %) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (44 %). In der Placebo-Gruppe traten in den jeweiligen Systemorganklassen meist etwas weniger UEs auf, doch Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren in der Kontrollgruppe (20 Patienten, 67 %) häufiger vertreten als in der Sebelipase alfa-Gruppe (16 Patienten, 44 %).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine einzige RCT vor, daher ist die Durchführung einer Metaanalyse nicht möglich.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibraten sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland ähnlich. Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
ARISE	Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) werden im Studienprotokoll Infusions-assoziierte Reaktionen (*Infusion-associated reaction*, IAR) und Immunogenität (Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation) definiert. ***Infusions-assoziierte Reaktionen (IARs)*** Sofern der Prüfarzt zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie Symptome beobachtet, die er/sie als übereinstimmend mit einer Hypersensitivitätsreaktion einschätzt, die mit der Verabreichung der Studienmedikation zusammenhängt, sollten die Symptome als ein UE dokumentiert und als eine IAR bezeichnet werden. Zusätzlich wird jegliches UE, das während der Infusion oder innerhalb von 4 Stunden nach Beenden der Infusion auftrat und vom Prüfarzt mindestens als wahrscheinlich zusammenhängend mit der Studienmedikation eingeschätzt wird, als IAR bezeichnet. Die Schwere der IARs wird wie folgt klassifiziert: • **mild:** selbstbegrenzende, spontan ausheilende Reaktionen, die mittels temporärer Beendigung der Dosis oder einer Reduktion der Infusionsrate behandelbar sind • **moderat:** Reaktionen, die sie nicht mittels einfacher Maßnahmen beheben lassen und die verlängerte Beobachtung und Therapieunterbrechung benötigen. • **schwer:** Reaktionen, die ein Eingreifen notwendig machen, um einen schwerwiegenden Ausgang zu verhindern. Beispiele von Hypersensitivitätsreaktionen beinhalten die folgenden (sind aber nicht darauf beschränkt): Erröten *(flushing)*, Fieber *(fever)* und/oder Erkältung *(chill)*, Pruritus *(pruritus)*, Urticaria *(urticaria)*, Ödeme des Gesichts und/oder der Zunge *(facial and/or tongue edema)*, Brustschmerz *(chest pain)*, Dyspnoe *(dyspnea)*, Stenoseatmung (wheezing), Stridor (stridor), Hypotension *(hypotension)* oder Hypertension *(hypertension)*, Bradykardie *(bradycardia)* oder Tachikardie *(tachichardia)*. Alle moderaten oder schweren IARs müssen dem Sponsor sofort und nicht später als 24 Stunden nach Feststellen des Prüfarztes gemeldet werden.

Studie	Operationalisierung
	Immunogenität Der Antikörperbildung gegen die Studienmedikation (*Anti-drug antibodies*, ADAs) auf die Wirksamkeit von Sebelipase alfa wurde mittels Bluttest (Bestimmung des Serumtiters) ermittelt. Die Blutproben zur Messung der ADA wurden an Studienwoche 0, 4, 8, 12 und 20 während der doppelblinden Studienphase entnommen. Die Blutproben wurden am Tag einer Infusion vor der Infusion der Studienmedikation genommen sowie zu Untersuchungszeitpunkten ohne Infusion morgens. Vor der Blutentnahme durfte für 24 Stunden kein Alkohol zu sich genommen werden. Ein zentrales Labor war für die Analyse aller Labortests zuständig.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechend waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.

Die Immunogenität (Bildung spezifischer Antikörper) wurde in einem zentralen Labor anhand von Blutproben ermittelt. Dies ist eine objektive Methode, die nicht direkt vom Prüfarzt oder Patienten beeinflusst werden kann.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ somit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Infusions-assoziierte Reaktionen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

MedDRA bevorzugter Term	**Placebo (N=30) n (%)**	**Sebelipase alfa (N=36) n (%)**
Patienten mit mindestens einem IAR	**4 (13)**	**2 (6)**
Angststörungen	0	1 (3) [a]
erhöhte Körpertemperatur	1 (3)	1 (3) [a]
Beschwerden in der Brust (Beklemmungsgefühl)	0	1 (3) [a]
Kurzatmigkeit (Dyspnoe)	1 (3)	1 (3) [a]
infusionsbedingte Reaktionen	0	1 (3) [a]
Kehlkopfödem	0	1 (3) [a]
Übelkeit	0	1 (3) [a]
Ödeme	0	1 (3)
Hautausschlag	0	1 (3) [a]
Gelenkschmerz (Arthralgie)	1 (3)	0
Erschöpfung/ Müdigkeit (Fatigue)	1 (3)	0
Fieber (Pyrexie)	1 (3)	0

N: Anzahl der Patienten der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; IARs: Infusions-assoziierte Reaktionen

[a] Neun der zehn IARs, die während der doppel-blinden Behandlungsphase in der Sebelipase alfa Gruppe auftraten, wurden in einem Patienten beobachtet (Patient 2106-044). Dieser Patient hatte zwei Episoden mit Hautauschlag nach der ersten und zweiten Infusion. Beide Episoden wurden als IAR bewertet.

In der Sebelipase alfa-Gruppe traten weniger Patienten (n=2) mit Infusions-assoziierter Reaktion (IAR) auf als in der Placebo-Gruppe (n=4). Allerdings wies einer der beiden Patienten in der Sebelipase alfa-Behandlungsgruppe neun verschiedene IARs auf. Insgesamt war das Auftreten von IARs aber als gering einzuschätzen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Immunogenität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ARISE)

Patienten	**Ergebnis**	**Placebo (N=30) n (%)**	**Sebelipase alfa (N=36) n (%)**
Positiv für Antikörper	n	30	35
	Ja	0	5 (14)
	Nein	30 (100)	30 (86)
Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern	n [a]	0	5
	Ja	0	0
	Nein	0	5 (100)

N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Patientenzahl, für die Daten verfügbar waren; %: Prozent von N; n[a] : Patientenzahl, die während der doppel-blinden Behandlungsphase positiv auf Antikörper getestet wurden

Wie erwartet, wies keiner der Patienten der Placebo-Gruppe ein positives Testergebnis für das Vorliegen von Antikörpern auf. In der Sebelipase alfa-Gruppe gab es fünf Patienten (14 %) mit positivem Antikörper-Testergebnis. Diese waren aber alle in ihrer Wirkung nicht neutralisierend und es lag keine Hemmung der LAL-Enzymaktivität vor. Somit gab es keine Hinweise, die auf eine Beeinträchtigung der Behandlung mit Sebelipase alfa durch Antikörper-Bildung hindeutet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt lediglich eine einzige RCT vor, daher ist die Durchführung einer Metaanalyse nicht möglich.

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung der Patienten mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibrate sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland übrlich. Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es liegt lediglich eine einzige RCT vor, daher ist die Durchführung einer Metaanalyse nicht möglich.

In der ARISE-Studie werden Subgruppenanalysen bezüglich Alter bei Randomisierung, Geschlecht, Rasse und Ethnizität, Japaner, Baseline-Lebervolumen, Baseline-ALT-Volumen, Baseline-LDL-C-Wert und Einnahme lipid-senkender Medikation durchgeführt. Diese werden aber nicht gesondert im Dossier dargestellt, da aufgrund der geringen Studienpopulation eine sehr geringe Aussagekraft der Subgruppenanalysen zu erwarten ist. Die maximale Patientenzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen lag bei 30 Patienten für einen Studienarm, wobei für die große Mehrzahl der Analysen die Patientenzahl je Studienarm deutlich unter 30 Patienten lag.

Die Patienten wurden bei Randomisierung außerdem nach ihrem Alter, ihren ALT-Werten und der Einnahme lipidsenkender Medikation stratifiziert.

Da es sich bei Sebelipase alfa um ein Orphan Drug handelt, müssen für die Darstellung der Ergebnisse die Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2 nicht ausgefüllt werden (vgl. Anlage II.1 des 5. Kapitels der VerfO unter 3.1). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aus oben genannten Gründen nicht zur Beanspruchung eines Zusatznutzens herangezogen und daher auch nicht dargestellt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus randomisierten kontrollierten Studien zusammengefasst. Es werden die Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt; Mortalität wurde in der zur Verfügung stehenden Studie nicht als Endpunkt erhoben.

Morbidität

Normalisierung der ALT-Werte

Es wurden sowohl die Änderung von Baseline bis zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Studienphase (last DB) im ALT-Wert als auch eine Responder-Analyse dargestellt.

In der Sebelipase alfa-Gruppe der Studie ARISE betrug die Änderung der ALT-Werte der Patienten von Baseline bis zum letzten Wert der doppelblinden Behandlungsphase -53,0 % (SD 16,26), wohingegen in der Placebo-Gruppe nur eine Reduktion der ALT-Werte um 6,1 % (SD 26,70) ermittelt wurde (Tabelle 4-15). Die Behandlungsdifferenz von -46,8 % (95 % KI [-57,52; -36,16]) zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (p<0,0001) und klinisch relevant zugunsten von Sebelipase alfa (H'g = -2,14; 95 % KI [-2,76; -1,52]).

Ergänzend wurden zwei Responder-Analysen durchgeführt (Tabelle 4-16). Hierbei wurde der Anteil der Patienten ermittelt, bei dem eine ALT-Normalisierung erzielt wurde (d.h. a) entweder ALT-Werte ≤ ULN oder b) ALT-Werte ≤ 40 U/L oder eine mindestens 50-prozentige Reduktion vom Ausgangswert). Die Responder-Analysen zeigen erneut die signifikante Reduktion der ALT-Werte mittels Sebelipase alfa auf. So erreichten unter Sebelipase alfa-Therapie elf Patienten (31 %) ALT-Werte ≤ ULN (RR=4,58; 95 % KI [1,101; 19,087]; p=0,0365) und 24 Patienten (67 %) wiesen zum Ende der doppelblinden Studienphase ALT-Werte ≤ 40 U/L oder eine 50-prozentige Reduktion der ALT-Werte auf (RR=10,00; 95 % KI [2,570; 38,911]; p=0,0009). Somit war die ALT-Normalisierung in der Sebelipase alfa-Gruppe statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Sebelipase alfa.

Reduktion des Leber- und Milzvolumens

Zu Baseline lag bei der Mehrheit der Patienten (58%) eine Hepatomegalie und bei 35 % der Patienten eine Splenomegalie vor. So betrug das Lebervolumen aller Patienten im Mittel das 1,5-fache und das Milzvolumen das Dreifache des Normalen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine mittlere Reduktion des Lebervolumens um 10 % und des Milzvolumens um 7 % erreicht, wohingegen sich das Lebervolumen der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um 2,6 % verringerte und das Milzvolumen sogar um 6 % anstieg. Hieraus ergibt sich eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Reduktion des Lebervolumens (MD=-7,6 %; 95 % KI [-12,99; -2,255]; p=0,0068) und des Milzvolumens (MD=-12,5 %; 95 % KI [-19,29; -5,797]; p=0,0002). Dieser Effekt ist in beiden Endpunkten klinisch relevant (Lebervolumen: H'g=-0,73; 95 % KI [-1,23; -0,23]; Milzvolumen: H'g=-0,95; 95 % KI [-1,47; -0,44]).

Reduktion des Leber- und Milzfettanteils

Zu Baseline betrug der mittlere Fettanteil der Leber der Patienten 8 % und der Milz 1,4 % (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine mittlere Reduktion des Leberfettanteils um 32 % und des Milzfettanteils um 39 % erreicht, wohingegen sich der Fettanteil der Leber der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um 4 % verringerte und der Anteil der Milz sogar um 25 % anstieg. Daher liegt eine statistisch hochsignifikante und klinisch relevante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Reduktion des Leberfettanteils (MD=-28 %; 95 % KI [-39,85; -15,70]; p<0,0001 und H'g=-1,22; 95 % KI [-1,75; -0,69]) vor. Die Behandlungsdifferenz hinsichtlich der Reduktion des Milzfettanteils ist hingegen nicht signifikant (MD=14; 95 % KI [-122,5; 150,47]; p=0,3636).

Dyslipidämie

In der Sebelipase alfa-Gruppe der Studie ARISE betrug die Änderung der LDL-C-Werte der Patienten von Baseline bis zum letzten Wert der doppelblinden Behandlungsphase -28 %, wohingegen in der Placebo-Gruppe nur eine Reduktion der LDL-C-Werte um 6 % ermittelt wurde (Tabelle 4-15). Die Behandlungsdifferenz von -22 % (95 % KI [-31,33; -12,90]) zwischen den Gruppen ist somit statistisch hochsignifikant (p<0,0001) und klinisch relevant (H'g=-1,17; 95 % KI [-1,70; -0,64]).

Die Änderung der HDL-C-Werte der Patienten von Baseline bis zum letzten Wert der doppelblinden Behandlungsphase betrug hingegen +19 %, wohingegen in der Placebo-Gruppe eine Reduktion der HDL-C-Werte um 0,6 % ermittelt wurde (Tabelle 4-15). Die Behandlungsdifferenz von 19,5 % (95 % KI [12,26; 26,83]) zwischen den Gruppen ist somit ebenfalls statistisch hochsignifikant (p<0,0001) und klinisch relevant (H'g=1,31; 95 % KI [0,77; 1,85]).

Fatigue

Anhand der Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Fragebogens war weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung des Symptoms Fatigue während der Behandlung mit Sebelipase alfa festzustellen (Tabelle 4-37) (Rücklaufquote (Patienten ≥ 17 Jahre): 100 % in beiden Behandlungsgruppen). Die Änderung von Baseline bis zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Behandlungsphase betrug unter Sebelipase alfa-Behandlung -0,2, wohingegen mit Placebo keine Veränderung ermittelt wurde. Die Behandlungsdifferenz von -0,2 war nicht signifikant (p=0,8731). Ergänzend wurde eine weitere Analyse hinsichtlich des Anteils an

Patienten mit einem Gesamtscore von unter bzw. über 30 durchgeführt (Tabelle 4-38). Auch hier ließ sich keine relevante Änderung im Symptom Fatigue mittels des FACIT-Fatigue Erhebungsbogens feststellen.

Lebensqualität

CLDQ-Fragebogen

Weder in einer der einzelnen Domänen des CLDQ-Fragebogens noch im Gesamtscore lag eine relevante Änderung der Werte von Baseline bis zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Behandlungsphase vor (Gesamtscore: MD=-0,2; p=0,8734; Rücklaufquote (Patienten ≥ 17 Jahre): 100 % in beiden Behandlungsgruppen). Eine leichte Verschlechterung der Lebensqualität konnte nur in der Domäne „Systemische Symptome“ beobachtet werden. Keine der Behandlungsdifferenzen war statistisch signifikant und somit konnte weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten unter Sebelipase alfa-Behandlung nachgewiesen werden.

PedsQL™-Fragebogen

In beiden Patientengruppen liegt im Gesamtscore ein Wert von < 80 vor, dies deutet bei einer Skala von 0 bis 100 auf eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die chronische Erkrankung hin. Dies bestätigt sich auch in allen Subskalen, wo der geringste Wert mit 73 in der Domäne „Schulische Funktionalität“ vorlag.

Von Baseline bis zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Phase der Studie lag in der Sebelipase alfa-Gruppe im Gesamtscore und allen einzelnen Domänen eine leichte Verschlechterung um maximal 3,9 Punkte vor; diese war nicht signifikant. Ebenso zeigt sich in der Placebo-Gruppe eine ähnliche Verschlechterung der Werte im Gesamtscore und der Summenskala „psychosoziale Gesundheit“, „emotionale Funktionalität“ und „schulische Funktionalität“. Setzt man dies in Bezug zur Skala von 0 bis 100, ist aber davon auszugehen, dass eine Änderung der Werte um 3,9 Punkte keine große klinische Relevanz hat. Die Behandlung mit Sebelipase alfa führt also zu keiner relevanten Veränderung der Lebensqualität von betroffenen Kindern (Behandlungsdifferenz im Gesamtscore: MD=-1,75; p=0,6908; Rücklaufquote Patienten 5 bis ≤ 18 Jahre: 100 % der Placebo-Gruppe und 88 % der Sebelipase alfa-Gruppe).

Sicherheit

In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UEs) und hinsichtlich der mit der Therapie zusammenhängend eingestuften UEs (Therapie-assoziierte UEs) traten bei der Sebelipase alfa-Gruppe weniger UEs auf als in der Placebo-Gruppe (Gesamtrate: RR=0,92; 95 % KI [0,784; 1,085]; p=0,3309). In der Sebelipase alfa-Gruppe wurden bei zwei Patienten schwerwiegende UEs (SUEs) berichtet, von denen nur ein Patient ein Therapie-assoziiertes SUE aufwies, wohingegen in der Placebo-Gruppe gar keine SUEs auftraten (RR=1,67; 95 % KI [0,159; 17,49]; p=0,6702). Es wurden keine Todesfälle in der Studie berichtet.

Die häufigsten aufgetretenen UEs bei der Behandlung mit Sebelipase alfa waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (44 % der Patienten), Infektionen und parasitäre

Erkrankungen (44 %) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (44 %). In der Placebo-Gruppe traten in den jeweiligen Systemorganklassen meist geringfügig weniger UEs auf, doch Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren in der Kontrollgruppe (20 Patienten, 67 %) häufiger vertreten als in der Sebelipase alfa-Gruppe (16 Patienten, 44 %).

In der Sebelipase alfa-Gruppe traten weniger Patienten (n=2) mit Infusions-assoziierter Reaktion (IAR) auf als in der Placebo-Gruppe (n=4). Allerdings wies einer dieser beiden Patienten der Sebelipase alfa-Behandlungsgruppe neun verschiedene IARs auf. Insgesamt war das Auftreten von IARs aber gering.

Wie erwartet, wies keiner der Patienten der Placebo-Gruppe ein positives Testergebnis für das Vorliegen von Antikörpern auf. In der Sebelipase alfa-Gruppe gab es fünf Patienten (14 %) mit positivem Antikörper-Testergebnis. Diese waren aber in ihrer Wirkung alle nicht neutralisierend. Somit lag kein Ereignis vor, dass zur Beeinträchtigung der Behandlung mit Sebelipase alfa führen könnte.

Abschließend gab es somit keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zwischen Sebelipase alfa und Placebo.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierte kontrollierter Studien zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zu Sebelipase alfa vor.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es liegt keine RCT oder nicht randomisierte vergleichende Studie für das zu bewertende Arzneimittel Sebelipase alfa im Anwendungsgebiet LAL-Mangel im Säuglingsalter vor (s. Abschnitt 4.3.1.1.4). Daher werden für die Nutzenbewertung für die Säuglinge mit LAL-Mangel weitere Untersuchungen herangezogen, welche auf einem geringeren Evidenzgrad als RCT beruhen. Die entsprechenden Recherchen und Ergebnisse der identifizierten Studien sind im Folgenden Abschnitt dargestellt.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Es werden alle Studien des pharmazeutischen Unternehmers dargestellt, die für die Patientenpopulation des LAL-Mangels im Säuglingsalter durchgeführt wurden oder derzeit werden. Für Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter liegt eine RCT vor, deren Ergebnisse entsprechend im Abschnitt 4.3.1 dargelegt sind. Eine Suche nach weiteren Untersuchungen zu dieser Population ist somit nicht angezeigt.

Tabelle 4-61: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
LAL-CL03	ja	ja	primäre Analyse (Überleben bis zum 12. Lebensmonat): abgeschlossen Nachbeobachtungsphase: laufend	primäre Analyse: 144 Wochen [a] geplante Studiendauer von bis zu 208 Wochen (4 Jahren)	Sebelipase alfa
LAL-CL05 [b]	ja	ja	abgebrochen [b]	-	Sebelipase alfa
LAL-CL08	ja	ja	laufend	Geplante Studiendauer von bis zu 156 Wochen	Sebelipase alfa
LAL-1-NH01 [c]	ja	ja	abgeschlossen	2,5 Jahre	nicht zutreffend, da retrospektive Studie zur Charakterisierung des natürlichen Krankheits-verlaufes, keine Sebelipase alfa-Behandlung

[a] Errechnet aus Start- und Enddatum: 4/5/2011 bis 10/6/2014. Nach einer Screening-Phase von 3 Wochen sollte die Behandlung mit Sebelipase alfa für mindestens 18 Monate je Patient durchgeführt werden. Eine Verlängerung der Behandlung war bis zu 4 Jahren vorgesehen. Anschließend folgte ein Follow-up-Besuch mindestens 30 Tage nach der letzten Sebelipase alfa-Dosis.
[b] Bei der LAL-CL05-Studie handelt es sich um die Extension der Studie LAL-CL03, welche die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Sebelipase alfa untersucht. Beide Studien wurden im April 2012 unter Amendement 6 zusammengeschlossen und alle Ergebnisse sind im Studienbericht der LAL-CL03-Studie dargestellt. Die Studie läuft daher unter dem Status „abgebrochen". Sie wurde demnach nicht aus Sicherheits- oder Wirksamkeitsgründen abgebrochen, sondern lediglich mit der Studie LAL-CL03 zusammengeschlossen. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich somit auf beide Studien und werden im Folgenden unter dem Namen LAL-CL03 geführt, da auch kein separater Studienbericht zu LAL-CL05 vorliegt.
[c] Bei der LAL-1-NH01-Studie handelt es sich nicht um eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, sondern um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie des pharmazeutischen Unternehmens, die aufgrund eines fehlenden Placebo-kontrollierten Studienarmes der LAL-CL03-Studie als historischer Vergleich herangezogen wurde und insofern auch Teil der Zulassungsunterlagen war.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-61 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 17. Juli 2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-61 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
LAL-CL08	Ausschlussgrund A5 (Publikationstyp). Die Studie wurde erst im Juni 2014 gestartet und das geplante Studienende ist Mai 2017. Es lagen somit zum Zeitpunkt der Dossierabgabe noch keine Publikationen oder Studienberichte vor, deren Ergebnisse in diesem Dossier berichtet werden können.

Bei LAL-CL05 handelt es sich um die Extension der Studie LAL-CL03, die die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Sebelipase alfa untersucht. Beide Studien wurden im April 2012 unter Amendement 6 zusammengeschlossen und alle Ergebnisse sind im Studienbericht der LAL-CL03-Studie dargestellt [65]. Somit wird die LAL-CL05-Studie in Tabelle 4-62 nicht aufgeführt, da die Ergebnisse in den Bericht von LAL-CL03 miteingeschlossen wurden.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sebelipase alfa ist indiziert für Patienten mit LAL-Mangel jeder Altersgruppe. In der Anwendung bzw. Dosierung werden jedoch zwei Populationen unterschieden. So erhalten Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ein anderes Dosierungsschema und eine andere Dosierung als Säuglinge mit LAL-Mangel (s. Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.3.2.1).

Da für den LAL-Mangel im Säuglingsalter keine RCT und auch keine nicht randomisierte vergleichende Studie für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert wurden (s. Abschnitt 4.3.1.1.2), wird für die Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa im Anwendungsgebiet LAL-Mangel im Säuglingsalter eine bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Nachfolgend ist das Flussdiagramm für diese Recherche dargestellt. Die Dokumentation der verwendeten Suchstrategien und der primären Trefferzahlen befinden sich in Anhang 4-A. Das Ausschlusskriterium A4 (Studiendesign: RCT, s. Abschnitt 4.2.2) wurde für die vorliegende Suche nach weiteren Untersuchungen nicht berücksichtigt.

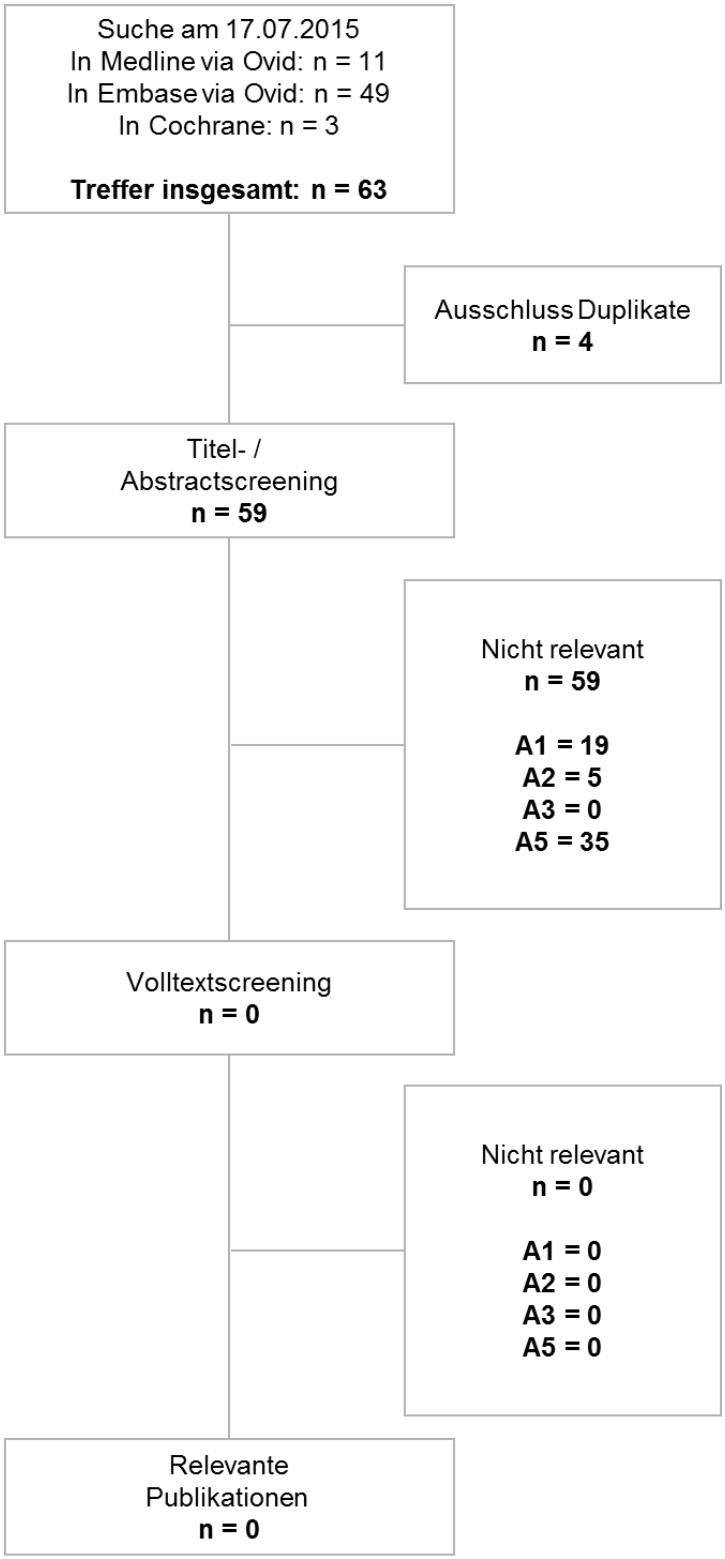


Abbildung 4-5. Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der Intervention Sebelipase alfa im Anwendungsgebiet LAL-Mangel im Säuglingsalter für weitere Untersuchungen

Nach Ausschluss der Dubletten und nicht relevanter Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 4.2.2) wurden keine Studien zu Sebelipase alfa bei der Anwendung an Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter identifiziert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-61) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-63: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate [a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
LAL-CL03	clinicaltrials.gov [65] WHO ICTRP [66] EU-CTR [67]	ja	nein	primäre Wirksamkeits-analyse abgeschlossen; Nachbeobachtungs-phase noch laufend
LAL-CL05 [b]	clinicaltrials.gov [68] WHO ICTRP [69, 70] EU-CTR [71]	ja	nein	abgebrochen und in LAL-CL03 überführt [b]
LAL-CL08 [c]	clinicaltrials.gov [72] WHO ICTRP [73]	ja	nein	laufend [c]

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Bei der LAL-CL05-Studie handelt es sich um die Extension der LAL-CL03-Studie, die die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Sebelipase alfa untersucht. Beide Studien wurden im April 2012 unter Amendement 6 zusammengeschlossen und alle Ergebnisse sind im Studienbericht der LAL-CL03-Studie dargestellt. Die Studie ist daher unter dem Status „abgebrochen“ dokumentiert. Sie wurde demnach nicht aus Sicherheits- oder Wirksamkeitsgründen abgebrochen, sondern lediglich mit der Studie LAL-CL03 zusammengeschlossen. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich somit auf beide Studien und werden im Folgenden unter dem Namen „LAL-CL03“ geführt.

c: Die Studie LAL-CL08 ist derzeit noch laufend. Es liegen keine Ergebnisse vor, daher wird die Studie nicht für das vorliegende Dossier herangezogen und auch nicht im resultierenden Studienpool in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 gelistet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-63 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den klinischen Studienregistern wurde am 17. Juli 2015 durchgeführt. Die Dokumentation der Suchstrategie und Suchtreffer bzw. ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-B und Anhang 4-D.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-64: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
Vergleich mit historischer, retrospektiver Studie						
LAL-CL03	ja	ja	nein	ja [19]	ja [65-67]	ja [74, 75] [d]
LAL-1-NH01	ja	ja	nein	ja [15]	ja [76]	ja [77]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Es liegt bisher noch keine Publikation für diese Studie vor. Sofern Abstracts publiziert wurden, sind diese hier zitiert.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-65: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
LAL-CL03	einarmig/offen	Säuglinge mit frühen Gedeihstörungen aufgrund von LAL-Mangel	Sebelipase alfa (n= 9)	**Screening** 3 Wochen **Behandlung** bis zu 208 Wochen **Nachbeobachtung** mindestens 30 Tage nach der letzten Infusion	Multinational (UK, USA, Frankreich, Türkei, Saudi-Arabien, Taiwan, Italien, Ägypten, Irland) 5/2011 – 06/2014 (Endpunkt für primäre Analyse), Studie ist noch laufend	Überleben bis zum 12. Lebensmonat; Altersabhängiges Gewicht (WFA), Alanin-Amino-transferase (ALT), Lebervolumen, Milzvolumen, Denver II-Entwicklungstest, unerwünschte Ereignisse
LAL-1-NH01	retrospektiv/ beobachtend/ nicht-interventionell	Säuglinge mit LAL-Mangel	keine Intervention; retrospektive Studie, die den natürlichen Krankheitsverlauf beschreibt (n=36)	2,5 Jahre	Multinational (USA, UK, Kanada, Ägypten, Frankreich, Italien) 9/2010 – 3/2013	Überleben bis zum 12. Lebensmonat; ALT, Lebervolumen, Milzvolumen [a]

[a] Da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt, um historische Referenzwerte für den natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter zu erhalten, wurden Endpunkte nicht als solche definiert. Die angegebenen Daten beziehen sich auf Informationen, die aus den medizinischen Unterlagen der Patienten extrahiert wurden.

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sebelipase alfa**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
LAL-CL03	Startdosierung von 0,35 mg/kg wöchentlich [a]; Erhöhung auf 1 mg/kg wöchentlich bei akzeptabler Sicherheit und Verträglichkeit; Erhöhung auf 3 mg/kg möglich sofern kein optimales Ansprechen auf die Behandlung vorlag; (Infusion verdünnt in 0,9 % NaCl)	Eine Vorbehandlung für Sebelipase alfa-Infusionen war nicht vorgesehen, sie wurde aber für Patienten, die Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) bei einer vorherigen Infusion gezeigt haben, empfohlen. Zwei der Patienten erhielten eine Vorbehandlung (Antipyretikum, Antihistaminika, und/oder Corticosteroide). Entsprechend der Ausschlusskriterien der LAL-CL03-Studie durften die Patienten keine myeloablative Vorbereitungen oder andere systemische Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation aufweisen.
LAL-1-NH01	nicht zutreffend [b]	nicht zutreffend [b]

[a] Ein Patient, der unter ATU (*Temporary Authorization for Use*) behandelt wurde, erhielt eine Anfangsdosis von 0,2 mg/kg, die bis auf 1 mg/kg innerhalb von vier Wochen gesteigert wurde. Dieser Patient wurde bei dieser Dosierung in die LAL-CL03-Studie überführt.
[b] Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie, um historische Referenzwerte für den natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter zu erhalten.

Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**LAL-CL03** **Sebelipase alfa**	**LAL-1-NH01** **unbehandelt [a]**	**LAL-1-NH01** **unbehandelt [b]**
N	9	21	25
Geschlecht m/w; n (%)	5 (56)/ 4 (44)	10 (47,6)/ 11 (52,4)	13 (52)/ 12 (48)
Rasse n (%)	kaukasisch: 4 (44) schwarz: 1 (11) asiatisch: 1 (11) andere: - unbekannt: 3 (33) [c]	kaukasisch: 6 (29) schwarz: 0 asiatisch: 8 (38) andere: 4 (19) unbekannt: 3 (14)	kaukasisch: 9 (36) schwarz: 0 asiatisch: 8 (32) andere: 4 (16) unbekannt: 4 (16)
Ethnizität n (%)	hispanisch/Latino: 0 nicht hispanisch/Latino: 6 (67) unbekannt: 3 (33) [c]	hispanisch/Latino: 1 (5) nicht hispanisch/Latino: 16 (76) unbekannt: 4 (19)	hispanisch/Latino: 2 (8) nicht hispanisch/Latino: 18 (72) unbekannt: 5 (20)
Alter beim Auftreten erster Symptome in Monaten [d]			
n	9	21	25
MW (SD)	1,54 (1,53)	1,39 (1,71)	1,29 (1,02)
Median (Min; Max)	1,5 (0 – 5,0)	1,15 (0 - 3,00)	1,15 (0 - 3,00)

Studie **Gruppe**	**LAL-CL03** **Sebelipase alfa**	**LAL-1-NH01** **unbehandelt** [a]	**LAL-1-NH01** **unbehandelt** [b]
Alter bei Diagnose in Monaten			
n	9	21	25
MW (SD)	2,9 (1,86)	2,75 (0,96)	3,43 (3,23)
Median (Min; Max)	2,8 (0 – 5,8)	2,63 (1,28 – 4,96)	2,63 (1,0 – 17,66)
Medianalter zu Studienbeginn in Monaten	3,0 (Spanne: 1,1 - 5,8)	nicht zutreffend	nicht zutreffend
WFA zur Geburt bzw. erster gemessener Wert [e] (SDS)			
n	8	21	25
MW (SD)	0,30 (1,23)	-0,12 (0,93)	-0,47 (1,26)
Median (Min; Max)	0,96 (-2,28; 1,10)	-0,10 (-3,03; 1.33)	-0,17 (-3,31; 1,33)
WFA zur Geburt bzw. erster gemessener Wert [e] (Perzentil)			
n	9	21	25
MW (SD)	62,48 (31,86)	48,3 (24,72)	41,5 (27,86)
Median (Min; Max)	81,33 (1,13; 86,43)	46,0 (0; 91)	43,3 (0; 91)
ALT zu Baseline bzw. vor der Diagnose [f]			
n	9	16	18
MW (SD)	130,11 (95,51)	176,1 (252,31)	161,6 (240,79)
Median (Min; Max)	145,0 (16; 30)	62,5 (23; 85)	56,0 (23; 851)

m: männlich; w: weiblich; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); WFA: altersabhängige Gewicht (*weight-for-age*); ALT: Alanin-Aminotransferase; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen

[a] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwiesen.
[b] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.
[c] Angaben zur Rasse und Ethnizität fehlten für drei Patienten, die in Frankreich behandelt wurden in Übereinstimmung mit lokalen Regularien.
[d] Jegliche Symptome (z.B. Erbrechen, Diarrhoe, Steatorrhö, erste Anzeichen für Leberfehlfunktion (AST, ALT, GGT oder Gesamt-Bilirubin)); erstes Datum in Krankenakte des Patienten.
[e] WFA zur Geburt bei der LAL-CL03-Studie und erster gemessener Wert (erste notierte Gewichtsangabe in Patientenakten oder Geburtsgewicht) im Falle der LAL-1-NH01-Studie.
[f] ALT zu Baseline (letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion) bei der LAL-CL03-Studie und ALT vor der Diagnosestellung für die LAL-1-NH01-Studie

Anmerkung: Baseline Werte für Leber- und Milzvolumen werden hier nicht dargestellt. Für die LAL-CL03-Studie liegen nur für vier der Patienten Werte zum Lebervolumen und für drei Patienten Werte zum Milzvolumen vor, die mit unterschiedlichen Messungen (Ultraschall und MRT) erhoben wurden. In der LAL-1-NH01-Studie lagen für 34 der 35 Patienten Daten zu Leber- und Milzvolumen vor, die mit unterschiedlichen bildgebenden Verfahren (MRT, CT, Ultraschall und Röntgen) erhoben wurden. Aus diesen Gründen ist eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse nicht sinnvoll. Beide werden unter Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3 beschreibend dargestellt.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es wurden für die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa zur Behandlung des LAL-Mangels im Säuglingsalter zwei Zulassungsstudien, LAL-CL03 und LAL-1-NH01, herangezogen.

Studiendesign und Patientencharakteristika der LAL-CL03-Studie

Bei der Studie LAL-CL03 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II/III-Studie, an der insgesamt 12 Zentren aus 9 Ländern (Vereinigtes Königreich, USA, Frankreich, Türkei, Saudi-Arabien, Taiwan, Ägypten, Irland und Italien) teilnahmen. Eingeschlossen wurden therapienaive[17] Säuglinge mit diagnostiziertem[18] LAL-Mangel, die frühe Gedeihstörungen in den ersten sechs Lebensmonaten aufwiesen[19]. Die Studie bestand aus einer dreiwöchigen Screening-Phase, einer Behandlungsphase von bis zu vier Jahren und einer Nachkontrolle mindestens 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Infusion. Die primäre Analyse ist zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers bereits abgeschlossen, wohingegen die Nachbeobachtungsphase derzeit noch laufend ist. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Überleben bis zum 12. Lebensmonat.

Die geplante Anzahl der Studienteilnehmer lag bei etwa zehn Patienten mit mindestens acht Patienten, die am Tag der ersten Infusion ≤ 8 Monate alt und somit zur primären Wirksamkeitsanalyse (Überleben bis zum 12. Lebensmonat) befähigt waren (Tabelle 4-68). Es wurden ursprünglich elf Patienten in die Screening-Phase aufgenommen. Zwei dieser Patienten verstarben jedoch noch in der Screening-Phase an Leberversagen, so dass neun Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

Die FAS (*Full Analysis Set*)-Gruppe entsprach der PES (*Primary Efficacy Set*)-Gruppe und umfasste neun Patienten. Das Alter aller neun Patienten lag bei maximal acht Monaten. Die PPS (*Per Protocol Set*)-Gruppe umfasste sieben Patienten, die mindestens vier komplette Sebelipase alfa-Infusionen erhalten haben.

Tabelle 4-68: Übersicht über die definierten Population in LAL-CL03

Population	Beschreibung	Anzahl der Patienten
ITT	**Intention-to-Treat** alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden.	n=9
FAS	**Full-Analysis-Set** alle Patienten, die mindestens eine Infusion erhalten haben. Diese Population entspricht den Patienten der ITT.	n=9
PES	**Primary-Efficacy-Set** alle Patienten, die zum Tag der ersten Infusion ≤ 8 Monate alt waren. Diese Population entspricht den Patienten der ITT.	n=9

[17] Gemäß der Ausschlusskriterien wurden Patienten, die myeloablative Vorbereitungen oder andere systemische Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation erhalten haben, ausgeschlossen.
[18] Diagnose über DNA-Sequenzierung (2 Mutationen) oder über Messung der LAL-Enzymaktivität.
[19] Frühe Gedeihstörungen waren definiert, als Säuglinge, welche innerhalb der ersten 6 Lebensmonaten die folgenden Kriterien erfüllen: Abnehmendes Gewicht über mindestens 2 der 11 Perzentile laut WHO-WFA-Tabelle (*Weight-for-age*, altersabhängige Gewicht) (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) *ODER* Körpergewicht in kg lag unter dem 10. Perzentil laut WHO-WFA-Tabelle und der Patient zeigte keine Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Phase *ODER* Verringerung des Geburtsgewichtes um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling.

Population	Beschreibung	Anzahl der Patienten
PPS	**Per-Protocol-Set** alle Patienten, die mindestens vier komplette Infusionen erhalten haben.	n=7

Ein aktiver Komparator lag nicht vor, da es nach derzeitigem Stand keine Therapien für die Behandlung des LAL-Mangels gibt und sich vorhandene Behandlungsmöglichkeiten auf eine Symptomkontrolle beschränken. Ein Placebo-Behandlungsarm wurde aus ethischen Gründen durch den rapid-progressiven und fatalen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter ohne Aussicht auf spontane Verbesserung oder alternative Therapien nicht durchgeführt.

Alle Studienteilnehmer erhielten eine Startdosierung von 0,35 mg/kg, die bis auf 1 mg/kg gesteigert wurde, wenn eine akzeptable Sicherheit und Verträglichkeit der Infusionen gegeben war. Ein Patient, der unter ATU (*Temporary Authorization for Use*) behandelt wurde, erhielt eine Anfangsdosis von 0,2 mg/kg, die bis auf 1 mg/kg innerhalb von vier Wochen gesteigert wurde. Er wurde bei dieser Dosierung in die LAL-CL03-Studie überführt. Die Patienten kamen für eine weitere Dosiserhöhung auf 3 mg/kg in Frage, sofern sie kein optimales Ansprechen auf die Behandlung zeigten (die Definition für kein optimales Ansprechen wird in Anhang 4-E näher erläutert). Durch eine Änderung im Studienprotokoll (Amendement 10; 24 Juli 2014) war eine Dosissteigerung bis 5 mg/kg wöchentlich für Patienten, die ein anhaltendes suboptimales Ansprechen (in Anhang 4-E näher definiert) auf die Sebelipase alfa-Infusionen zeigten bzw. für die eine verringerte Wirksamkeit durch neutralisierende Antikörper vermutet wurde, zulässig. Auf diese Option wurde in einem Fall zurückgegriffen. Patient 01-002 zeigte über einen längeren Zeitraum eine Stagnation im Endpunkt „altersabhängiges Gewicht“, so dass der Patient ab dem Alter von 23,3 Monaten die erhöhte Dosierung erhielt. Da diese Dosiserhöhung auf 5 mg/kg, die nicht der Dosis gemäß Zulassung entspricht, erst im Alter von 23,3 Monaten angepasst wurde, hat sie keinen Einfluss auf die hier dargestellten Endpunkte.

Wie bereits erwähnt, wurden Säuglinge mit LAL-Mangel eingeschlossen, welche frühe Gedeihstörungen im Sinne einer zu geringen Gewichtsentwicklung[20] innerhalb der ersten sechs Lebensmonate aufwiesen. Die frühe Gedeihstörung[20] diente als Hinweis für eine rapid-progressive Verlaufsform der Erkrankung und deutete auf eine hohe Wahrscheinlichkeit hin, vor dem 12. Lebensmonat zu versterben. Durch ein Amendement (Amendement 8; 5. Februar 2015) wurde dieses Einschlusskriterium angepasst. Wenn ein Patient einen rapid-progressiven Krankheitsverlauf ohne eine frühe Gedeihstörung im Sinne der

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

Gewichtsenwicklung[20] in den ersten sechs Lebensmonaten aufwies, konnte er in die Studie aufgenommen werden, wenn der Prüfarzt erhebliche Bedenken bezüglich des klinischen Gesundheitszustandes des Patienten durch ein sehr schnelles Fortschreiten der Erkrankung hatte, welches dringende medizinische Behandlung erforderte. Durch diese Änderung wurde ein Patient, der das Kriterium der frühen Gedeihstörung noch nicht erfüllte, in die Studie eingeschlossen. Aufgrund der Schwere der Erkrankung dieses Patienten war es sehr wahrscheinlich, dass er ohne eine Behandlung mit Sebelipase alfa vor dem 12. Lebensmonat versterben würde.

Studiendesign und Patientencharakteristika der LAL-1-NH01-Studie

LAL-Mangel ist eine sehr seltene Erkrankung und es gibt daher wenige Daten zur Symptomatik der Erkrankung und zu dem natürlichen Krankheitsverlauf. Die Abgrenzung der zwei Ausprägungsformen des LAL-Mangels im Säuglingsalter und des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter wird in der Literatur oftmals aus mangelnder Erfahrung und/oder fehlender Referenzdaten nicht klar eingehalten, zumal es sich um ein und dieselbe Erkrankung handelt. Daher ist insbesondere der Krankheitsverlauf der Patienten im Säuglingsalter in der Literatur nur unzureichend beschrieben. Aus diesem Grund wurde die retrospektive Studie LAL-1-NH01 durchgeführt. Ziel dieser Studie war, das Krankheitsbild und den Krankheitsverlauf der sehr seltenen Form im Säuglingsalter zu untersuchen und darzustellen. Diese Studie sollte dabei als Referenz für die Wirksamkeitsstudie LAL-CL03 von Sebelipase alfa in Säuglingen mit LAL-Mangel dienen. Die Bedingungen, um eine externe bzw. historische Kontrolle heranziehen zu können, waren mit dem vorliegenden fatalen Krankheitsverlauf und den fehlenden Behandlungsmöglichkeiten erfüllt (gemäß ICH E10: *Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials*) [1].

Die LAL-1-NH01-Studie ist eine multinationale und multizentrische Studie an der 18 Zentren aus sechs Ländern (USA, Vereinigte Königreich, Kanada, Ägypten, Frankreich, Italien) teilnahmen. Es wurden ausschließlich Zentren angeschrieben, in denen der Prüfarzt bereits Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter vorweisen konnte. Alle eingeschlossenen Patienten wurden nach dem 01. Januar 1985 diagnostiziert. Einschlusskriterien waren eine bestätigte und dokumentierte Diagnose mittels DNA-Sequenzierung (2 Mutationen) oder LAL-Enzymaktivität. Alle Daten, u.a. Geburtsdatum, Geschlecht, Sterbedatum oder Sterbealter, Geburtsgewicht und mindestens eine weitere Messung, die mindestens vier Wochen später erfolgte, und Daten zu Behandlungen, wurden retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben.

Vierzig Patienten wurden identifiziert und nach Beurteilung der Eignung nach Ein- und Ausschlusskriterien (siehe auch Anhang 4-E) wurden 36 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein weiterer Patient wurde im Laufe der Datenerhebung ausgeschlossen, da er in die klinische Studie LAL-CL03 überführt wurde. Somit verblieben 35 Patienten. Aus dieser Population wurde eine Patientengruppe definiert, die als Kontrollgruppe für die LAL-CL03-Studie herangezogen wurde, um als historische Referenz der natürlichen

Überlebenszeit von Säuglingen mit einem LAL-Mangel zu dienen. Diese Gruppe setzte sich aus unbehandelten[21] Patienten zusammen, die eine bestätigte Gedeihstörung im Sinne einer zu geringen Gewichtsentwicklung vor dem sechsten Lebensmonat aufwiesen[22] und umfasste 21 Patienten.

Da in der LAL-CL03-Studie durch Amendement 8 ein Patient in die Studie aufgenommen wurde, der das Kriterium der frühen Gedeihstörung[22] nicht erfüllte, wurde dementsprechend auch eine zweite Patientengruppe der LAL-1-NH01-Studie betrachtet. Diese zweite Patientengruppe umfasste Patienten, die unbehandelt[21] waren und nicht das zusätzliche Kriterium früher Gedeihstörungen[22] erfüllen mussten (Tabelle 4-69). Diese Population bestand aus 25 Patienten. Die Patienten, die das Einschlusskriterium einer frühen Gedeihstörung[22] nicht erfüllten, zeigten trotz dessen klinische Hinweise auf eine progressive Krankheitsentwicklung. Beide Populationen wurden als historische Kontrolle für den primären Endpunkt „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ der LAL-CL03-Studie herangezogen. Für andere Endpunkte wurden die Daten der LAL-1-NH01-Studie lediglich beschreibend dargestellt, da eine direkte Vergleichbarkeit der Erhebungszeitpunkte und Messmethoden nicht gegeben war.

Tabelle 4-69: Übersicht über die definierten Population in LAL-1-NH01

Population	Beschreibung	Anzahl der Patienten
1)	Patienten, die unbehandelt [a] waren und frühen Gedeihstörungen [b] aufwiesen	n=21
2)	Patienten, die unbehandelt [a] waren, aber das Kriterium der frühen Gedeihstörungen [b] nicht aufweisen mussten (= Population 1 plus unbehandelte [a] Patienten ohne frühe Gedeihstörungen [b]) (Sensitivitätsanalyse)	n=25

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

Vergleich der Patientenpopulationen der LAL-CL03- und LAL-1-NH01-Studie

Alle drei Patientengruppen waren in Bezug auf das Alter beim Auftreten erster Symptome, das Alter bei der Diagnose, in der Geschlechterverteilung und Ethnizität vergleichbar (siehe Tabelle 4-67).

---

[21] Gemäß der Ausschlusskriterien wurden Patienten, die myeloablative Vorbereitungen oder andere systemische Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation erhalten haben, ausgeschlossen.
[22] Frühe Gedeihstörungen waren definiert, als Säuglinge, welche innerhalb der ersten 6 Lebensmonate die folgenden Kriterien erfüllen: Abnehmendes Gewicht über mindestens 2 der 11 Perzentile laut WHO-WFA-Tabelle (*Weight-for-age*, altersabhängige Gewicht) (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) *ODER* Körpergewicht in kg lag unter dem 10. Perzentil laut WHO-WFA-Tabelle und der Patient zeigte keine Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Phase *ODER* Verringerung des Geburtsgewichtes um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling.

Da es sich beim LAL-Mangel um eine sehr seltene Erkrankung handelt, wurden mögliche Studienteilnehmer multizentrisch und aus zahlreichen verschiedenen Ländern rekrutiert, um möglichst viele Patienten für die Studien zu identifizieren. Aus diesem Grund gibt es Unterschiede in beiden Studien hinsichtlich der Rasse. In LAL-CL03 gab es vier Kaukasier (44 %) und einen asiatischen Patienten (11 %), wohingegen es in der LAL-1-NH01-Studie neun Kaukasier (36 %) und acht asiatische Patienten (32 %) bzw. sechs Kaukasier (29 %) und acht asiatische Patienten (32 %) gab (ohne bzw. mit Einschlusskriterien der frühen Gedeihstörung). Frühe Gedeihstörungen wurden in der Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 insbesondere bei asiatischen Patienten beobachtet.

In Tabelle 4-67 werden das altersabhängige Gewicht zu Baseline (LAL-CL03-Studie) dem ersten gemessenen WFA-Wert der Patienten der LAL-1-NH01-Studie gegenübergestellt sowie die ALT-Werte zu Baseline (LAL-CL03-Studie) den ALT-Werten vor der Diagnose (LAL-1-NH01-Studie). Eine direkte Vergleichbarkeit ist an dieser Stelle nicht gewährleistet, da die Messungen in der LAL-1-NH01-Studie nicht standardisiert erhoben wurden und die Messzeitpunkte abweichen. Für beide Endpunkte kann jedoch die Gewichtsentwicklung bzw. die Entwicklung der ALT-Werte als Referenz für einen natürlichen Krankheitsverlauf beschreibend herangezogen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

LAL-Mangel ist eine Erkrankung, die auf einen genetischen Defekt zurückzuführen ist, der als solcher insbesondere bei Säuglingen ohne jegliche LAL-Aktivität weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist. Es ist daher davon auszugehen, dass alle Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter eine ähnliche Schwere der Erkrankung und den rapid-progressiven und fatalen Krankheitsverlauf unabhängig von der Herkunft und anderen demographischen Merkmalen aufweisen. Somit entsprechen die in beiden Studienpopulationen eingeschlossenen Patienten auch der in Deutschland zur erwartenden Patientenpopulation für Sebelipase alfa.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LAL-CL03	nicht zutreffend [a]	nicht zutreffend [a]	nein [a]	nein [a]	ja	nein [a]	k.A.[c]
LAL-1-NH01	nicht zutreffend [b]	nicht zutreffend [b]	nicht zutreffend [b]	nicht zutreffend [b]	ja	nein [b]	k.A. [c]

k.A.: keine Angabe
[a] Nicht zutreffend, da eine einarmige, offene Studie vorliegt.
[b] Nicht zutreffend, da eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie vorliegt.
[c] Das Verzerrungspotential kann nicht beurteilt werden, da keine kontrollierte Studie vorliegt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

Bei der LAL-CL03- bzw. der LAL-1-NH01-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie bzw. um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Generell muss von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden, sofern keine randomisierte, klinische Studie vorliegt.

Die Vergleichsgruppe für die Bewertung des Zusatznutzens war eine historische Kontrolle (LAL-1-NH01), so dass für die Herleitung des Zusatznutzens generell davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotential vorliegt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunktkategorie	Endpunkt	LAL-CL03	LAL-1-NH01
Mortalität	Überleben bis zum 12. Lebensmonat	X	X
Morbidität	altersabhängiges Gewicht (WFA)	X	X
	ALT	X	X
	Lebervolumen	X	X
	Milzvolumen	X	X
	Denver II-Entwicklungstest	X	-
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen	X	-
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	X	-

4.3.2.3.3.1 Überleben bis zum 12. Lebensmonat – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Überleben bis zum 12. Lebensmonat – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LAL-CL03	Überleben bis zum 12. Lebensmonat stellt den primären Endpunkt der Studie dar. Hierfür wurde der Anteil der Patienten, die bis zum 12. Lebensmonat noch leben, angegeben. Ergänzend wurde eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt.
LAL-1-NH01	Überlebensdaten der eingeschlossen Patienten wurden für diesen Endpunkt herangezogen. Der Zeitpunkt des Todes wurde aus den medizinischen Unterlagen der Patienten anhand des Sterbedatums oder des Alters zum Zeitpunkt des Todes ermittelt. Es wurde der Anteil der Patienten, die bis zum 12. Lebensmonat noch leben, angegeben. Im Rahmen der LAL-CL03-Studie wurde die LAL-1-NH01-Studie als historische Kontrolle herangezogen, da nur ein Studienarm vorlag und ein paralleler Kontrollarm ethisch nicht möglich war. Um die Vergleichbarkeit beider Studienpopulationen zu gewährleisten, werden lediglich die Ergebnisse der Population der LAL-1-NH01-Studie herangezogen, die auch die Ein- und Ausschlusskriterien der Population der LAL-CL03-Studie erfüllten. Dabei handelte es sich um zwei Subpopulationen der LAL-1-NH01-Studie: 1. alle unbehandelten Patienten mit einer frühen Gedeihstörung [a] in den ersten 6 Lebensmonaten (n=21) und 2. alle unbehandelten Patienten (mit oder ohne frühe Gedeihstörung [a]) (n=25). „Unbehandelt“ wird dabei definiert als Patienten, die keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation erhalten haben.

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

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Bei dem Endpunkt „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ handelt es sich jedoch um einen objektiv erhobenen und eindeutigen Endpunkt, bei dem die Erhebung oder Auswertung nicht direkt von Patienten oder behandelnden Ärzten beeinflusst werden können. Somit wird bei diesem Endpunkt trotz des Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Bei der LAL-1-NH01-Studie handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie, weshalb das Verzerrungspotential nicht zielführend bewertet werden kann. Auch eine Umsetzung des ITT-Prinzips oder eine Verblindung sind nicht angezeigt. Der Zeitpunkt des Todes wurde aus den Patientenakten anhand des Sterbedatums oder des Alters zum Zeitpunkt des Todes ermittelt. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen objektiv erhobenen und eindeutigen Endpunkt auf den das retrospektive Studiendesign letztlich keinen Einfluss haben sollte. Jedoch kann die unterschiedliche Dokumentation des Endpunktes in der Patientenakte (Sterbedatum oder Alter zum Zeitpunkt des Todes) zu einer Verzerrung dieses Endpunkts führen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit der Zulassungsstudie LAL-CL03 liegt eine einarmige, offene Studie und mit LAL-1-NH01 eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie vor. Ein Placebo-kontrollierter Studienarm ist mit Säuglingen mit LAL-Mangel aus ethischen Gründen durch den rapid-progressiven und fatalen Krankheitsverlauf und durch fehlende alternative Therapiemöglichkeiten nicht durchführbar, so dass beide Studien, LAL-CL03 und LAL-1-NH01, die bestmögliche Evidenz darstellen. Aus diesem Grund und aufgrund der Objektivität und der Eindeutigkeit des Endpunktes „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ werden die Ergebnisse beider Studien im Rahmen dieses Dossiers statistisch miteinander verglichen und bewertet.

LAL-Mangel ist eine multisystemische Erkrankung, die sich in den ersten Lebensmonaten mit schwerwiegenden Komplikationen manifestiert und letztendlich zu Multiorganversagen und

zum frühen Tod der betroffenen Säuglinge führt. Deshalb ist der primäre und patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkt das Überleben bis zum 12. Lebensmonat.

Die Ergebnisse des Anteils der Patienten, die bis zum 12. Lebensmonat überleben, sind in Tabelle 4-73 dargelegt. Hinsichtlich einer Überlebenszeitanalyse wurden Kaplan-Meier-Kurven einschließlich der Angabe zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf in Abbildung 4-6 dargestellt. Zum Vergleich der Überlebensraten wurden die Ergebnisse der retrospektiven Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 herangezogen. Zusätzlich werden in Tabelle 4-74 die Kaplan-Meier-Schätzer und der Behandlungseffekt (Hazard Ratio) der LAL-CL03-Studie im Vergleich zu LAL-1-NH01-Studie wiedergegeben.

Tabelle 4-73: Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die bis zum 12. Lebensmonat überleben aus den Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01.

Studie	**LAL-CL03**		**LAL-1-NH01**		**Vergleich der Studien**		
Population	**N**	**Anteil Überlebender n (%) [exaktes 95 % KI]**	**N**	**Anteil Überlebender n (%) [exaktes 95 % KI]**	**OR [95 % KI] p-Wert [e]**	**RR [95 % KI] p-Wert [f]**	**ARR (%) [95 % KI] p-Wert [g]**
PES	9 [a]	6 (67) [29,93; 92,51]	21 [c]	0 (0) [0; 16,11]	56,14 [h] [8,235; 382,670] p < 0,0001	28,60 [i] [1,778; 459,930] p = 0,0180	67 [36; 97] p = 0,0001
	9 [a]	6 (67) [29,93; 92,51]	25 [d]	1 (4,0) [0,10; 20,35]	47,99 [4,210; 546,956] p = 0,0018	16,67 [2,312; 120,128] p = 0,0052	63 [31; 94] p = 0,0004
PPS	7 [b]	6 (86) [42,13; 99,64]	21 [c]	0 (0) [0; 16,11]	135,52 [h] [17,495; 1049,684] p < 0,0001	35,75 [i] [2,262; 565,028] p = 0,0111	86 [60; 100] p < 0,0001
	7 [b]	6 (86) [42,13; 99,64]	25 [d]	1 (4,0) [0,10; 20,35]	144,00 [7,824; 2650,253] p = 0,0008	21,43 [3,067; 149,718] p = 0,0020	82 [55; 100] p < 0,0001

N: Anzahl der Patienten der PES- bzw. PPS-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PES: Primary Efficacy Set; PPS: Per Protocol Set; KI: Konfidenzintervall (exakte Konfidenzintervall wurde mittels Clopper-Pearson Methode berechnet); RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio, ARR: Absolute Risikoreduktion.

[a] PES entspricht der ITT (alle eingeschlossenen Patienten).
[b] Patienten, die mindestens 4 vollständige Infusionen erhalten haben.
[c] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation), die frühe Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwiesen
[d] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.
[e] Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem logistischen Modell bestimmt (für n > 0).
[f] Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus einem log-binomialen Modell bestimmt (für n > 0).
[g] Der p-Wert wurde mittels exaktem t-Test nach Fisher bestimmt (für n > 0).
[h] Berechnung der Odds Ratio mittels Peto-Methode. Der p-Wert wurde mittels Gauß-Test bestimmt.

[i] Einsetzen von 0,5 statt 0,0 zur Berechnung der Risk Ratio. Der p-Wert wurde mittels Gauß-Test bestimmt.

Anmerkung: PES und PPS beziehen sich auf die ausgewerteten Patientenpopulationen der LAL-CL03-Studie. Eine Erklärung zu der Darstellung der Populationen der LAL-1-NH01-Studie ist in Tabelle 4-72 beschrieben.

Der Anteil der Patienten, die bis zum 12. Lebensmonat überlebten, lag in der Sebelipase alfa-Studie (LAL-CL03) bei 67 %. Sechs der neun eingeschlossenen Patienten lebten noch nach dem 12. Lebensmonat. Da aus ethischen Gründen kein Kontroll-Studienarm vorlag, wurden diese Daten mit den Ergebnissen der retrospektiven Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 verglichen, welche den natürlichen Krankheitsverlauf von Säuglingen mit LAL-Mangel darstellt.

PES versus unbehandelte Patienten mit frühen Gedeihstörungen

In der LAL-CL03-Studie wurden ursprünglich nur die Patienten mit LAL-Mangel eingeschlossen, welche frühe Gedeihstörungen in den ersten sechs Lebensmonaten aufzeigten[23] und welche noch unbehandelt waren.[24] Dementsprechend wurden diese Kriterien auch auf die Patienten der Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 angewandt. Von den 35 Patienten, die in LAL-1-NH01 eingeschlossen wurden, verblieben 21 Patienten, die die beiden oben genannten Einschlusskriterien erfüllten. Keiner dieser Patienten überlebte bis zum 12. Lebensmonat; bereits im 8. Lebensmonat waren alle 21 Säuglinge verstorben. Das mediane Sterbealter lag bei drei Monaten (Spanne: 1,44 bis 7,09 Monate).

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Beobachtungsstudie führt die Behandlung mit Sebelipase alfa somit zu einer dramatischen, klinisch relevanten Verbesserung der Überlebensrate von Säuglingen mit LAL-Mangel (Peto-OR: 56,14; 95 % KI [8,235; 382,670]; $p < 0,0001$ und RR: 28,60; 95 % KI [1,1778; 459,930]; $p = 0,0180$). Dieser Effekt wird zusätzlich in Abbildung 4-6 als Überlebenszeitanalyse dargestellt.

PES versus unbehandelte Patienten (mit und ohne frühe Gedeihstörungen)

Wie bereits in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben ist, wurde in die LAL-CL03-Studie ein Patient eingeschlossen, der das Kriterium der frühen Gedeihstörung[23] nicht erfüllte. Da dieser Patient jedoch einen rapid-progressiven Krankheitsverlauf zeigte, der eine dringende Behandlung erforderlich machte, wurde er unter Amendement 8 in die Studie aufgenommen. Aus diesem Grund wurde zum Vergleich eine Patientengruppe in der retrospektiven Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 herangezogen, die lediglich das Kriterium „unbehandelt“ erfüllen mussten.[24] Diese Gruppe umfasste 25 Patienten, die frühe Gedeihstörungen im Sinne der Gewichtsentwicklung[23] nicht aufweisen mussten.

---

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

[24] „Unbehandelt“ war definiert als Patienten, die keine (oder keine vorbereitenden) Maßnahmen zu einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation und auch keine Lebertransplantation erhalten haben.

Von diesen 25 Patienten überlebte ein Patient (4 %) bis zum 12. Lebensmonat (medianes Sterbealter: 3,02 Monate, Spanne: 1,44 bis 19,34 Monate). Hieraus ergibt sich auch für diese Patienten eine dramatische, klinisch relevante Verbesserung der Überlebensrate der Säuglinge mit LAL-Mangel unter der Sebelipase alfa-Behandlung (LAL-CL03) im Vergleich zu unbehandelten Patienten (LAL-1-NH01) (OR: 47,99; 95 % KI [4,210; 546,956]; p = 0,0018 und RR: 16,67; 95 % KI [2,312; 120,128]; p = 0,0052) (Tabelle 4-73). Dieser Effekt wird zusätzlich in Abbildung 4-6 als Überlebenszeitanalyse dargestellt.

Sensitivitätsanalyse PPS

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde der Endpunkt „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ zusätzlich für das Per-Protocol-Set (PPS) betrachtet, welches nur die Patienten der Studie LAL-CL03 einschließt, die mindestens vier Infusionen mit Sebelipase alfa erhalten haben. Dies traf auf sieben der neun Patienten zu. Sechs dieser sieben Patienten (86 %) überlebten bis zum 12. Lebensmonat (siehe Tabelle 4-73). Ein Patient verstarb nach vier Infusionen mit Sebelipase alfa.

Im historischen Vergleich mit den Patienten der Studie LAL-1-NH01 zeigt diese Sensitivitätsanalyse ebenfalls einen dramatischen und damit klinisch relevanten Effekt für Säuglinge mit LAL-Mangel mit einem OR von 135,52 (95 % KI [17,495; 1049,684]; p < 0,0001; RR: 35,75; 95 % KI [2,262; 565,028]; p = 0,0111) für die unbehandelten Patienten mit frühen Gedeihstörungen bzw. einem OR von 144,00 (95 % KI [7,824; 2650,253]; p = 0,0008; RR: 21,43; 95 % KI [3,067; 149,718]; p = 0,0020) für die unbehandelten Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörungen (Tabelle 4-73).

Ergänzend wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Neben den in Abbildung 4-6 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven wurde eine Kaplan-Meier-Analyse über den Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt (Tabelle 4-74).

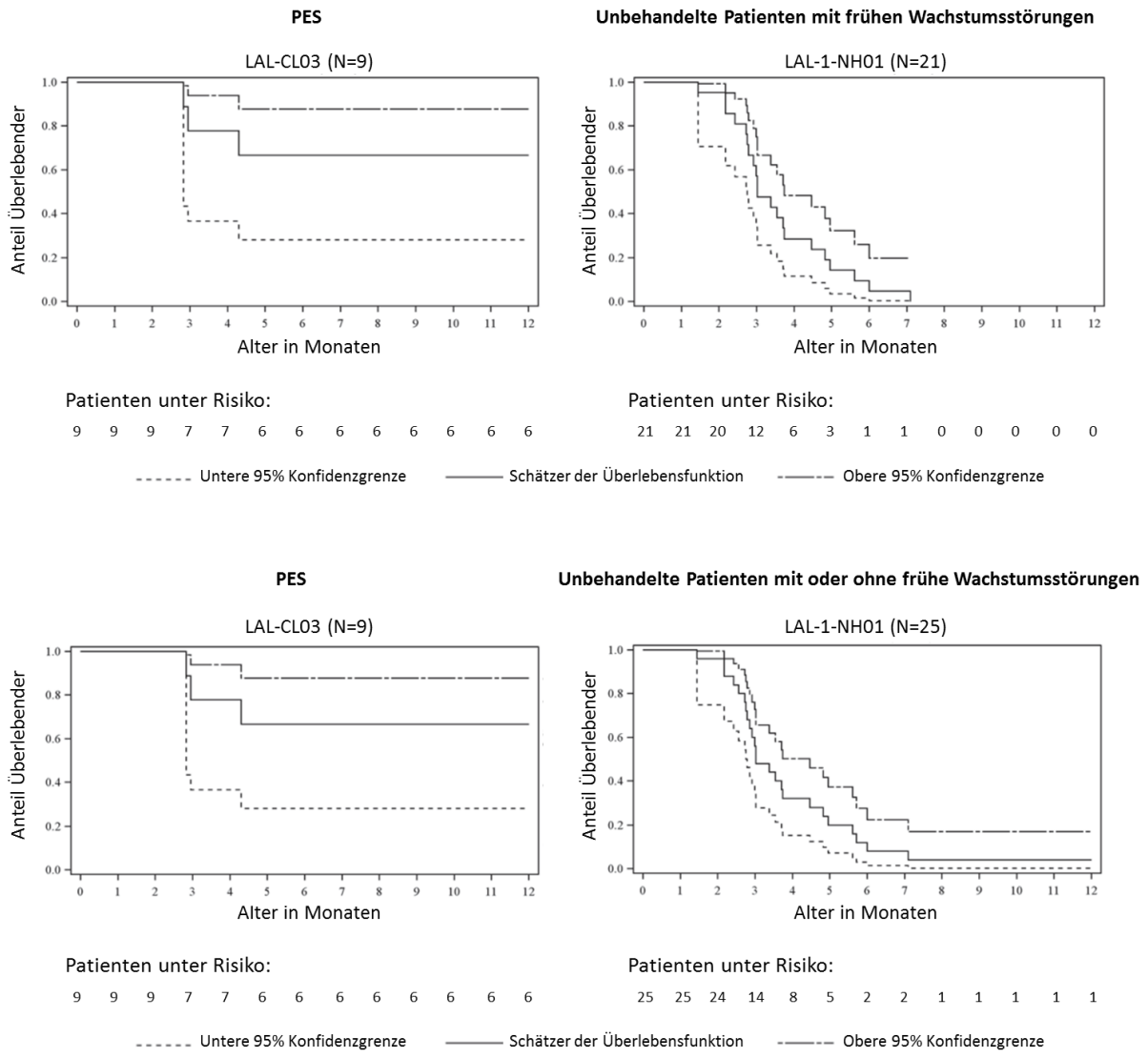


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von der Geburt bis zum Tod in der LAL-CL03 und LAL-1-NH01

Tabelle 4-74: Kaplan-Meier-Schätzer und Behandlungseffekt der Überlebenszeitanalysen der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01

Studie	**LAL-CL03**	**LAL-1-NH01**	**LAL-1-NH01**
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten			
Monat 1			
Patienten unter Risiko	9	21 [a]	25 [b]
Zensierte Patienten	0	0	0
Patienten mit Ereignis	0	0	0
Kaplan-Meier-Schätzer	1	1	1
[95 % KI]	[1,000; 1,000]	[1,000; 1,000]	[1,000; 1,000]
Monat 2			
Patienten unter Risiko	9	20	24
Zensierte Patienten	0	0	0
Patienten mit Ereignis	0	1	1
Kaplan-Meier-Schätzer	1	0,952	0,960
[95 % KI]	[1,000; 1,000]	[0,861; 1,000]	[0,883; 1,000]
Monat 3			
Patienten unter Risiko	7	12	14
Zensierte Patienten	0	0	0
Patienten mit Ereignis	2	9	11
Kaplan-Meier-Schätzer	0,778	0,571	0,560
[95 % KI]	[0,506; 1,000]	[0,360; 0,783]	[0,365; 0,755]
Monat 4			
Patienten unter Risiko	7	6	8
Zensierte Patienten	0	0	0
Patienten mit Ereignis	2	15	17
Kaplan-Meier-Schätzer	0,778	0,286	0,320
[95 % KI]	[0,506; 1,000]	[0,092; 0,479]	[0,137; 0,503]
Monat 5			
Patienten unter Risiko	6	3	5
Zensierte Patienten	0	0	0
Patienten mit Ereignis	3	18	20
Kaplan-Meier-Schätzer	0,667	0,143	0,200
[95 % KI]	[0,359; 0,975]	[0,000; 0,293]	[0,043; 0,357]

Studie	LAL-CL03	LAL-1-NH01	LAL-1-NH01
Monat 6			
Patienten unter Risiko	6	1	2
Zensierte Patienten	0	0	0
Patienten mit Ereignis	3	20	23
Kaplan-Meier-Schätzer	0,667	0,048	0,080
[95 % KI]	[0,359; 0,975]	[0,000; 0,139]	[0,000; 0,186]
Monat 7			
Patienten unter Risiko	6	1	2
Zensierte Patienten	0	0	0
Patienten mit Ereignis	3	20	23
Kaplan-Meier-Schätzer	0,667	0,048	0,0800
[95 % KI]	[0,359; 0,975]	[0,000; 0,139]	[0,000; 0,186]
Monat 8			
Patienten unter Risiko	6	0	1
Zensierte Patienten	0	0	0
Patienten mit Ereignis	3	21	24
Kaplan-Meier-Schätzer	0,667	0,000	0,040
[95 % KI]	[0,359; 0,975]	[0,000; 0,000]	[0,000; 0,117]
Monat 12			
Patienten unter Risiko	6	0	1
Zensierte Patienten	0	0	0
Patienten mit Ereignis	3	21	24
Kaplan-Meier-Schätzer	0,667	0,000	0,040
[95 % KI]	[0,359; 0,975]	[0,000; 0,000]	[0,000; 0,117]
Behandlungseffekt (Sebelipase alfa in LAL-CL03 gegenüber unbehandelten Patienten der Studie LAL-1-NH01)			
HR		0,147	0,172
[95 % KI]		[0,042; 0,517]	[0,050; 0,586]
p (Logrank-Test)		0,0008	0,0017

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Es sind die absoluten Patientenzahlen angegeben.

[a] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten aufwiesen.
[b] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.

Behandlungseffekt

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab eine geschätzte Überlebensrate für Säuglinge unter Sebelipase alfa-Behandlung bei einem Alter von 12 Monaten von 67 % (Tabelle 4-74). In der Ereigniszeitanalyse führte der Einsatz von Sebelipase alfa zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Hazard Ratios (HR) von 85 % (n = 21; HR: 0,147; 95 % KI [0,042; 0,517]; p = 0,0008) im Vergleich zu unbehandelten Patienten der LAL-1-NH01-Studie mit frühen Gedeihstörungen bzw. 83 % (n = 25; HR: 0,172; 95 % KI [0,050; 0,586]; p = 0,0017) im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörungen.

Patienten, die vor dem 12. Lebensmonat verstarben

Drei der neun Patienten der LAL-CL03-Studie verstarben vor dem 12. Lebensmonat (Tabelle 4-74). Das mediane Sterbealter dieser drei Säuglinge lag bei drei Monaten (Spanne: 2,8 bis 4,3 Monate). Die Säuglinge verstarben nach nur einer bis vier Infusionen mit Sebelipase alfa. In allen drei Fällen wurde die Todesursache nicht der Behandlung mit Sebelipase alfa sondern einem bereits weit fortgeschrittenen Krankheitsverlauf zu Studienbeginn zugesprochen.

Patient 11-001 verstarb nach vier Infusionen. Dieser Patient zeigte zu Beginn leichte klinische Verbesserungen wie eine Reduktion von ALT in Woche 1 und eine Reduktion der Triglyzerid-Werte in Woche 3. Der Gesundheitszustand verschlechterte sich jedoch anschließend dramatisch und der Patient verstarb an Leberversagen.

Die anderen beiden Patienten starben bereits nach einer Infusion mit Sebelipase alfa, so dass für beide Patienten keine Post-Baseline-Daten vorliegen. Beide Patienten zeigten eine rasche Verschlechterung des klinischen Zustandes und verstarben schließlich an einer massiven intraperitonealen Blutung (Patient 06-003) bzw. einem Herzstillstand (Patient 11-001), der höchstwahrscheinlich durch eine schwere Hirnblutung ausgelöst wurde.

Zwei der drei Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Todes eine wöchentliche Sebelipase alfa-Dosis von 0,35 mg/kg (Patient 01-001 und 06-003) und ein Patient (Patient 11-001) eine Dosis von 1 mg/kg.

Überleben über den 12. Lebensmonat hinaus

Sechs der neun Patienten der LAL-CL03-Studie waren zum Zeitpunkt des Bewertungsstichtages noch am Leben. Das Alter der Säuglinge variierte zu diesem Zeitpunkt mit 12,0, 15,7, 15,8, 20,4, 25,1, und 42,2 Monaten stark, so dass noch keine abschließende Beurteilung des Überlebens der Säuglinge unter der Behandlung mit Sebelipase alfa über den 12. Lebensmonat hinaus möglich ist. Da jedoch zwei dieser Patienten zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers bereits (bzw. fast) das dritte Lebensjahr erreicht haben und ein Patient sich im vierten Lebensjahr befindet, ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Sebelipase alfa zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führt, die weit über den 12. Lebensmonat hinausgeht.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der LAL-CL03-Studie zeigen eindrucksvoll, dass Sebelipase alfa eine dramatische und klinisch relevante Erhöhung der Überlebensrate der Säuglinge mit LAL-Mangel bis zum zwölften Lebensmonat bewirkt. Für diese Patienten gibt es keine alternativen Therapiemöglichkeiten und die Säuglinge sterben in der Regel bereits in den ersten Lebensmonaten, wie sowohl die Literatur als auch die Ergebnisse der Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 einheitlich zeigen.

Die Ergebnisse des Endpunktes „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen könnten.

4.3.2.3.3.2 Altersabhängiges Gewicht (WFA) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Altersabhängiges Gewicht (WFA) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LAL-CL03	Die Gewichtsmessung zur Bestimmung des WFA wurde mittels entsprechend kalibrierter Geräte durchgeführt. Der Patient war bei den Messungen entweder unbekleidet oder trug eine saubere, trockene Windel. Es gab zu jeder Messung eine Doppelmessung, die auf die nächsten 0,01 kg gerundet wurde. Eine dritte Messung wurde durchgeführt, falls die Doppelmessungen um mehr als 0,1 kg voneinander abwichen. Der Mittelwert der beiden Messungen, die am besten übereinstimmten, wurde notiert. Zur Vergleichbarkeit der Werte wurde eine Z-Transformation der Messwerte durchgeführt und die entsprechenden Perzentile gemäß normativer Daten der WHO bestimmt [16]. Das Gewicht wurde während der Screening-Phase und wöchentlich bis Woche 16 gemessen. Nach Woche 16 wurden alle vier Wochen Messungen durchgeführt. Der Anteil an frühgeborenen Säuglingen wurde nicht erhoben, somit wurde auch nicht hinsichtlich des Gestationsalters adjustiert.
LAL-1-NH01	In der LAL-1-NH01-Studie wurden Angaben zum Gewicht retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Sofern vorhanden, wurde entweder das Geburtsgewicht oder das erste notierte Gewicht erhoben sowie mindestens eine weitere Gewichtsmessung, die mindestens 4 Wochen später durchgeführt wurde. Es werden im Studienbericht keine Angaben zu der Durchführung der Gewichtsmessungen gemacht. Analog zur LAL-CL03-Studie wurde zur Vergleichbarkeit der Messwerte eine Z-Transformation durchgeführt und die entsprechenden Perzentile gemäß normativer Daten der WHO bestimmt [16]. Im Rahmen der LAL-CL03-Studie wurde die LAL-1-NH01-Studie als historische Kontrolle herangezogen, da nur ein Studienarm vorlag und eine parallele Kontrollgruppe ethisch nicht möglich war. Um die Vergleichbarkeit beider Studienpopulationen zu gewährleisten, wurden lediglich die Ergebnisse der Population der LAL-1-NH01-Studie herangezogen, die auch die Ein- und Ausschlusskriterien der Population der LAL-CL03-Studie erfüllten. Bei einem Säugling handelte es sich um eine Frühgeburt und es wurde hinsichtlich des Gestationsalters adjustiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Für den erhobenen Endpunkt WFA ist somit auch von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Es handelt sich bei WFA um einen objektiv bestimmten Parameter, der unter standardisierten Bedingungen gemessen und mittels standardisierter Methoden (WHO-Kriterien) analysiert wurde.

Das Verzerrungspotential der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 kann nicht abschließend eingeschätzt werden. Die Anwendung des ITT-Prinzips und eine Verblindung sind nicht angezeigt. Es ist aber aufgrund des Studiendesigns und durch das Fehlen einer standardisierten Messmethode von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse des Endpunktes altersabhängiges Gewicht oder WFA werden für die Studie LAL-CL03 als Messungen zu Baseline und an ausgewählten Studienzeitpunkten sowie als Änderung von Baseline in Tabelle 4-76 (SDS) und Tabelle 4-77 (Perzentile) dargestellt. Woche 60 stellt dabei den letzten Zeitpunkt dar, an dem Messwerte von mindestens vier Patienten vorlagen.

Die Ergebnisse zum natürlichen Krankheitsverlauf bei unbehandelten Säuglingen der Studie LAL-1-NH01 (mit (n=21) sowie mit oder ohne frühe Gedeihstörungen (n=25) im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung[25]) wird anschließend beschreibend diskutiert.

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

Tabelle 4-76: Altersabhängiges Gewicht (WFA, *weight-for-age*) und Änderung von Baseline in der LAL-CL03-Studie: Standard Deviation Score (SDS)

Zeitpunkt	**PES**	**Altersabhängiges Gewicht SDS**		**Änderung von Baseline SDS**	
	n	**MW (SD)**	**Median (Spannweite)**	**MW (SD)**	**Median (Spannweite) p-Wert [b]**
Baseline [a]	8	-1,94 (1,55)	-1,88 (-4,79; 0,74)	-	-
Woche 2	7	-2,17 (1,60)	-1,74 (-5,20; -0,11)	-0,23 (0,47)	-0,21 (-0,85; 0,54) 0,2188
Woche 4 (Monat 1)	6	-1,94 (1,40)	-1,88 (-3,94; 0,26)	0,13 (0,80)	0,29 (-1,09; 0,92) 0,6875
Woche 12 (Monat 3)	6	-1,63 (1,27)	-1,87 (-2,99; 0,09)	0,44 (1,75)	0,07 (-1,19; 3,16) 0,6875
Woche 24 (Monat 6)	5	-1,54 (1,48)	-2,31 (-3,10; 0,36)	0,55 (1,84)	-0,38 (-1,30; 2,57) 0,8125
Woche 48 (Monat 12)	4	-0,66 (1,08)	-1,05 (-1,47; 0,93)	1,23 (1,42)	0,70 (0,19; 3,32) 0,1250
Woche 60 (Monat 15)	4	-0,51 (1,22)	-0,80 (-1,65;1,22)	1,38 (1,12)	0,95 (0,48; 3,14) 0,1250

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); PES: Primary Efficacy Set; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SDS: Standard Deviation Score (Z-Score)

[a] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion.
[b] Der p-Wert wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet.

Tabelle 4-77: Altersabhängiges Gewicht (WFA, *weight-for-age*) und Änderung von Baseline in der LAL-CL03-Studie: Perzentile

Zeitpunkt	**PES**	**Altersabhängiges Gewicht Perzentile**		**Änderung von Baseline Perzentile**	
	n	**MW (SD)**	**Median (Spannweite)**	**MW (SD)**	**Median (Spannweite) p-Wert [b]**
Baseline [a]	8	12,74 (26,23)	3,08 (0,00; 77,04)	-	-
Woche 2	7	9,46 (16,28)	4,09 (0,00; 45,62)	-4,73 (12,13)	-0,04 (-31,41; 5,11) 0,4688
Woche 4 (Monat 1)	6	12,41 (23,61)	3,06 (0,00; 60,26)	-2,24 (7,81)	0,04 (-16,78; 5,40) 1,000
Woche 12 (Monat 3)	6	16,27 (23,07)	3,47 (0,14; 53,59)	1,62 (18,82)	-0,93 (-23,45; 34,31) 1,000
Woche 24 (Monat 6)	5	20,74 (28,97)	1,04 (0,10; 64,06)	3,64 (19,47)	-3,50 (-12,98; 37,26) 0,8125
Woche 48 (Monat 12)	4	29,83 (35,28)	14,93 (7,08; 82,38)	8,51 (3,66)	7,47 (5,35; 13,77) 0,1250
Woche 60 (Monat 15)	4	34,17 (37,36)	21,43 (4,95; 88,88)	12,85 (6,15)	13,46 (4,95; 19,55) 0,1250

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); PES: Primary Efficacy Set; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert

[a] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.
[b] Der p-Wert wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet.

Für acht Patienten der LAL-CL03-Studie lagen Baseline-Werte vor. Für Patient 01-001 und Patient 06-003 lag nur ein Wert aus der Screening-Phase bzw. zu Baseline vor. Beide Patienten verstarben sehr früh in der Studie nach nur einer Infusion mit Sebelipase alfa.

Zu Baseline lag das mediane WFA-Perzentil bei 3 % (n=8) mit einer Spanne von 0 % bis 11,5 % in den sieben Patienten mit frühen Gedeihstörungen und ein WFA-Perzentil von 77 % in dem Patienten, der noch keine frühe Gedeihstörungen aufwies (Patient 01-003). Es wurde eine konstante und deutliche Verbesserung des WFA-Perzentils beobachtet. So verbesserte sich im Laufe der Studie das mediane WFA-Perzentil von 3 % (n=8) auf 14,93 % (n=4, Spanne: 7,08 % bis 82,38 %) in Studienwoche 48 und auf 21,4 % (n=4, Spanne: 4,95 % bis 88,88 %) in Studienwoche 60. Dies bedeutet, dass zu Baseline 97 % der gesunden Säuglinge ein höheres altersabhängiges Gewicht hatten als Patienten der LAL-CL03-Studie. Zu

Studienwoche 60 waren dies nur noch 79 % der gesunden Säuglinge. Es lagen nur wenige Daten über Woche 60 hinaus vor, so dass diese nicht dargestellt werden.

Die Auswertung des Behandlungseffekts zu unterschiedlichen Zeitpunkten ergab keine statistisch signifikanten Änderungen im Vergleich zu Baseline. Unter Betrachtung des Medians wurde in Studienwoche 60 zwar eine deutliche Verbesserung des WFA-Perzentils um 13,46 % erzielt; diese war aber statistisch nicht signifikant (p=0,1250). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass es sich um eine sehr kleine Studienpopulation handelt (n=4 bei Woche 60), weshalb es sehr schwer ist, eine statistische Signifikanz zu erreichen. Somit ist die Aussagekraft der statistischen Analysen in diesem Fall eingeschränkt, wobei aber aus klinischer Sicht eine deutliche Verbesserung des WFA zu beobachten war.

Abbildung 4-7 zeigt die individuelle WFA-Entwicklung der sieben Patienten, für die Daten zu Baseline und Post-Baseline der Studie LAL-CL03 vorlagen.

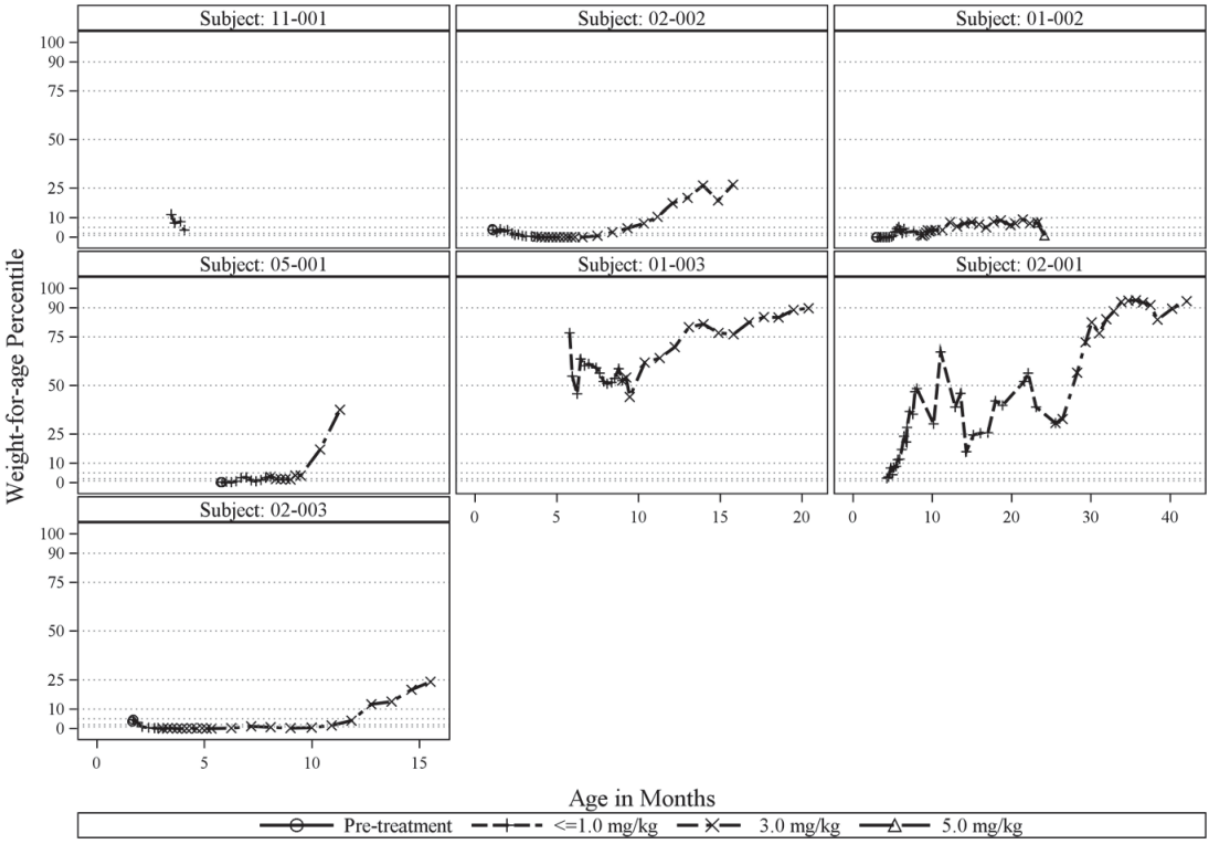


Abbildung 4-7: Individuelle Verlaufskurven der WFA-Perzentile in der LAL-CL03-Studie

Nur Patient 11-001, der nach vier Sebelipase alfa-Infusionen verstarb, zeigte eine Abnahme des WFA-Perzentils von 11,51 % zu Baseline auf 3,75 % in Studienwoche 3. Die anderen sechs Patienten zeigten im Laufe der Studie eine Zunahme des WFA-Perzentils und somit eine Verbesserung der frühen Gedeihstörungen hinsichtlich der Gewichtsentwicklung.

Von diesen sechs Patienten wurde bei einem Patienten (Patient 01-002) lediglich eine langsame, graduelle Zunahme des WFA-Perzentils beobachtet und dieses blieb unter dem 10. Perzentil (Abbildung 4-7). Drei Patienten (Patient 01-003, 02-002 und 02-003) zeigten in den ersten Studienwochen zunächst eine weitere Verlangsamung der Gewichtsentwicklung gefolgt von einem Anstieg der WFA-Perzentile ab etwa drei bis zehn Monaten unter einer wöchentlichen Sebelipase alfa-Dosis von 3 mg/kg. Es wurde vermutet, dass diese temporäre Verlangsamung der Gewichtszunahmemit anderen Komorbiditäten in Zusammenhang steht. So wurden in einigen Patienten (01-002, 02-002) Probleme bei der Nahrungsaufnahme durch anhaltenden Durchfall und/oder Erbrechen festgestellt, die mit den Episoden der verlangsamten Gewichtszunahme einhergingen. Bei einigen Patienten wurden zudem zwischenzeitliche Infektionen durch den Zentralvenenkatheter (Patient 01-002, 02-002 und 02-003) oder durch IARs (Patient 02-003) beobachtet. Weitere mögliche Faktoren, die mit einem temporären verlangsamten Wachstum in Verbindung gebracht wurden, sind Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt, die insbesondere in den ersten Studienwochen auftraten, da vier Patienten (Patient 01-003, 01-001, 06-003 und 05-001) eine Aszites zu Baseline hatten. Die Aszites verschwand in einem Patienten (Patient 01-003) zu Studienwoche 7.

In Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79 werden die Ergebnisse (Standard Deviation Score (SDS) und Perzentile) der LAL-CL03- und LAL-1-NH01-Studien zu verschiedenen Zeitpunkten (Geburt bzw. erster eingetragener Wert in der Patientenakte, Baseline bzw. vor der Diagnosestellung und Studienwoche 60 bzw. vor dem Tod) gegenübergestellt. Da die Messwerte der retrospektiven Studie nicht standardisiert erhoben wurden und nur Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorliegen, wird aufgrund der geringen Aussagekraft an dieser Stelle auf einen statistischen Vergleich verzichtet. Die Ergebnisse der LAL-1-NH01-Studie werden daher nur deskriptiv den Ergebnissen der LAL-CL03-Studie gegenübergestellt, um den natürlichen Krankheitsverlauf vergleichend darzustellen.

Tabelle 4-78: Gegenüberstellung der WFA-Standard Deviation Scores (SDS) der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01

Studie	**LAL-CL03**	**LAL-1-NH01**	**LAL-1-NH01**
N	9	21 [d]	25 [e]
WFA zur Geburt/erster eingetragener Wert [a]:			
n	8	21	25
MW (SD)	0,30 (1,232)	-0,12 (0,929)	-0,47 (1,258)
Median (Min, Max)	0,96 (-2,28; 1,10)	-0,10 (-3,0; 1,3)	-0,17 (-3,3; 1,3)
WFA zu Baseline/vor der Diagnose [b]:			
n	8	20	23
MW (SD)	-1,944 (1,5512)	-2,11 (1,730)	-2,29 (1,672)
Median (Min, Max)	-1,875 (-4,79; 0,74)	-2,64 (-4,2; 1,9)	-2,76 (-4,2; 1,9)
WFA Woche 60/vor dem Tod [c]:			
n	4	20	24
MW (SD)	-0,505 (1,2211)	-2,79 (1,407)	-2,84 (1,305)
Median (Min, Max)	-0,795 (-1,65; 1,22)	-2,95 (-5,1; 0,8)	-2,98 (-5,1; 0,8)

N: Patientenzahl der jeweiligen definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; WFA: Altersabhängiges Gewicht (*weight-for-age)*; SDS: Standard Deviation Score (Z-Score); Min: Minimum; Max: Maximum

[a] „Zur Geburt“ bezieht sich auf die LAL-CL03-Studie und „erster eingetragener Wert“ auf die LAL-1-NH01-Studie. „Erster eingetragener Wert“ ist der erste Wert, der in der Patientenakte notiert wurde. Dieser Wert kann dem Geburtsgewicht entsprechen.
[b] „Baseline“ bezieht sich auf die LAL-CL03-Studie und „vor der Diagnose“ auf die LAL-1-NH01-Studie.
[c] „Woche 60“ bezieht sich auf die LAL-CL03-Studie und „vor dem Tod“ auf die LAL-1-NH01-Studie.
[d] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten aufwiesen.
[e] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.

Tabelle 4-79: Gegenüberstellung der WFA-Perzentile der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01

Studie	**LAL-CL03**	**LAL-1-NH01**	**LAL-1-NH01**
N	9	21 [d]	25 [e]
WFA zur Geburt/erster eingetragener Wert [a]:			
n	9	21	25
MW (SD)	62,477 (31,8605)	48,3 (24,72)	41,5 (27,86)
Median (Min, Max)	81,327 (1,13; 86,43)	46,0 (0; 91)	43,3 (0; 91)
WFA zu Baseline/vor der Diagnose [b]:			
n	8	20	23
MW (SD)	12,7450 (26,2274)	15,8 (30,84)	13,7 (29,17)
Median (Min, Max)	3,076 (0,00; 77,04)	0,4 (0; 97)	0,3 (0; 97)
WFA Woche 60/vor dem Tod [c]:			
n	4	20	24
MW (SD)	34,173 (37,3561)	6,1 (17,80)	5,1 (16,32)
Median (Min, Max)	21,435 (4,95; 88,88)	0,2 (0; 79)	0,2 (0; 79)

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; WFA: Altersabhängiges Gewicht (*weight-for-age*); Min: Minimum; Max: Maximum

[a] „Zur Geburt“ bezieht sich auf die LAL-CL03-Studie und „erster eingetragener Wert“ auf die LAL-1-NH01-Studie. „Erster eingetragener Wert“ ist der erste Wert, der in der Patientenakte notiert wurde. Dieser Wert kann dem Geburtsgewicht entsprechen.
[b] „Baseline“ bezieht sich auf die LAL-CL03-Studie und „vor der Diagnose“ auf die LAL-1-NH01-Studie.
[c] „Woche 60“ bezieht sich auf die LAL-CL03-Studie und „vor dem Tod“ auf die LAL-1-NH01-Studie.
[d] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten aufwiesen.
[e] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.

In der retrospektiven Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 lag ein im Vergleich zu LAL-CL03-Studie ein niedriges Geburtsgewicht (bzw. erster berichtete Wert) vor, welches sich im weiteren Krankheitsverlauf noch deutlich verschlechterte. So lag der Median des WFA-Perzentils in Patienten mit frühen Gedeihstörungen bei 46 % (Spanne: 0 % bis 91 %) und vor der Diagnose bzw. vor dem Tod nur noch bei 0,4 % (Spanne: 0 % bis 97 %) bzw. 0,2 % (Spanne: 0 % bis 79 %) (Tabelle 4-79).

Es wurden keine wesentlichen Unterschiede in WFA-Perzentilen oder SDS in unbehandelten Patienten mit frühen Gedeihstörungen im Vergleich zu unbehandelten Patienten (mit oder ohne frühe Gedeihstörungen) beobachtet. Dies war auch zu erwarten, da die meisten der eingeschlossenen Patienten der LAL-1-NH01-Studie zumindest Hinweise auf eine Gedeihstörung aufwiesen – auch in der Patientengruppe, die (noch) keine frühe Gedeihstörung gemäß Definition einer verminderten Gewichtsentwicklung (siehe auch Anhang 4-E) aufwiesen.

In der LAL-CL03-Studie lag das mediane WFA-Perzentil bei der Geburt bei 81,33 % (Spanne: 1,13 % bis 86,43 %), zu Baseline betrug der mediane Wert allerdings nur noch 3,08 % (Spanne: 0,00 % bis 77,04 %). Wie bereits beschrieben, wurde nach Studienwoche 60 und wöchentlichen Infusion von Sebelipase alfa ein deutlicher Anstieg des medianen WFA-Perzentils auf 21,44 % (Median, Spanne: 4,95 % bis 88,88 %) berichtet, der eine wesentliche Verbesserung der Gedeihstörung (bezogen auf die Gewichtsentwicklung) für die Säuglinge bedeutet. Diese Verbesserung stellt zusätzlich zu der verbesserten Überlebensrate bzw. -zeit der Säuglinge mit LAL-Mangel einen großen Behandlungserfolg dar, der bereits vier Wochen nach Behandlungsbeginn einsetzte.

Die Ergebnisse der WFA-Perzentile bzw. SDS lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

4.3.2.3.3.3 ALT – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung von ALT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LAL-CL03	Die Blutproben zur Messung der ALT in der LAL-CL03-Studie wurden während des Screenings und an Woche 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 und 16 entnommen. Ab Woche 16 wurde ALT alle 4 Wochen bestimmt. Alle Laboranalysen wurden durch lokale Labore durchgeführt. Die Beurteilung der ALT-Werte erfolgte anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Normbereiche des Labors. Baseline wurde als die letzte vorhandene Messung vor der ersten Infusion definiert (Woche 0 oder Screening-Phase).
LAL-1-NH01	In der LAL-1-NH01-Studie wurden ALT-Werte retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Es lagen Werte vor der Diagnosestellung und der letzte Wert vor dem Versterben der Patienten vor. Im Rahmen der LAL-CL03-Studie wurde die LAL-1-NH01-Studie als historische Kontrollgruppe herangezogen, da nur ein Studienarm vorlag und eine parallele Kontrollgruppe ethisch nicht möglich war. Um die Vergleichbarkeit beider Studienpopulationen zu gewährleisten, werden lediglich die Ergebnisse der Population der LAL-1-NH01-Studie herangezogen, die auch die Ein- und Ausschlusskriterien der Population der LAL-CL03-Studie erfüllten.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Es handelt sich bei ALT um einen objektiv bestimmten Parameter und weder Patient noch behandelnde Personen können die Erhebung und Auswertung direkt beeinflussen. Durch die Schwere der Erkrankung in den Säuglingen zu Studienbeginn, konnte in manchen Fällen der Baseline-Wert erst eine kurze Zeit nach dem Start der Dosierung erfolgen, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 kann aufgrund des Studiendesigns nicht eingestuft werden. Es wird aber generell als hoch angesehen. Eine Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips sind nicht angezeigt. Außerdem ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert und in unterschiedlichen Laboratorien durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse des Endpunktes ALT werden als Messungen zu Baseline und an ausgewählten Studienzeitpunkten sowie Änderung von Baseline von der LAL-CL03-Studie in Tabelle 4-81 dargestellt. Woche 60 stellt den letzten Zeitpunkt dar, an dem Messwerte von mindestens vier Patienten vorlagen.

Die Ergebnisse zu ALT in der LAL-1-NH01-Studie (ALT vor der Diagnose und vor dem Versterben) sind in Tabelle 4-82 den Ergebnissen aus LAL-CL03 gegenübergestellt.

Ergebnisse der Studie LAL-CL03

Tabelle 4-81: ALT-Werte und Änderung von Baseline in der LAL-CL03-Studie

Zeitpunkt	**PES**	**ALT (U/L)**		**Änderung von Baseline**	
	n	**MW (SD)**	**Median (Spannweite)**	**MW (SD)**	**Median (Spannweite) p-Wert [b]**
Baseline [a]	9	130,11 (95,51)	145,00 (16,0; 297,0)	-	-
Woche 2	5	95,00 (90,91)	45,00 (21,0; 241,0)	-60,00 (84,30)	-23,00 (-171,0; 15,0) 0,3125
Woche 4 (Monat 1)	5	34,00 (22,78)	31,00 (14,0; 71,0)	-85,80 (92,95)	-33,00 (-226,0; -4,0) 0,0625

Zeitpunkt	PES	ALT (U/L)		Änderung von Baseline	
	n	MW (SD)	Median (Spannweite)	MW (SD)	Median (Spannweite) p-Wert [b]
Woche 12 (Monat 3)	5	28,20 (10,62)	27,00 (15,0; 44,0)	-91,60 (113,64)	-24,00 (-273,0; -4,0) 0,0625
Woche 24 (Monat 6)	5	44,20 (28,75)	39,00 (15,0; 90,0)	-65,20 (101,11)	-11,00 (-207,0; 34,0) 0,3125
Woche 48 (Monat 12)	4	28,50 (0,58)	28,50 (28,0; 29,0)	-34,00 (59,55)	-13,50 (-121,0; 12,0) 0,3750
Woche 60 (Monat 15)	4	34,25 (5,74)	33,00 (29,0; 42,00)	-28,25 (62,85)	-10,50 (-118,0; 26,0) 0,7500

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); PES: Primary Efficacy Set; MW: Mittelwert; U/L: Units per Liter
[a] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.
[b] Der p-Wert wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet.

In der LAL-CL03-Studie lagen die ALT-Werte zu Baseline zwischen 16 U/L und 297 U/L (Median: 145,0 U/L) (Tabelle 4-81). Die Werte von sieben Patienten (77,8 %) lagen über dem alters- und geschlechtsabhängigen ULN. Nach Behandlungsbeginn und mit einer Sebelipase alfa-Dosierung von 0,35 mg/kg reduzierten sich die ALT-Werte bereits nach einer Studienwoche (Mediane Veränderung zu Baseline: -23,0 U/L, prozentuale Veränderung: -31,3 %). In Studienwoche 4 wurde eine Reduktion der ALT-Werte um 66 % erreicht (n=5, mediane Veränderung: -33 U/L, p=0,0625), die dann im Laufe der Studie relativ konstant auf diesem Niveau blieb. Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt wurde jedoch nicht erreicht. Dies ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die geringe Anzahl der Patienten (n=4 in Studienwoche 60) und auf deren hohe intra- und interindividuelle Schwankungen zurückzuführen (siehe Abbildung 4-8).

Ergänzend sind die individuellen Verläufe der ALT-Werte der einzelnen Patienten der Studie LAL-CL03 in Abbildung 4-8 dargestellt.

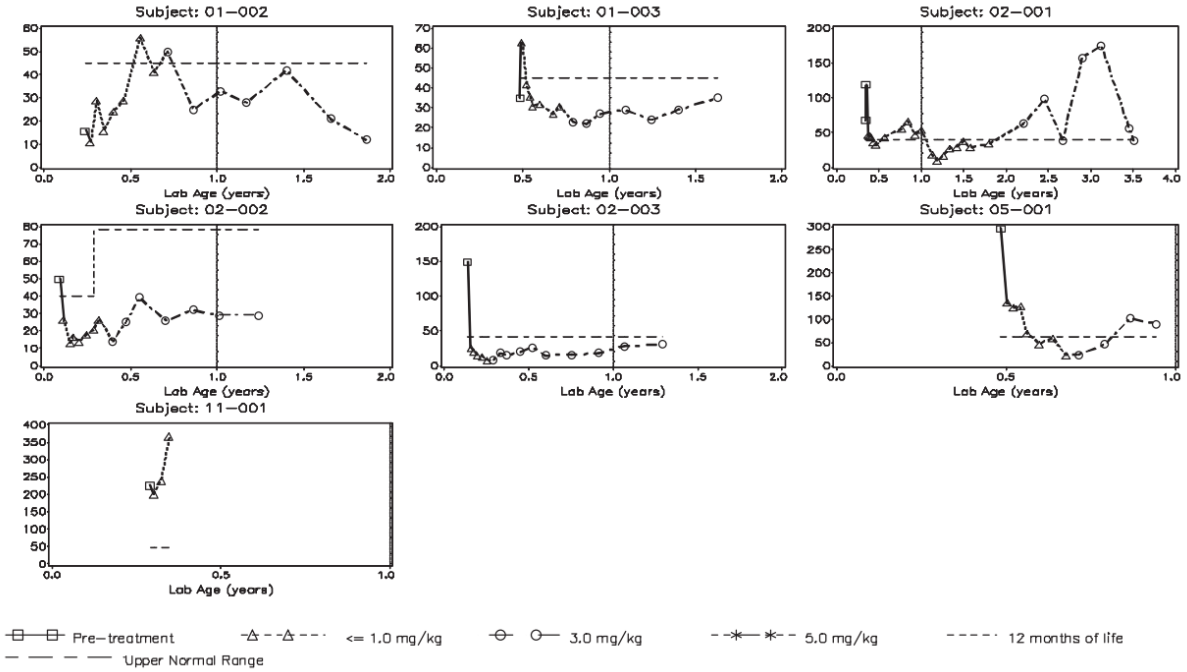


Abbildung 4-8: Individuelle Verlaufskurven der ALT-Werte in der LAL-CL03-Studie

Für sieben Patienten wurden Daten zu Baseline und an mindestens einem Post-Baseline Zeitpunkt erhoben. Fünf dieser Patienten zeigten eine sehr schnelle und deutliche Reduktion der ALT-Werte nach der ersten Sebelipase-alfa-Infusion (Abbildung 4-8). Für Patient 11-001, der nach vier Sebelipase alfa-Infusionen verstarb, wurde vor seinem Tod eine Erhöhung der ALT-Werte festgestellt. Patient 01-002 hatte normale ALT-Werte zu Baseline, die bis Studienwoche 16 anstiegen und anschließend wieder auf den Normalbereich abfielen. Von den sechs Patienten, die bis zu Studienwoche 4 überlebten, hatten vier Patienten abnormale ALT-Werte (> ULN) zu Baseline. Eine Normalisierung wurde für alle vier Patienten im Laufe der Studie erreicht.

Vergleich mit LAL-1-NH01

Im Folgenden werden die ALT-Werte der LAL-CL03-Studie mit den Werten der LAL-1-NH01-Studie verglichen, um den Krankheitsverlauf mit und ohne Sebelipase alfa-Medikation darzustellen. Die Daten werden deskriptiv und tabellarisch gegenübergestellt. Ein direkter statistischer Vergleich wurde nicht durchgeführt, da sich die Messzeitpunkte zwischen den Studien zu sehr unterschieden und in der LAL-1-NH01 Studie keine standardisierte Datenerhebung erfolgt ist. Es wurden daher lediglich die Baseline-Werte der LAL-CL03-Studie mit den ALT-Werten vor der Diagnosestellung in der LAL-1-NH01-Studie gegenübergestellt sowie der letzte Messwert mit mindestens vier Patienten (Studienwoche 60) der LAL-CL03-Studie mit dem letzten Wert vor dem Versterben der Patienten in der LAL-1-NH01-Studie dargestellt.

Tabelle 4-82: Gegenüberstellung der ALT-Werte der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 zu Baseline bzw. vor der Diagnosestellung und zu Studienwoche 60 bzw. vor dem Tod

Studie	**LAL-CL03**	**LAL-1-NH01**	
N	9	21 [c]	25 [d]
ALT (U/L) zu Baseline/vor der Diagnose [a]:			
n	9	16	18
MW (SD)	130,11 (95,512)	176,1 (252,31)	161,6 (240,79)
Median (Min, Max)	145,0 (16; 297)	62,5 (23; 851)	56,0 (23; 851)
ALT (U/L) Woche 60/vor dem Tod [b]:			
n	4	16	19
MW (SD)	34,25 (5,737)	183,6 (251,15)	203,7 (248,60)
Median (Min, Max)	33,0 (29; 42)	75,0 (23; 851)	77,0 (23; 851)

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); ALT: Alanin-Aminotransferase

[a] „Baseline“ bezieht sich auf die LAL-CL03-Studie und „vor der Diagnose“ auf die LAL-1-NH01-Studie.
[b] „Woche 60“ bezieht sich auf die LAL-CL03-Studie und „vor dem Tod“ auf die LAL-1-NH01-Studie.
[c] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten aufwiesen.
[d] Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.

Zu Baseline variierten die ALT-Werte innerhalb der Populationen in beiden Studien stark. Während sich jedoch die ALT-Werte in der LAL-CL03-Studie direkt nach Beginn der Studienmedikation deutlich normalisierten, zeigten Patienten der LAL-1-NH01-Studie eine Verschlechterung der ALT-Werte im Vergleich zu den Messwerten zu Beginn der Erkrankung (Tabelle 4-82). Diese deutliche Erhöhung und somit Verschlechterung der ALT-Werte im natürlichen Krankheitsverlauf wurde in einem relativ kurzen Zeitraum beobachtet. In unbehandelten Patienten mit frühen Gedeihstörungen im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung[26] lag der mediane Zeitraum von der Diagnose bis zum Tod bei 0,26 Monaten (n = 21; Spanne: 0 – 4,3 Monate) und in unbehandelten Patienten, die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung[26] nicht erfüllen mussten, bei 0,43 Monaten (n = 25; Spanne: 0 – 4,3 Monate).

Während die ALT-Werte im natürlichen Krankheitsverlauf kontinuierlich anstiegen, führte die Behandlung mit Sebelipase alfa zu einer raschen Reduktion und in den meisten Fällen zu einer Normalisierung der ALT-Werte. In Kombination mit der beobachteten Verbesserung der massiven Hepatomegalie in Säuglingen mit LAL-Mangel (siehe 4.3.2.3.3.4) lassen die Normalisierung der ALT-Werte auf eine deutlich verbesserte Leberfunktion schließen. Die

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

Leberfehlfunktion ist ein maßgeblicher Faktor, der zu dem rapid-progressiven und fatalen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels bei Säuglingen beiträgt. Eine Verbesserung der Leberfunktion stellt aus diesem Grund ein wichtiges Behandlungsziel dar.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

4.3.2.3.3.4 Lebervolumen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Lebervolumen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LAL-CL03	In der LAL-CL03-Studie wurde die Messung des Lebervolumens mittels Ultraschall und/oder MRT erhoben. Ultraschall-Messungen erfolgten in den Wochen 0, 12 und 24. Ab Woche 24 wurde alle 48 Wochen eine Messung durchgeführt. MRT-Messungen wurden während der Screening-Phase bis Woche 0, zwischen Woche 12 und 16 und in Woche 24 durchgeführt, wobei MRT nur für diejenigen Patienten, die bereits für andere Untersuchungen eine Narkose und/oder Sedierung erhielten, in Frage kam. Die Messungen wurden durch geschultes Personal im Einklang mit den örtlichen Standards für bildgebende Verfahren in der Pädiatrie durchgeführt. Je Patient wurde nach Möglichkeit für jede Messung derselbe MRT-Scanner benutzt. Die Ergebnisse der MRT und Ultraschall-Untersuchungen wurden von lokalen Radiologen bewertet. Zusätzlich wurden digitale MRT-Daten zu einem Kernkompetenz-Labor für bildgebende Verfahren, Biomedical Systems, überführt. In diesem Labor wurden die MRT-Bilder anonymisiert, in DICOM-Format konvertiert und in eine Datenbank (validiert nach 21CFR Part 11-konform) importiert. Nach der Durchführung einer Qualitätssicherung stellte Biomedical Systems die maskierten Daten zur Überprüfung durch unabhängige Dritte (Dr. Vamis R. Narra) zur Verfügung. Das Lebervolumen wurde mittels einer validierten Software zur Volumenmessung berechnet. Lebervolumen wird in Vielfachen des Normalwertes (MN = *multiples of normal*) angegeben. Für das Lebervolumen wird 2,5 % des Köpergewichts als normal definiert.
LAL-1-NH01	In der LAL-1-NH01-Studie wurden Angaben zum Lebervolumen retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Es lagen für 34 der 35 Patienten die Ergebnisse mindestens eines bildgebenden Verfahrens vor (Röntgen, MRT, CT, und/oder Ultraschall). Nähere Angaben zu der Durchführung der Messungen liegen nicht vor.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor. Für den erhobenen Endpunkt Lebervolumen ist somit auch von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, wurden die Messungen mittels MRT oder Ultraschall in verschiedenen Zentren und mit verschiedenen Geräten durchgeführt, was zu einer zusätzlichen Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Nach Möglichkeit wurde jedoch dieselbe Apparatur für einen Patienten verwendet, so dass insbesondere die individuelle Betrachtung der Messungen eines Patienten im Zeitverlauf herangezogen wird (Vorher-Nachher-Vergleich). Die Analyse der Ergebnisse wurde zudem verblindet von einem unabhängigen Dritten durchgeführt. Bei dem Endpunkt Lebervolumen ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 kann aufgrund des Studiendesigns nicht eingestuft werden. Es wird aber generell als hoch angesehen. Eine Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips sind nicht angezeigt. Außerdem ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert und in unterschiedlichen Kliniken durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Messungen zur Ermittlung des Lebervolumens wurden mittels Ultraschall und MRT durchgeführt (siehe Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85). Da nur wenige Daten zum Lebervolumen vorlagen und die Messungen teilweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurden, werden die Ergebnisse im Folgenden deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-84: Messungen zur Bestimmung des Lebervolumens je Patient (abdominales Ultraschall)

Patient	**Messzeitpunkt**	**Tag** [a]	**Wöchentliche Dosierung von Sebelipase alfa**	**Ultraschall**	
				normal/abnormal	**MN**
01-002	Woche 0	-1	-	abnormal, CS	4,176
	Woche 4	28	1 mg/kg	abnormal, CS	2,155
	Woche 72	514	3 mg/kg	abnormal, CS	2,190
01-003	Woche 0	1	0,35 mg/kg	abnormal, CS	3,434
	Woche 12	85	1 mg/kg	abnormal, CS	1,585
	Woche 24	169	3 mg/kg	abnormal, CS	1,335
02-001	Woche 0	-41	-	abnormal, CS	k.A.
	Woche 12	79	1 mg/kg	abnormal, CS	2,579
	Woche 120	838	3 mg/kg	abnormal, CS	k.A.

Patient	Messzeitpunkt	Tag [a]	Wöchentliche Dosierung von Sebelipase alfa	Ultraschall	
				normal/abnormal	MN
02-002	Woche 0	1	0,35 mg/kg	abnormal, CS	k.A.
	außerplanmäßig	98	3 mg/kg	abnormal, NCS	k.A.
	Woche 24	170	3 mg/kg	abnormal, CS	k.A.
02-003	Woche 0	-1	-	abnormal, CS	2,507
	Woche 12	83	3 mg/kg	normal	k.A.
05-001	Woche 0	-1	-	abnormal, NCS	k.A.
	Woche 12	84	3 mg/kg	abnormal, NCS	k.A.
	Woche 24	169	3 mg/kg	abnormal, NCS	k.A.

MN: Vielfaches des Normalwertes (*Multiples of Normal*), k.A.: keine Angabe; CS: klinisch relevant (clinically significant); NCS: klinisch nicht relevant (not clinically significant)

[a] Tag relativ zur Sebelipase alfa-Infusion (Tag 1 ist der Tag der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Der darauffolgende Tag ist Tag 2. Tag -1 ist der Tag vor der ersten Infusion usw.)

Tabelle 4-85: Messungen zur Bestimmung des Lebervolumens je Patient (MRT)

Patient	Messzeitpunkt	Tag [a]	Wöchentliche Dosierung von Sebelipase alfa	MRT (MN)
01-002	Woche 24	178	3 mg/kg	2,32
02-001	Screening	297	1 mg/kg	1,87
	Woche 24	451	1 mg/kg	2,12
	außerplanmäßig	787	3 mg/kg	1,71
	außerplanmäßig	1040	3 mg/kg	2,10
02-002	Screening	16	1 mg/kg	2,68
	Woche 24	170	3 mg/kg	2,63
	außerplanmäßig	366	3 mg/kg	2,00
02-003	Screening	-16	-	2,92
	Woche 14	93	3 mg/kg	1,71
	Woche 24	198	3 mg/kg	1,88
	außerplanmäßig	366	3 mg/kg	1,47
05-001	Woche 14	85	3 mg/kg	3,49
11-001	Screening	-11	-	5,72

MN: Vielfaches des Normalwertes (*Multiples of Normal*), k.A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomographie

[a] Tag relativ zur Sebelipase alfa-Infusion (Tag 1 ist der Tag der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Der darauffolgende Tag ist Tag 2. Tag -1 ist der Tag vor der ersten Infusion usw.)

Ultraschall-Daten (LAL-CL03)

Abdominale Ultraschall-Untersuchungen wurden zur Beurteilung einer möglichen Hepatomegalie in sechs Patienten durchgeführt und als normal bzw. abnormal interpretiert.

Zu Baseline wurde das Lebervolumen in allen sechs Fällen als abnormal eingestuft und in fünf dieser sechs Fälle als klinisch relevant abnormal. Ein Patient (02-003) zeigte zu Studienwoche 12 ein normales Lebervolumen. Die anderen fünf Patienten zeigten auch noch am letzten Messzeitpunkt ein abnormales Lebervolumen.

Angaben zur Lebergröße zu Baseline und Post-Baseline lagen für zwei Patienten vor und wurden als Vielfaches des Normalwertes (*multiples of normal*, MN) angegeben. Beide Patienten zeigten eine deutliche Verbesserung der Hepatomegalie. Zu Baseline wies Patient 01-002 mit 4,176 MN eine erhebliche Vergrößerung der Leber im Vergleich zu Normalwerten auf, die sich im Laufe der Studie deutlich verbesserte (2,16 MN bzw. 2,19 MN). Ein ähnlicher Trend wurde für Patient 01-003 beobachtet. Zu Baseline betrug das Lebervolumen 3,43 MN, welches sich im Laufe der Studie auf 1,59 MN bzw. 1,34 MN verringerte.

MRT-Daten (LAL-CL03)

MRT-Daten zu dem Lebervolumen lagen von sechs Patienten vor. Drei dieser Patienten hatten Daten zu Screening und mindestens einen weiteren Datenpunkt zu Post-Baseline. Patient 02-003 zeigte eine vergrößerte Leber im Vergleich zu Normalwerten während des Screenings (2,92 MN), die sich im Laufe der Studie deutlich verringerte (Tag 366: 1,47 MN). Patient 02-001 zeigte eine leicht vergrößerte Leber im Vergleich zu Normalwerten während des Screenings (1,87 MN), welche sich im Laufe der Studie nicht wesentlich veränderte. Patient 02-002 hatte eine Lebervergrößerung während des Screenings (2,68 MN), die sich im Laufe der Studie auf 2,00 MN zum letzten erhobenen Messzeitpunkt verbesserte.

LAL-1-NH01

Es liegen nur sehr wenige Daten zum Lebervolumen der Patienten der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 vor. Diese Daten wurden mit unterschiedlichen Methoden (Röntgen, MRT, CT und/oder Ultraschall) und zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben und im Folgenden lediglich deskriptiv dargestellt. Für alle 21 bzw. 25 Patienten der LAL-1-NH01-Studie (unbehandelte Patienten mit frühen Gedeihstörungen bzw. unbehandelte Patienten mit oder ohne Gedeihstörungen im Sinne einer verringerten Gewichtsentwicklung[27]) lagen Ergebnisse zu mindestens einem bildgebenden Verfahren zur Messung des Lebervolumens vor. Alle 21 bzw. 25 Patienten (100 %) wiesen zu mindestens einer Messung eine abnormal, vergrößerte Leber auf. Auch bei körperlichen Untersuchungen wurde für alle Patienten eine Vergrößerung der Leber diagnostiziert.

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

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist eine massive Vergrößerung des Lebervolumens ein wesentliches Merkmal des LAL-Mangels im Säuglingsalter, das auf ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung hindeutet. Die Behandlung mit Sebelipase alfa führte zu einer deutlichen Verringerung des Lebervolumens in der LAL-CL03-Studie, die jedoch aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht statistisch beurteilt werden kann.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

4.3.2.3.3.5 Milzvolumen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Milzvolumen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LAL-CL03	In der LAL-CL03-Studie wurde die Messung des Milzvolumens mittels Ultraschall und/oder MRT erhoben. Ultraschall-Messungen erfolgten in den Wochen 0, 12 und 24. Ab Woche 24 wurde alle 48 Wochen eine Messung durchgeführt. MRT-Messungen wurden während der Screening-Phase bis Woche 0, zwischen Woche 12 und 16 und in Woche 24 durchgeführt, wobei MRT nur für diejenigen Patienten, die bereits für andere Untersuchungen eine Narkose und/oder Sedierung erhielten, in Frage kam. Die Messungen wurden durch geschultes Personal im Einklang mit den örtlichen Standards für bildgebende Verfahren in der Pädiatrie durchgeführt. Je Patient wurde nach Möglichkeit für jede Messung derselbe MRT-Scanner benutzt. Die Ergebnisse der MRT und Ultraschall-Untersuchungen wurden von lokalen Radiologen bewertet. Zusätzlich wurden digitale MRT-Daten zu einem Kernkompetenz-Labor für bildgebende Verfahren, Biomedical Systems, überführt. In diesem Labor wurden die MRT-Bilder anonymisiert, in DICOM-Format konvertiert und in eine Datenbank (validiert nach 21CFR Part 11-konform) importiert. Nach der Durchführung einer Qualitätssicherung stellte Biomedical Systems die maskierten Daten zur Überprüfung durch unabhängige Dritte (Dr. Vamis R. Narra) zur Verfügung. Das Milzvolumen wurde mittels einer validierten Software zur Volumenmessung berechnet. Milzvolumen wird in Vielfachen des Normalwertes (MN = *multiples of normal*) angegeben. Für das Milzvolumen wird 0,2 % des Köpergewichts als normal definiert.
LAL-1-NH01	In der LAL-1-NH01-Studie wurden Angaben zum Milzvolumen retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Es lagen für 34 der 35 Patienten die Ergebnisse mindestens eines bildgebenden Verfahrens vor (Röntgen, MRT, CT, und/oder Ultraschall). Nähere Angaben zu der Durchführung der Messungen werden nicht gemacht.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor; die Analyse der Ergebnisse wurde allerdings verblindet von einem unabhängigen Dritten durchgeführt. Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, wurden die Messungen mittels MRT und Ultraschall in verschiedenen Zentren und mit verschiedenen Geräten durchgeführt, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Nach Möglichkeit wurde jedoch zu jeder Messung dieselbe Apparatur für einen Patienten verwendet, so dass insbesondere die individuelle Betrachtung der Messungen eines Patienten im Zeitverlauf herangezogen wird (Vorher-Nachher-Vergleich). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 kann aufgrund des Studiendesigns nicht eingestuft werden. Es wird aber generell als hoch angesehen. Eine Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips sind nicht angezeigt. Außerdem ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert und in unterschiedlichen Laboratorien durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Messungen zur Ermittlung des Milzvolumens wurden mittels Ultraschall und MRT durchgeführt (siehe Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88). Da nur wenige Daten zum Milzvolumen vorlagen und die Messungen teilweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurden, werden die Ergebnisse im Folgenden deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-87: Messungen zur Bestimmung des Milzvolumens je Patient (abdominales Ultraschall)

Patient	**Messzeitpunkt**	**Tag** [a]	**Wöchentliche Dosierung von Sebelipase alfa**	**Ultraschall**	
				normal/abnormal	**MN**
01-002	Woche 0	-1	-	abnormal, CS	10,588
	Woche 4	28	1 mg/kg	abnormal, CS	10,257
	Woche 72	514	3 mg/kg	abnormal, CS	2,878
01-003	Woche 0	1	0,35 mg/kg	abnormal, CS	3,420
	Woche 12	85	1 mg/kg	abnormal, CS	3,189
	Woche 24	169	3 mg/kg	abnormal, CS	1,413

Patient	Messzeitpunkt	Tag [a]	Wöchentliche Dosierung von Sebelipase alfa	Ultraschall	
				normal/abnormal	MN
02-001	Woche 0	-41	-	abnormal, CS	k.A.
	Woche 12	79	1 mg/kg	abnormal, CS	k.A.
	Woche 120	838	3 mg/kg	abnormal, CS	k.A.
02-002	Woche 0	1	0,35 mg/kg	abnormal, CS	k.A.
	außerplanmäßig	98	3 mg/kg	abnormal, NCS	k.A.
	Woche 24	170	3 mg/kg	abnormal, CS	k.A.
02-003	Woche 0	-1	-	abnormal, CS	k.A.
	Woche 12	83	3 mg/kg	normal	k.A.
05-001	Woche 0	-1	-	abnormal, NCS	k.A.
	Woche 12	84	3 mg/kg	abnormal, NCS	k.A.
	Woche 24	169	3 mg/kg	abnormal, NCS	k.A.

MN: Vielfaches des Normalwertes (*Multiples of Normal*), k.A.: keine Angabe; CS: klinisch relevant (clinically significant); NCS: nicht klinisch signifikant (not clinically significant)

[a] Tag relativ zur Sebelipase alfa-Infusion (Tag 1 ist der Tag der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Der darauffolgende Tag ist Tag 2. Tag -1 ist der Tag vor der ersten Infusion usw.)

Tabelle 4-88: Messungen zur Bestimmung des Milzvolumens je Patient (MRT)

Patient	Messzeitpunkt	Tag [a]	Wöchentliche Dosierung von Sebelipase alfa	MRT (MN)
01-002	Woche 24	178	3 mg/kg	4,01
02-001	Screening	297	1 mg/kg	4,94
	Woche 24	451	1 mg/kg	4,22
	außerplanmäßig	787	3 mg/kg	3,62
	außerplanmäßig	1040	3 mg/kg	4,85
02-002	Screening	16	1 mg/kg	5,53
	Woche 24	170	3 mg/kg	3,18
	außerplanmäßig	366	3 mg/kg	3,59
02-003	Screening	-16	-	4,05
	Woche 14	93	3 mg/kg	1,87
	Woche 24	198	3 mg/kg	1,64
	außerplanmäßig	366	3 mg/kg	1,66
05-001	Woche 14	85	3 mg/kg	13,17
11-001	Screening	-11	-	26,76

MN: Vielfaches des Normalwertes (*Multiples of Normal*), k.A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomographie

[a] Tag relativ zur Sebelipase alfa-Infusion (Tag 1 ist der Tag der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Der darauffolgende Tag ist Tag 2. Tag -1 ist der Tag vor der ersten Infusion usw.)

Ultraschall-Daten (LAL-CL03)

Abdominale Ultraschall-Untersuchungen wurden zur Beurteilung einer möglichen Splenomegalie in sechs Patienten durchgeführt und als normal bzw. abnormal interpretiert. Zu Baseline wurde das Milzvolumen in allen sechs Fällen als abnormal eingestuft und in fünf dieser sechs Fälle als klinisch relevant abnormal.

Angaben zur Milzgröße zu Baseline und Post-Baseline lagen für zwei Patienten vor und wurden als Vielfaches des Normalwertes (*multiples of normal*, MN) angegeben. Beide Patienten zeigten eine deutliche Verbesserung der Splenomegalie. Zu Baseline wies Patient 01-002 mit 10,59 MN im Vergleich zu Normalwerten eine erheblich vergrößerte Milz auf, die sich im Laufe der Studie deutlich verkleinerte (2,88 MN). Ein ähnlicher Trend wurde für Patient 01-003 beobachtet. Zu Baseline betrug das Milzvolumen 3,42 MN, welches sich im Laufe der Studie auf 1,41 MN verringerte und somit deutlich verbesserte.

MRT-Daten (LAL-CL03)

MRT-Daten zu dem Milzvolumen lagen für sechs Patienten vor. Drei dieser Patienten hatten Daten zu Screening und mindestens einen weiteren Datenpunkt zu Post-Baseline. Während des Screenings wurde das Milzvolumen bei allen sechs Patienten als abnormal und in fünf Fällen als klinisch signifikant abnormal eingestuft. Patient 02-001 zeigte ein im Vergleich zu Normalwerten vergrößertes Milzvolumen während des Screenings (4,94 MN), welches sich im Laufe der Studie erst verbesserte (3,62 MN, Tag 787), dann aber wieder verschlechterte (4,85 MN, Tag 1040). Patient 02-002 wies ebenfalls während des Screenings eine vergrößerte Milz auf (5,53 MN), die sich im Laufe der Studie auf 3,59 MN zum letzten erhobenen Messzeitpunkt verkleinerte. Auch Patient 02-003 zeigte eine im Vergleich zu Normalwerten vergrößerte Milz während des Screenings (4,05 MN), deren Volumen sich im Laufe der Studie ebenfalls deutlich verringerte (Tag 366: 1,66 MN).

LAL-1-NH01

Es liegen nur sehr wenige Daten zum Milzvolumen bei Patienten der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 vor. Sie wurden mit unterschiedlichen Methoden (Röntgen, MRT, CT und/oder Ultraschall) und zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben und im Folgenden lediglich deskriptiv dargestellt. Für alle 25 bzw. 21 Patienten der LAL-1-NH01-Studie (unbehandelte Patienten mit frühen Gedeihstörungen bzw. unbehandelte Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörungen im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung[28]) lagen Ergebnisse zu mindestens einem bildgebenden Verfahren zur Messung des Milzvolumens vor. Die Mehrzahl der Patienten (24 von 25 Patienten (96 %) bzw. 20 von 21 (95,2 %)) wiesen zu mindestens einer Messung eine abnormal, vergrößerte

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

Milz auf. Bei körperlichen Untersuchungen wurde für alle Patienten eine Vergrößerung der Milz diagnostiziert.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist eine massive Vergrößerung des Milzvolumens ein wesentliches Merkmal des LAL-Mangels im Säuglingsalter, das auf ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung hindeutet. Die Behandlung mit Sebelipase alfa führt zu einer deutlichen Verringerung des Milzvolumens der Patienten der LAL-CL03-Studie; dieser Effekt konnte jedoch aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht statistisch beurteilt werden.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

4.3.2.3.3.6 Denver II-Entwicklungstest – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Denver II-Entwicklungstests – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LAL-CL03	Der Denver II-Entwicklungstest ist ein standardisierter, altersentsprechender Test um die Entwicklung von Kindern im Alter von 1 Monat bis zum 6. Lebensjahr zu erfassen. Die Durchführung des Tests wurde im Laufe der Studie als Amendement (Amendement 6) eingeführt. Er wurde bei Patienten, die älter als 1 Monat alt waren und deren Gesundheitszustand es zuließ, durchgeführt. Der Test wurde in der Screening-Phase und in Woche 24 geplant und durchgeführt. Ab Woche 24 wurde der Test alle 48 Wochen sowie in der Nachbeobachtungsphase durchgeführt. Der Test umfasst 105 Items, sie sich in die vier Bereiche „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „soziale Kontakte“ und „Sprache“ untergliedern und dauert etwa 10 bis 20 Minuten. Ein Arzt bewertete für jedes Test-Item, ob das Ergebnis für die entsprechende Altersgruppe in den Normalbereich fiel oder als auffällig zu bewerten war. Die Aufgaben wurden hierbei als „normal“, „auffällig“ oder „abnorm“ eingestuft. Die Ergebnisse wurden für jeden Bereich gesondert ausgewertet und mit entsprechenden demographischen Normen verglichen.
LAL-1-NH01	Es liegen keine Ergebnisse zum Denver II-Entwicklungstest vor.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor und ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht notwendig. Der Denver II-Test wurde außerdem von unterschiedlichen Ärzten durchgeführt und beurteilt, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-90: Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests je Patient

Patient	**Zeitpunkt der Messung (Woche)**	**Dosis [a] in mg/kg**	**Testbereiche**			
			Feinmotorik und Adaption	**Grobmotorik**	**Sprache**	**Soziale Kontakte**
01-002	24	3	normal	normal	normal	normal
	72	3	normal	normal	auffällig	normal
01-003	Screening	0,35	normal	normal	normal	normal
	24	3	normal	auffällig	normal	normal
02-001	40	1	normal	normal	normal	normal
	51	1	normal	auffällig	normal	normal
	77	1	normal	auffällig	normal	normal
	120	3	normal	auffällig	normal	normal
02-002	24	3	normal	auffällig	normal	normal
02-003	24	3	normal	normal	normal	normal
05-001	Screening	0,35	auffällig	auffällig	auffällig	auffällig
	24	3	auffällig	auffällig	auffällig	auffällig
11-001	Screening	0,35	normal	nicht prüfbar	normal	nicht prüfbar

[a] Sebelipase alfa-Dosis (wöchentlich) zum Zeitpunkt der Messung

Daten zum Denver II-Entwicklungstest lagen für sieben der neun Patienten vor. Es liegen keine Ergebnisse zu Baseline, sondern lediglich für drei Patienten für einen Zeitpunkt während des Screenings vor.

Von diesen drei Patienten zeigte Patient 01-003 keine Auffälligkeiten, Patient 05-001 hatte auffällige Testergebnisse für alle vier Bereiche und Patient 11-01, der nach vier Infusionen mit Sebelipase alfa verstarb, zeigte eine normale Feinmotorik und Adaption und Sprache zum Screening-Zeitpunkt. Eine Erhebung der Bereiche Grobmotorik und soziale Kontakte war für diesen Patienten nicht möglich.

Für zwei dieser drei Patienten wurden auch Daten Post-Baseline erhoben (Studienwoche 24). Patient 05-001 wurde in der Screening-Phase und Post-Baseline in allen Bereichen als auffällig bewertet und Patient 01-003, der unauffällig in allen Bereichen zur Screening-Phase war, zeigte eine auffällige Grobmotorik in Studienwoche 24. Es wurden nur wenige weitere Zeitpunkte erhoben.

Für insgesamt fünf Patienten lagen keine Ergebnisse zu Screening oder Studienbeginn sondern lediglich zu Post-Baseline vor (Studienwoche 24). Der Bereich Grobmotorik war auffällig in drei und normal in den anderen beiden Patienten. Die Bereiche Sprache, Feinmotorik und Adaption und soziale Kontakte waren in vier Patienten normal und in einem Patienten auffällig.

Zusammenfassend zeigte sich also bei der Mehrzahl der Patienten keine Verbesserung aber auch keine Verschlechterung der Entwicklung der Säuglinge unter Behandlung mit Sebelipase alfa. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die geringe Patientenzahl und die wenigen und teilweise unterschiedlichen Messzeitpunkte zurückzuführen.

Der Denver II-Entwicklungstest ist hierbei nicht als Test zu verstehen, der die spätere Entwicklung ermittelt, er dient lediglich dazu potentielle Entwicklungsschwierigkeiten in verschiedenen Bereichen aufzudecken. Meilensteine in der Entwicklung, die mittels des Denver II-Tests gemessen wurden, waren in den Patienten, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden, weitestgehend normal (ab Studienwoche 24 und später). Es liegen allerdings keine Vergleichswerte mit unbehandelten Säuglingen mit LAL-Mangel vor. In den eingeschlossenen Patienten der LAL-1-NH1-Studie wurde der Denver II-Entwicklungstest nicht durchgeführt und auch in der Literatur gibt es diesbezüglich keine Angaben. Aus diesem Grund ist die Aussagekraft bezüglich dieses Endpunkts als sehr gering einzustufen.

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LAL-CL03	Ein **unerwünschtes Ereignis (UE)** wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung oder Verschlechterung eines Gesundheitszustandes eines Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht. Der Prüfarzt schätzt die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UEs ein. Die Schwere der UEs wurde nach *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, Version 4, bewertet. UEs, die nicht explizit in CTCAE aufgeführt waren, wurden auf einer 5-Punkte-Skala bewertet: Stufe 1 (mild), Stufe 2 (moderat), Stufe 3 (schwerwiegend), Stufe 4 (lebensbedrohlich) und Stufe 5 (Tod). Die UEs wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt: nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder zusammenhängend mit der Medikation.
	Ein **schwerwiegendes UE (SUE)** ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder zu Folgendem führt: • Tod • unmittelbar lebensbedrohend • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhanden Hospitalisierung [a] • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler • persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit • ein wichtiges medizinisches Ereignis, das - basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung - den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern. Alle UEs, die keines der obigen Kriterien erfüllen, wurden als nicht schwerwiegendes UE betrachtet. Alle SUEs mussten dem Sponsor sofort und spätestens 24 Stunden nach Feststellen des Prüfarztes gemeldet werden. UEs wurden durch Eltern oder Erziehungsberechtigte berichtet oder durch spezifische Fragen erfasst. UEs wurden ab dem Datum der Einverständniserklärung (*informed consent*) bis zum Studienende (nach der Nachbeobachtungsphase von etwa 30 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation) erfasst. Alle UEs wurden gemäß MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Version 13.1) kodiert.
LAL-1-NH01	nicht zutreffend [b]

[a] Durch das schwere und lebensbedrohliche Krankheitsbild des LAL-Mangels im Säuglingsalter wurde davon ausgegangen, dass die Studienteilnehmer in den ersten Studienwochen stationär behandelt wurden. Eine Fortsetzung dieser Hospitalisierung während der Studie wurde nicht als SUE klassifiziert. Eine Hospitalisierung für studienbedingte Prozeduren war in manchen Fällen aufgrund von institutionellen Auflagen erforderlich. Eine Hospitalisierung um studienbedingte Prozeduren einzuführen wurde nicht als SUE klassifiziert.
[b] Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie und eine Einschätzung des Verzerrungspotentials ist somit nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor. Dies gilt auch für die unerwünschten Ereignisse (UEs). Ein Patient der Studie LAL-CL03 wurde unter ATU behandelt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) und es lagen für diesen Patienten keine Daten zu milden UEs aus Studienwoche 0 bis Studienwoche 39 vor, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte. Es ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisorientierte Berichterstattung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UEs), die im Verlauf der Behandlungsphase aufgetreten sind, wurden alle neun Patienten der Studie LAL-CL03 herangezogen. In Tabelle 4-92 wird die Anzahl der UEs, die im Laufe der Studie berichtet wurden, gelistet. Dies umfasst alle UEs unabhängig davon, ob sie mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen.

Tabelle 4-92: Patienten mit UEs in der LAL-CL03-Studie

	Alle behandelten Patienten nach Alter n (%)						
	Gesamt (N=9)	**0 bis 3 Monate [a] (N=9)**	**>3 bis 6 Monate [a] (N=6)**	**>6 bis 12 Monate [a] (N=6)**	**>12 bis 18 Monate (N=5)**	**>18 bis 24 Monate (N=2)**	**>24 Monate (N=1)**
Gesamtrate UEs	9 (100)	8 (89)	5 (83)	5 (83)	4 (80)	2 (100)	1 (100)
Therapie-assoziierte UEs [b]	5 (56)	4 (44)	1 (17)	3 (50)	2 (40)	1 (50)	1 (100)
Gesamt IAR [c]	4 (44)	3 (33)	2 (33)	3 (50)	2 (40)	1 (50)	1 (100)
Gesamtrate SUEs	8 (89)	7 (78)	4 (67)	3 (50)	1 (20)	2 (100)	0
Therapie-assoziierte SUEs [b]	1 (11)	1 (11)	0	0	0	0	0
Anpassung der Dosierung durch UEs [d]	5 (56)	3 (33)	1 (17)	1 (17)	1 (20)	1 (50)	0

	Alle behandelten Patienten nach Alter n (%)						
	Gesamt (N=9)	**0 bis 3 Monate [a] (N=9)**	**>3 bis 6 Monate [a] (N=6)**	**>6 bis 12 Monate [a] (N=6)**	**>12 bis 18 Monate (N=5)**	**>18 bis 24 Monate (N=2)**	**>24 Monate (N=1)**
Studienabbruch durch UEs	0	0	0	0	0	0	0
Tod [e]	3 (33)	3 (33)	0	0	0	0	0

N: Anzahl der Patienten der jeweiligen Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE(s): unerwünschtes Ereignis(se); SUE(s): schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis(se); IAR: Infusions-assoziierte Reaktion(en)

[a] Daten zu nicht-schwerwiegenden UEs waren nicht verfügbar für einen Patienten (02-001) von Studienwoche 0 bis 39 (etwa Monat 9).
[b] Therapie-assoziierte UEs schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden.
[c] IAR schließt alle Ereignisse ein, die während einer Sebelipase alfa-Infusion oder innerhalb vier Stunden nach einer Sebelipase alfa-Infusion auftraten, und die durch einen Prüfarzt als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden.
[d] Anpassungen in der Dosierung umfassen eine Verminderung der Dosis, eine Unterbrechung der Dosierung sowie ein dauerhaftes Einstellen der Infusionen.
[e] Tod wird im Rahmen dieses Dossiers als separater patientenrelevanter Endpunkt Mortalität (Überleben bis 12 Monate) diskutiert.

Für alle neun Patienten (100 %) der Studie wurden UEs berichtet (Gesamtrate). Acht Patienten (89 %) zeigten mindestens ein schwerwiegendes UEs (SUE). Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um Komplikationen und Komorbiditäten, die mit der Erkrankung und nicht mit der Medikation in Zusammenhang stehen. Lediglich ein Patient (Patient 02-003) zeigte SUEs, die mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurden. dabei handelte es sich um Tachykardie (Stufe 3), Blässe (Stufe 3), Schüttelfrost (Stufe 2) und Fieber (Stufe 2). Diese Ereignisse wurden als Infusions-assoziierte Ereignisse (IARs) klassifiziert.

Fünf der neun Patienten (56 %) zeigten Therapie-assoziierte UEs (Ereignisse, die als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden). Die meisten dieser Ereignisse waren auf IARs zurückzuführen, denn nur vier Ereignisse wurden nicht als IARs klassifiziert. Bei diesen handelte es sich um Durchfall (Stufe 1) in Patient 02-001, Refluxkrankheit (Stufe 1) und Erbrechen (Stufe 2) in Patient 02-002 sowie Erbrechen (Stufe 1) in Patient 05-001.

IARs (unabhängig vom Schweregrad) wurden insgesamt in vier von neun Patienten (44 %) berichtet. Auf IARs wird in Abschnitt 4.3.2.3.3.8 näher eingegangen.

Die Sebelipase alfa-Dosierung wurde im Laufe der Studie für fünf Patienten (56 %) angepasst (Dosierungsunterbrechung oder Reduktion der Dosis), was aber bei keinem dieser Patienten zu einer permanenten Reduktion der Dosis führte. Kein Studienteilnehmer hat die Studie wegen UEs abbrechen müssen. Drei der Studienteilnehmer (33 %) verstarben in den ersten Lebensmonaten an Komplikationen des LAL-Mangels aufgrund eines bereits sehr weit fortgeschrittenen Krankheitszustandes. Zwei dieser Patienten hatten lediglich eine Sebelipase alfa-Infusion (0,35 mg/kg) vor ihrem Versterben erhalten. Die Todesursachen waren Leberversagen bzw. eine peritoneale Blutung im Alter von etwa drei Monaten. Der dritte Patient hatte bis zu seinem Tod im Alter von etwa vier Monaten insgesamt vier Infusionen mit Sebelipase alfa erhalten (zwei Infusionen mit 0,35 mg/kg und zwei mit 1 mg/kg) und

verstarb voraussichtlich an den Folgen einer schwerwiegenden Hirnblutung. Keines dieser Ereignisse wurde mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht. Das Ereignis Tod wird unter Abschnitt 4.3.2.3.3.1 unter dem primären Endpunkt „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ näher beschrieben und diskutiert.

Tabelle 4-93 zeigt eine Auflistung von UEs, die, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation, mindestens in einem Patienten der LAL-CL03-Studie berichtet wurden.

Tabelle 4-93: Auflistung unerwünschte Ereignisse, die in mehr als einem Patienten in der LAL-CL03-Studie berichtet wurden

Systemorganklassen (SOCs) **Bevorzugte Bezeichnung (PT)**	**Alle behandelten Patienten (N=9)**	
	Ereignisse **n**	**Patienten** **n (%)**
Gesamtrate UEs	**279**	**9 (100)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**53**	**8 (89)**
Erbrechen	20	6 (67)
Durchfall	17	6 (67)
Zahnen (*teething*)	2	2 (22)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**20**	**6 (67)**
Dehydrierung	3	2 (22)
metabolische Azidose	2	2 (22)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**18**	**6 (67)**
Windeldermatitis	6	3 (33)
Hautausschlag	4	2 (22)
Nesselsucht	4	3 (33)
Ekzem	2	2 (22)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**60**	**5 (56)**
Rhinitis	7	5 (56)
infizierte Einstichstelle	6	3 (33)
gerätebezogene Infektion (*device related infection*)	6	3 (33)
Nasopharyngitis	5	3 (33)
virale Ohrenentzündung	3	2 (22)
Bronchiolitis	2	2 (22)
Infektion der oberen Atemwege	2	2 (22)
Windpocken	2	2 (22)
virale Infektion	2	2 (22)

Systemorganklassen (SOCs) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Alle behandelten Patienten (N=9)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**44**	**5 (56)**
Fieber (Pyrexie)	26	5 (56)
Hyperthermie	3	2 (22)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**7**	**5 (56)**
Anämie	5	4 (44)
Herzerkrankungen	**10**	**5 (56)**
Tachykardie	6	2 (22)
Bradykardie	2	2 (22)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**19**	**4 (44)**
Husten	11	3 (33)
Rhinorrhoe	2	2 (22)
Gefäßerkrankungen	**6**	**4 (44)**
Blässe	2	2 (22)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	**2**	**2 (22)**
Hydrozele	2	2 (22)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; SOC: Systemorganklasse *(System Organ Class)*; PT: Bevorzugte Bezeichnung *(Preferred Term)*

Insgesamt wurden 279 UEs von den neun Patienten berichtet. Die Mehrzahl der UEs fiel in die Kategorie gastrointestinale Erkrankungen (53 Ereignisse in 8 Patienten (89 %)) gefolgt von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (20 Ereignisse in 6 Patienten (67 %)) und Erkrankungen der Haut und des Unterzellgewebes (18 Ereignisse in 6 Patienten (67 %)). Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Erbrechen (20 Ereignisse in 6 Patienten (67 %)), Durchfall (17 Ereignisse in 6 Patienten (67 %)) und Fieber (26 Ereignisse in 5 Patienten (56 %)).

Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da es sich bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer um Patienten kaukasischer Herkunft handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es liegen keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

4.3.2.3.3.8 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LAL-CL03	***Infusions-bedingte Reaktionen*** Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Studienprotokoll Infusions-assoziierte Reaktionen (*Infusion-associated reaction*, IAR [a]) definiert. Der Prüfarzt schätzt die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UEs ein. Die Schwere der UEs wurde nach *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, Version 4, bewertet. UEs, die nicht explizit in CTCAE aufgeführt waren, wurden auf einer 5-Punkte-Skala bewertet: Stufe 1 (mild), Stufe 2 (moderat), Stufe 3 (schwerwiegend), Stufe 4 (lebensbedrohlich) und Stufe 5 (Tod). Die UEs werden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt: nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder zusammenhängend mit der Medikation. Ein IAR wurde als UE definiert, das entweder im Laufe von zwei Stunden nach der Infusion der Studienmedikation oder das innerhalb von vier Stunden nach der Infusion der Studienmedikation auftrat und durch den Prüfarzt als mindestens wahrscheinlich zusammenhängend mit der Studienmedikation bewertet wurde. UEs außerhalb dieses Zeitfensters konnten durch den Prüfarzt ebenfalls als IAR klassifiziert werden, wenn die Symptome zu einer IAR passten und in Zusammenhang mit einer Infusion standen. Zur Unterstützung des Prüfarztes wurden hierfür generelle Anzeichen und Symptome einer IAR im Studienprotokoll aufgeführt.
	Immunogenität Ein weiteres unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse war die Bildung von Anti-Wirkstoff-Antikörper (*Anti-drug antibodies*, ADAs), welche mittels Bluttests (Bestimmung des Serumtiters) ermittelt wurde. Die Blutproben zur Messung der ADA wurden in der Screening-Phase oder Studienwoche 0 und an Studienwoche 2, 8, 12, 16, 20 sowie24 entnommen. Ab Studienwoche 24 wurde alle sechs Monate getestet. Wenn ein Patient eine moderate bis schwerwiegende IAR zeigte, wurde ein zusätzlicher Test auf Antikörperbildung vor der nächsten Infusion mit Sebelipase alfa durchgeführt. Die Anwesenheit von Antikörpern im Serum der Patienten wurde mittels ELISA-Test getestet. Patienten, die ein positives Testergebnis hatten, wurden auch auf die Anwesenheit neutralisierender Antikörper getestet. Neutralisierende Antikörper sind Antikörper, die die LAL-Enzymaktivität oder die zelluläre Aufnahme hemmen. Die LAL-Enzymaktivität wurde mittels eines enzymatischen aktivitäts-basierten Neutralisierungstest durchgeführt. Die Hemmung der zellulären Aufnahme von Sebelipase alfa erfolgte *in vitro* mittels kultivierten Makrophagen der Ratten und durch Messung der intrazellulären LAL-Aktivität. Diese *in vitro*-Methode wird derzeit validiert. Ein zentrales Labor war für die Analyse der Antikörperbildung zuständig. Für die Analyse der Hemmung der LAL-Enzymaktivität wurden einige Proben durch das Synageva-Labor durchgeführt. Eine medizinische Überprüfung und Vergleich dieser Ergebnisse mit Ergebnissen des zentralen Labors ergaben keine bedeutenden Diskrepanzen. Die Hemmung der zellulären LAL-Aufnahme wurde ausschließlich im Synageva-Labor gemessen. Alle UEs wurden gemäß MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Version 13.1) kodiert.

Studie	Operationalisierung
LAL-1-NH01	nicht zutreffend [b]

[a] Der Begriff IAR wurde im Studienbericht durchgehend verwendet und nicht der Begriff IRR (*infusion-related reaction*), der im Studienprotokoll aufgeführt wird. IAR ist gleichbedeutend mit IRR, allerdings grenzt IAR deutlicher ab, dass es sich um ein Ereignis handelt, dass mit der Infusion der Studienmedikation in Zusammenhang steht, aber nicht eindeutig zugeordnet werden kann.
[b] Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie, deren Verzerrungspotential daher nicht sinnvoll eingeschätzt werden kann. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem potenziell hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Eine Beurteilung der Umsetzung des ITT-Prinzips ist ebenfalls nicht möglich, da alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt werden. Eine Verblindung liegt nicht vor. Es ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisorientierte Berichterstattung. Für einen Patienten, der unter ATU behandelt wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1), lagen für Studienwoche 0 bis Studienwoche 39 keine Daten zu milden UEs vor, was zu einer Verzerrung der Daten führen kann.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Infusions-assoziierte Reaktionen (IARs)

In Tabelle 4-95 werden alle IARs, die in der Studie LAL-CL03 auftraten, gelistet.

Tabelle 4-95: Übersicht aller in der LAL-CL03-Studie aufgetretenen IARs

Systemorganklassen (SOCs) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Alle behandelten Patienten (N=9)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)
Gesamtrate IARs	**47**	**4 (44)**
Herzerkrankungen	**6**	**2 (22)**
Tachykardie	6	2 (22)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**7**	**4 (44)**
Erbrechen	5	3 (33)
Durchfall	1	1 (11)
Würgereiz	1	1 (11)

Systemorganklassen (SOCs) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Alle behandelten Patienten (N=9)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**24**	**3 (33)**
Fieber (Pyrexie)	15	3 (33)
Schüttelfrost	4	1 (11)
Hyperthermie	2	1 (11)
Extravasation	1	1 (11)
Ödem an der Infusionsstelle	1	1 (11)
gereizte Haut	1	1 (11)
Untersuchungen	**2**	**2 (22)**
erhöhte Körpertemperatur	1	1 (11)
verringerte Sauerstoffsättigung	1	1 (11)
Erkrankungen des Nervensystems	**1**	**1 (11)**
Hypotonie	1	1 (11)
Psychiatrische Erkrankungen	**1**	**1 (11)**
Agitation	1	1 (11)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**1**	**1 (11)**
Husten	1	1 (11)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**2**	**2 (22)**
Nesselsucht	2	2 (22)
Gefäßerkrankungen	**3**	**2 (22)**
Blässe	2	2 (22)
Hypertonie	1	1 (11)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; SOC: Systemorganklasse *(System Organ Class)*; PT: Bevorzugte Bezeichnung *(Preferred Term)*; IAR(s): Infusions-assoziierte Reaktion(en)

Vier der neun Patienten (44 %) (bzw. vier der sechs Patienten (67 %), die mehr als vier Infusionen erhalten haben (PPS)) entwickelten insgesamt 47 IARs. Am häufigsten wurden Fieber (Pyrexie), Erbrechen und Tachykardie beobachtet. Drei dieser Patienten (Patient 01-002, 02-001 und 02-003) hatten wiederkehrende IARs nach Infusionen mit 1 mg/kg und 3 mg/kg der Studienmedikation, die als mittlere bis schwerwiegende IARs eingestuft wurden. Patient 02-002 hatte während einer Infusion mit einer Dosis von 1 mg/kg eine milde IAR (Erbrechen).

Die meisten IARs, die im Laufe der Studie beschrieben wurden, waren mild (Stufe 1). Moderate bis schwerwiegende (Stufe 2 bis 3) IARs wurden für drei Patienten mit einer Studienmedikation von 3 mg/kg beobachtet. Dabei handelte es sich bei zwei Patienten

(Patient 01-002 und 02-001) um nicht wiederkehrende IARs (Nesselsucht bzw. einem Ödem an der Infusionsstelle), wohingegen ein weiterer Patient (Patient 02-003) insgesamt neun moderate bis schwerwiegende IARs während drei Infusionen mit der Studienmedikation hatte. Diese IARs bestanden aus moderatem Fieber (Pyrexie) und schwerwiegender Tachykardie in Studienwoche 6, moderatem Schüttelfrost, moderatem Fieber (Pyrexie) sowie schwerwiegender Blässe und Tachykardie in Studienwoche 12 und moderatem Schüttelfrost, moderatms Fieber (Pyrexie) sowie aus einer verringerten Sauerstoffsättigung in Studienwoche 34. Diese IARs traten zeitgleich mit erheblichen Infektionen auf. In Studienwoche 6 hatte dieser Patient eine schwerwiegende gerätebezogene Sepsis, drei Tage nach der Infusion mit der Studienmedikation in Studienwoche 12 wies er eine moderate, infizierte Einstichstelle auf und es wurde eine schwerwiegende gerätebezogene Infektion am Tag der Infusion in Studienwoche 34 berichtet.

Alle IARs konnten erfolgreich durch eine Unterbrechung der Infusion, eine Reduzierung der Infusionsrate und/oder durch konventionelle Maßnahmen mit Antipyretika (z.B. Paracetamol oder Ibuprofen) und Antihistaminika (z.B. Hydroxyzin HCL, Chlorphenamin, Desloratadin, Dexchlorpheniramin) kontrolliert werden. Ein Patient (Patient 02-003) erhielt zudem eine Sauerstofftherapie im Zuge einer IAR, die mit einer verringerten Sauerstoffsättigung einherging, und eine isotonische Kochsalzlösung nach dem Auftreten von Blässe, Fieber, Tachykardie und Schüttelfrost. Ein weiterer Patient (Patient 02-001) erhielt nach einer Extravasation eine Glukoselösung (intravenös).

Die meisten IARs klangen noch am selben Tag und alle bis auf eine (Nesselsucht) innerhalb von zwei Tagen ab. Keine der IAR führte zu einem Studienabbruch. Eine Vorbehandlung zur Vermeidung von IARs war routinemäßig nicht vorgesehen, wurde jedoch in den drei Patienten mit wiederkehrenden IARs durchgeführt.

Immunogenität

Anti-Wirkstoff-Antikörperbildung

In der Screening-Phase lagen Daten für sechs der neun Patienten vor. Alle sechs Patienten wurden negativ auf Anti-Wirkstoff-Antikörper getestet. Während der Studie konnte die Antikörperbildung lediglich für sieben Patienten gemessen werden, da zwei Patienten (06-003 und 11-001) in den ersten Studienwochen verstarben.

Tabelle 4-96: Antikörper-Bildung zu irgendeinem Zeitpunkt in der LAL-CL03-Studie

Ergebnis	Anzahl Patienten n (%)
N	9
Positiv	4 (44 %)
Negativ	3 (33 %)
Unbekannt	2 (22 %)

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten

Vier der sieben getesteten Patienten wurden im Laufe der Studie positiv auf Sebelipase alfa-spezifische Antikörper getestet (Tabelle 4-96). Die Antikörper wurden erstmals in Studienwoche 5 (Patient 01-002), Studienwoche 8 (Patient 01-003 und 02-003) oder Studienwoche 59 (Patient 02-001) identifiziert. Zu diesem Zeitpunkt erhielten drei der Patienten eine Sebelipase alfa-Dosis von 1 mg/kg und ein Patient von 3 mg/kg. Ein fortbestehender positiver Antikörperbefund wurde für drei Patienten berichtet und ein Patient (Patient 01-003) zeigte ein einmaliges positives Ergebnis in Studienwoche 8. Die drei Patienten mit mehrfach positiven Testergebnissen zeigten abnehmende Titer im Laufe der Studie und bei zweien dieser Patienten wurden am letzten erhobenen Zeitpunkt keine Antikörper mehr identifiziert.

Eine Kaplan-Meier Analyse ergab, dass die Wahrscheinlichkeit keine Antikörper zu bilden in der 2. Studienwoche bei 1,00 lag, in Studienwoche 6 bei 0,82 und in Studienwoche 10 bei 0,50 (Tabelle 4-97). Auf eine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve wird aufgrund der geringen Fallzahl und fehlenden Vergleichbarkeit an dieser Stelle verzichtet.

Tabelle 4-97: Kaplan-Meier-Schätzer zu „Zeit bis zum ersten positiven Antikörperbefund“

Zeit bis zum ersten positiven Antikörperbefund (Wochen)	Wahrscheinlichkeit eines negativen Antikörperbefunds	Anzahl der Patienten mit einem positiven Antikörperbefund	Patienten unter Risiko
0	1,00	0	7
2	1,00	0	6
4	1,00	0	6
6	0,83	1	5
8	0,67	2	4
10	0,50	3	3

Neutralisierende Antikörper

Für die vier Patienten, die Anti-Wirkstoff-Antikörper entwickelten, wurde zusätzlich getestet, ob es sich um neutralisierende Antikörper handelt, die die LAL-Enzymaktivität hemmen. Zwei der Patienten (50 %) zeigten mit dem Auftreten der Antikörper eine verminderte LAL-Enzymaktivität. Patient 01-002 zeigte mit 18,9 % eine verhältnismäßig geringe Hemmung in Studienwoche 5 und eine starke Hemmung zu weiteren Messzeitpunkten (70,9 % bis 90,3 %). Patient 02-003 zeigte ein starke Hemmung der Enzymaktivität während der gesamten Studiendauer (Studienwoche 8: 83,2 % und Studienwoche 8 bis Studienwoche 48: 82,1 % bis 89,9 %). Bei diesem Patienten konnten jedoch am letzten erhobenen Zeitpunkt keine Antikörper mehr nachgewiesen werden, so dass auch keine weitere Messung der LAL-Enzymaktivität zu diesem Zeitpunkt erhoben wurde.

Für zwei der Patienten mit Antikörperbildung wurde zudem getestet, ob die neutralisierenden Antikörper auch die zelluläre LAL-Aufnahme beeinflusst. Beide Patienten zeigten ein positives Testergebnis zu Studienwoche 72 (Patient 01-002) bzw. Studienwoche 23 und 25 (Patient 02-003). Da bei diesem *in vitro*-Test jedoch die intrazelluläre LAL-Enzymaktivität

gemessen wird und beide Patienten auch Antikörper gebildet hatten, die die Enzymaktivität hemmten, ließen sich keine abschließende Aussagen zur zellulären LAL-Aufnahme treffen. Zudem ist der Test zur Messung der zellulären LAL-Aufnahme noch nicht abschließend validiert.

Auswirkung der Antikörperbildung auf das klinische Ansprechen der Studienmedikation

Da die Antikörperentwicklung gegen die Studienmedikation Auswirkung auf das klinische Ansprechen haben kann, wurden Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang untersucht. Es wurde vermutet, dass die Anwesenheit neutralisierender Antikörper in Patient 01-002 mit der anhaltenden geringen Gewichtsentwicklung in Zusammenhang stand. Allerdings ergaben sich 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.

Auswirkung der Antikörperbildung auf Therapie-assoziierte UEs, SUEs und IARs

Zur Analyse der Auswirkungen der Antikörperbildung auf die Sicherheit wurde die Frequenz und der Schweregrad der Therapie-assoziierten UEs, der SUEs und IARs vor und nach der Antikörperbildung betrachtet.

Therapie-assoziierte UEs wurden bei drei der vier Patienten mit Antikörperbildung beobachtet. Bei UEs, die in mehr als einem Patienten auftraten, handelte es sich um Tachykardie (n=2), Blässe (n=2) und Fieber (n=2). Bei den Patienten, die keine Antikörperbildung aufwiesen, wurden Erbrechen (n=2) und Refluxkrankheit (n=1) als Therapie-assoziierte UEs berichtet. Therapie-assoziiertes UEs, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen und die vor und nach der Antikörperbildung beobachtet wurden, verschlimmerte sich nicht nach dem Auftreten des positiven Antikörperbefunds.

SUEs wurden bei allen vier Patienten, die Antikörper entwickelten, berichtet. Bei SUEs, die bei mehr als einem Patienten auftraten, handelte es sich um Fieber (n=2), eine infizierte Einstichstelle (n=2) und eine gerätebezogene Infektion (*device related infection*) (n=2). Therapie-assoziierte SUEs, die als IAR bewertet wurden, wurden bei einem Patienten mit Antikörperbildung (Patient 02-003) beobachtet. Diese Ereignisse (Tachykardie, Fieber, Blässe und Schüttelfrost) traten nach dem ersten positiven Antikörperbefund auf. In Patienten ohne Antikörperbildung wurden keine Therapie-assoziierten SUEs berichtet. Unter den SUEs, die vor und nach der Antikörperbildung auftraten, verschlimmerte sich lediglich ein Ereignis (infizierte Einstichstelle) nach dem Auftreten des positiven Antikörperbefunds.

IARs wurden für drei der vier Patienten mit Antikörperbildung berichtet. Bei IARs, die bei mehr als einem Patienten nach der Antikörperbildung auftraten, handelte es sich um Tachykardie (n=2), Erbrechen (n=2), Fieber (n=2) und Blässe (n=2). Erbrechen wurde ebenfalls als IAR für einen Patienten ohne Antikörperbildung gelistet. Unter den IARs, die vor und nach der Antikörperbildung auftraten, verschlimmerte sich kein Ereignis nach dem Auftreten des positiven Antikörperbefunds.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass kein Studienteilnehmer die Studie aufgrund von UEs jeglicher Art vorzeitig abbrechen musste. IARs wurden in der Mehrzahl der Patienten beobachtet, jedoch konnten sie in allen Fällen kontrolliert werden. Die meisten Studienteilnehmer waren kaukasischer Herkunft und es ist davon auszugehen, dass sich die Ergebnisse zu UEs auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Bei der einzigen vorliegenden interventionellen Studie, der LAL-CL03-Studie, wurden *a priori* keine Subgruppenanalysen geplant oder durchgeführt. Dies ist insbesondere auf die sehr geringe Fallzahl (n=9) zurückführen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen zusammengefasst. Adjustierte indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt und nicht randomisierte parallel-kontrollierte Studien lagen nicht vor. Es werden die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Überleben bis zum 12. Lebensmonat

PES (LAL-CL03) versus unbehandelte Patienten mit frühen Gedeihstörungen (LAL-1-NH01)

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

Sechs der neun eingeschlossenen Patienten (67 %) waren im 12. Lebensmonat noch am Leben. Das mediane Sterbealter der drei verstorbenen Patienten der LAL-CL03-Interventionsstudie lag bei 2,9 Monaten (Spanne: 2,8 bis 4,3 Monate) und die Patienten verstarben nach nur ein bis vier Infusionen mit Sebelipase alfa. In allen drei Fällen wurde der Tod nicht mit der Studienmedikation sondern mit einem bereits zu weit fortgeschrittenen Krankheitsverlauf zu Studienbeginn in Verbindung gebracht.

In der retrospektiven Beobachtungsstudie LAL-1-NH01, welche als Kontrolle herangezogen wurde, lebte nach 12 Monaten keiner der unbehandelten Patienten mit frühen Gedeihstörungen mehr. Das mediane Sterbealter lag in dieser Patientengruppe bei nur drei Monaten (n = 21, Spanne: 1,44 bis 7,09 Monate).

PES (LAL-CL03) versus unbehandelte Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörungen (LAL-1-NH01)

Da ein Patient der LAL-CL03-Studie das Kriterium der frühen Gedeihstörung nicht erfüllte, aber dennoch in die Studie eingeschlossen wurde, wurde eine vergleichbare Patientengruppe der LAL-1-NH01-Studie herangezogen.

Von diesen 25 unbehandelten Patienten (mit oder ohne frühe Gedeihstörungen) überlebte lediglich ein Patient bis zum 12. Lebensmonat und das mediane Sterbealter der Säuglinge lag bei nur drei Monaten (n=25, Spanne: 1,44 bis 19,34 Monate). Somit ergibt sich für Säuglinge mit LAL-Mangel unter Behandlung mit Sebelipase alfa (LAL-CL03) im Vergleich zu diesen 25 Patienten (LAL-1-NH01) ebenfalls eine dramatische, hochsignifikante und klinisch relevante Verbesserung der Überlebensrate (OR: 47,99; 95 % KI [4,210; 546,956]; p = 0,0018 und RR: 16,67, 95 % KI [2,312; 120,128], p = 0,0052).

Sensitivitätsanalyse: PPS (LAL-CL03) versus LAL-1-NH01

Eine Sensitivitätsanalyse der Studienpopulation von LAL-CL03, welche Patienten einschließt, die mindestens vier Infusionen erhalten haben, zeigte ebenfalls einen klinisch relevanten Effekt mit einem Peto-Odds Ratio von 135,5 (95 % KI [17,495; 1049,684]; p < 0,0001; RR: 35,75; 95 % KI [2,262; 565,028]; p = 0,0111) für den Vergleich mit der unbehandelten Population mit frühen Gedeihstörungen (n = 21) bzw. mit einem Odds Ratio von 144 (95 % KI [7,824; 2650,253]; p = 0,0008; RR: 21,43; 95 % KI [3,067; 149,718]; p = 0,0020) für den Vergleich mit der unbehandelten Population mit oder ohne frühe Gedeihstörungen der Studie LAL-1-NH01 (n = 25).

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

Überleben nach dem 12. Lebensmonat (LAL-CL03)

Sechs der neun Patienten von LAL-CL03 waren zum Zeitpunkt des Bewertungsstichtages noch am Leben. Das Alter der Säuglinge variierte zu diesem Zeitpunkt mit 12,0, 15,7, 15,8, 20,4, 25,1, und 42,2 Monaten stark, so dass zu diesem Zeitpunkt noch keine abschließende Beurteilung zum Überleben der Säuglinge mit LAL-Mangel unter der Behandlung mit Sebelipase alfa über den 12. Lebensmonat hinaus möglich war. Da jedoch zwei dieser Patienten bereits (bzw. fast) das dritte Lebensjahr erreicht hatten und sich ein Patient im vierten Lebensjahr befand, ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Sebelipase alfa zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führt, die weit über den 12. Lebensmonat hinausgeht.

Morbidität

Es wurden unterschiedliche patientenrelevante Endpunkte, die der Morbidität zuzuordnen sind, im Rahmen LAL-CL03-Studie erhoben.

Altersabhängiges Gewicht (WFA)

Für acht der neun Patienten der LAL-CL03-Studie lagen Baseline-WFA-Werte vor. Für Patient 01-001 und Patient 06-003 lag nur ein Wert aus der Screening-Phase bzw. zu Baseline vor. Beide Patienten verstarben früh nach nur einer Infusion mit Sebelipase alfa.

Zu Baseline lag das mediane WFA-Perzentil bei 3 % (n=8) mit einer Spanne von 0 % bis 11,5 % in den sieben Patienten mit frühen Gedeihstörungen und ein WFA-Perzentil von 77 % in dem Patienten, der noch keine frühe Gedeihstörungen aufwies (Patient 01-003). Über die Zeit wurde eine konstante und deutliche Verbesserung des WFA-Perzentils unter Behandlung mit Sebelipase alfa beobachtet. Dennoch ergab die Auswertung des Behandlungseffekts zu unterschiedlichen Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Änderungen zu Baseline. Es ist dabei aber generell zu beachten, dass es sich um eine sehr kleine Studienpopulation handelt (n=4 bei Studienwoche 60), weshalb die statistische Aussagekraft als sehr gering einzuschätzen ist.

Als Vergleichswerte wurden Daten der Patienten mit bzw. mit und ohne frühe Gedeihstörungen aus der LAL-1-NH01-Studie herangezogen. Ohne Behandlung verläuft der LAL-Mangel im Säuglingsalter rapid-progressiv und fatal. Das mediane WFA-Perzentil des Geburtsgewichts der Patienten der Beobachtungsstudie mit frühen Gedeihstörungen lag bei 46 %. Vor der Diagnose bzw. vor dem Tod lag es nur noch bei 0,4 % bzw. 0,2 %. In der LAL-CL03-Studie lag das mediane WFA-Perzentil zur Geburt bei 81 % und zu Baseline nur noch bei 3,08 %. Im Gegensatz zum natürlichen Krankheitsverlauf zeigten die Patienten der LAL-CL03-Studie unter wöchentlichen Sebelipase alfa-Infusionen eine deutliche Verbesserung der Gedeihstörung (medianes WFA-Perzentil: 21,44 %). Diese Verbesserung stellt zusätzlich zu der verbesserten Überlebenszeit der Säuglinge mit LAL-Mangel einen großen Behandlungserfolg dar, der in den meisten Patienten nur vier Wochen nach Behandlungsbeginn bereits einsetzte.

ALT

Für sieben der neun Patienten (77,8 %) lagen ALT-Werte zu Baseline über dem alters- und geschlechtsabhängigen oberen Normalwert (ULN, *Upper Limit of Normal*). Mit einer Sebelipase alfa-Dosierung von 0,35 mg/kg reduzierten sich die ALT-Werte bereits in Studienwoche 1 nach Behandlungsbeginn (mediane Veränderung von Baseline: -23,0 U/L, prozentuale Veränderung: -31,3 %). Nach 4 Wochen wurde bereits eine Reduktion der ALT-Werte um 66 % beobachtet (mediane Veränderung -33.0 U/L, p=0,0625), die dann im Laufe der Studie relativ konstant auf diesem Niveau blieb. Der Behandlungseffekt war jedoch nicht statistisch signifikant, was mit großer Wahrscheinlichkeit auf die sehr geringe Patientenzahl der Studie (n=4 in Studienwoche 60) und auf hohe intra- und interindividuelle Schwankungen der Studienpopulation zurückzuführen ist.

Die Daten zu der natürlichen Entwicklung der ALT-Werte in Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter wurden der LAL-1-NH01 entnommen und deskriptiv dargestellt. Während sich die ALT-Werte in der LAL-CL03-Studie direkt nach Beginn der Studienmedikation deutlich normalisiert hatten, zeigten Patienten der LAL-1-NH01-Studie bis zum Tod eine fortschreitende Verschlechterung der ALT-Werte.

Die Leberfehlfunktion ist ein maßgeblicher Faktor, der zu dem rapid-progressiven und fatalen Krankheitsverlauf führt und es ist davon auszugehen, dass die Verbesserung der Leberfunktion zu der deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit maßgeblich beiträgt.

Lebervolumen

Für fünf der neun Patienten der LAL-CL03-Studie lagen Daten zum Lebervolumen zu Baseline und zu mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt vor (gemessen mittels MRT oder Ultraschall) und diese werden als Vielfaches des Normalwertes (MN, *multiples of normal*) angegeben. Für vier dieser Patienten wurde eine deutliche Verringerung des Lebervolumens im Studienverlauf festgestellt. Lediglich ein Patient (Patient 02-001), der zu Baseline ein nur geringfügig erhöhtes Lebervolumen (1,87 MN) zeigte, wies im Zeitverlauf der Sebelipase alfa-Behandlung keine wesentlichen Veränderungen in diesem Endpunkt auf.

Bei LAL-1-NH01 lagen für alle Patienten Ergebnisse zum Lebervolumen aus mindestens einem bildgebenden Verfahren (Röntgen, MRT, Computertomographie (CT) und/oder Ultraschall) vor. Alle 21 bzw. 25 Patienten (unbehandelte Patienten mit frühen Gedeihstörungen bzw. unbehandelte Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörungen) wiesen zu mindestens einer Messung eine abnormal, vergrößerte Leber auf. Es liegen keine Verlaufsdaten in der Beobachtungsstudie vor.

Eine massive Vergrößerung des Lebervolumens ist ein wesentliches Merkmal des LAL-Mangels im Säuglingsalter, das auf ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung hindeutet. Die Behandlung mit Sebelipase alfa führte zu einer deutlichen Verringerung des Lebervolumens in der LAL-CL03-Studie.

Milzvolumen

Für fünf der neun Patienten der LAL-CL03-Studie lagen Daten zum Milzvolumen (MRT oder Ultraschall) zu Baseline und zu mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt vor. Diese werden entsprechend dem Lebervolumen als MN angegeben. Für vier dieser Patienten wurde eine deutliche Verringerung des Milzvolumens im Studienverlauf festgestellt. Lediglich ein Patient (Patient 02-001) zeigte trotz Behandlung mit Sebelipase alfa keine wesentlichen Veränderungen des Milzvolumens auf.

Bei LAL-1-NH01 lagen für alle Patienten Ergebnisse zum Milzvolumen aus mindestens einem bildgebenden Verfahren (Röntgen, MRT, CT und/oder Ultraschall) vor. Die Mehrzahl der Patienten (20 von 21 unbehandelten Patienten mit frühen Gedeihstörungen (95,2 %) bzw. 24 von 25 unbehandelten Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörungen (96 %)) wiesen zu mindestens einer Messung eine abnormal vergrößerte Milz auf. Es liegen keine Verlaufsdaten in der Beobachtungsstudie vor.

Eine massive Vergrößerung des Milzvolumens ist ein wesentliches Merkmal des LAL-Mangels im Säuglingsalter, das auf ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung hindeutet. Die Behandlung mit Sebelipase alfa führt zu einer deutlichen Verringerung des Milzvolumens in der LAL-CL03-Studie.

Denver II-Entwicklungstest

Der Denver II-Entwicklungstest ist ein standardisierter, altersentsprechender Test, um die Entwicklung von Kindern im Alter von einem Monat bis zum 6. Lebensjahr zu erfassen. In diesem Test werden die vier Bereiche Feinmotorik und Adaption, Grobmotorik, Sprache und soziale Kontakte erfasst und anhand empirischer Vergleichsdaten gesunder Säuglinge bewertet. Daten zum Denver II-Entwicklungstest lagen für sieben der neun Patienten vor und werden deskriptiv dargestellt. In vier Patienten wurden Daten zu mindestens zwei Zeitpunkten erhoben. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde keine Verbesserung aber auch keine Verschlechterung der Entwicklung der Säuglinge unter Behandlung mit Sebelipase alfa festgestellt.

Es ist allerdings anzumerken, dass keine Vergleichswerte mit unbehandelten Patienten vorliegen, da der Denver II-Entwicklungstest für die Patienten der LAL-1-NH1-Studie nicht durchgeführt wurde. Aus diesem Grund und durch die limitierte Datenlage ist die Aussagekraft bezüglich dieses Endpunktes als sehr gering einzustufen.

Sicherheit

Da es sich bei der LAL-CL03-Studie um eine armige, offene Interventionsstudie handelt, werden die unerwünschten Ereignisse (UEs) lediglich deskriptiv dargestellt.

Gesamtraten (UEs und SUEs)

Alle neun Patienten (100 %) berichteten UEs und acht Patienten (89 %) schwerwiegende UEs (SUEs). Die Mehrheit der berichteten UEs konnten den Systemorganklassen (SOCs) gastrointestinale Erkrankungen (53 Ereignisse in 8 Patienten (89 %)), Stoffwechsel- und

Ernährungsstörungen (20 Ereignisse in 6 Patienten (67 %)) und Erkrankungen der Haut und des Unterzellgewebes (18 Ereignisse in 6 Patienten (67 %)) zugeordnet werden. Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Erbrechen (20 Ereignisse in 6 Patienten (67 %)), Durchfall (17 Ereignisse in 6 Patienten (67 %)) und Fieber (26 Ereignisse in 5 Patienten (56 %)). In den meisten Fällen handelte es sich dabei um Komplikationen und Komorbiditäten, die mit der Erkrankung LAL-Mangel und daher als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden.

Therapie-assoziierte UEs

Fünf Patienten (56 %) hatten Therapie-assoziierte UEs (Ereignisse, die als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden). Ein Patient zeigte Therapie-assoziierte SUEs, die mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht und als Infusions-assoziierte Reaktionen (IARs) bewertet wurden. Bei den nicht als IARs klassifizierten Therapie-assoziierten Ereignissen handelte es sich um Durchfall, Erbrechen und Refluxkrankheit der Stufe 1 und Erbrechen der Stufe 2.

Kein Studienteilnehmer hat die Studie aufgrund von UEs abgebrochen. Die Sebelipase alfa-Dosierung wurde im Laufe der Studie bei fünf Patienten (56 %) angepasst (Dosierungsunterbrechung oder Reduktion der Dosis), was aber bei keinem dieser Patienten zu einer permanenten Reduktion der Dosis führte. Drei der Studienteilnehmer (33 %) verstarben in den ersten Lebensmonaten nach bereits einer bzw. vier Sebelipase alfa-Infusionen an Komplikationen des LAL-Mangels durch einen bereits sehr weit fortgeschrittenen Krankheitszustand (siehe Mortalität).

IARs

Es traten insgesamt bei vier der neun Patienten (44 %) Infusions-assoziierte UEs auf (unabhängig vom Schweregrad), diese wurden als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt. Am häufigsten wurden Fieber (Pyrexie), Erbrechen und Tachykardie beobachtet. Drei dieser Patienten hatten wiederkehrende IARs nach Infusionen mit 1 mg/kg und 3 mg/kg der Studienmedikation, die als mittlere bis schwerwiegende IARs eingestuft wurden. Patient 02-002 hatte während einer Infusion mit einer Dosis von 1 mg/kg eine milde IAR (Erbrechen). Ein Patient berichtete schwerwiegende IARs (s. o.). Keine der IARs führte jedoch zum Studienabbruch und alle IARs konnten erfolgreich durch eine Unterbrechung der Infusion, eine Reduzierung der Infusionsrate und/oder durch konventionelle Maßnahmen mit Antipyretika und Antihistaminika kontrolliert werden.

Immunogenität

Daten zum Auftreten von Immunogenität während der Studie LAL-CL03 lagen für sieben Patienten vor. Vier dieser sieben Patienten (44%) wurden im Laufe der Studie positiv auf Anti-Wirkstoff-Antikörper getestet. Ein fortbestehender positiver Antikörperbefund wurde für drei Patienten berichtet und ein Patient (Patient 01-003) zeigte ein einmaliges positives Ergebnis in Studienwoche 8. Die drei Patienten mit mehrfach positiven Testergebnissen zeigten einen abnehmenden Titer im Laufe der Studie und bei zweien dieser Patienten konnten am letzten erhobenen Zeitpunkt gar keine Antikörper mehr identifiziert werden.

Zwei Patienten (50 %) zeigten mit dem Auftreten der Antikörper eine verminderte LAL-Enzymaktivität (neutralisierende Antikörper). Es wurde vermutet, dass die Anwesenheit neutralisierender Antikörper in Patient 01-002 mit der anhaltenden geringen Gewichtszunahme in Zusammenhang stehen könnte. Es gab keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Antikörper und weiteren klinischen Endpunkten sowie keine Hinweise auf eine Verschlimmerung der Therapie-assoziierten UEs, SUEs oder IARs nach der Antikörperbildung. Aufgrund der geringen Fallzahl und der fehlenden Vergleichsgruppe lassen sich jedoch keine abschließenden Aussagen zu den UEs und dem Einfluss der Antikörperbildung auf die UEs und den Behandlungseffekt treffen.

Zusammenfassung

Insgesamt erweist sich Sebelipase alfa als wirksames Arzneimittel zur der Behandlung von Säuglingen mit LAL-Mangel. Insbesondere führt Sebelipase alfa zu einer klinisch relevanten, erheblichen Verringerung der Mortalität, aber auch zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der körperlichen Entwicklung (altersabhängiges Gewicht WFA) und einer signifikanten Verbesserung der Leber- und Milzfunktion. Gleichzeitig erscheint Sebelipase alfa als gut verträglich und die meisten Therapie-assoziierten UEs wurden als mild bis moderat eingestuft (Stufe 1 bis Stufe 2). Wie auch bei anderen Enzymersatztherapien muss das mögliche Auftreten von IARs jedoch generell bei der Anwendung berücksichtigt werden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Sebelipase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Somit 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 daher nicht erbracht werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Nur für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Sebelipase alfa identifiziert (die Zulassungsstudie ARISE). Die Ergebnisse zum LAL-Mangel im Säuglingsalter beruhen hingegen auf der einarmigen Zulassungsstudie LAL-CL03 und deren historischer Vergleichsstudie LAL-1-NH01. Aufgrund der unterschiedlichen Evidenzgrade wird die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise im Folgenden für diese Studien getrennt dargelegt.

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

Für den LAL-Mangel im Säuglingsalter wurden ausschließlich Unterlagen eingereicht, die nicht der Evidenzstufe I b (RCT) der Klassifizierung von Unterlagen nach dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (§ 5, Abs. 6) entsprechen. Gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerfO des G-BA ist es anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstruktionen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen. Bei der LAL-CL03-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie, die die Behandlung von Säuglingen mit LAL-Mangel mit Sebelipase alfa untersucht. Die Begründung hierfür liegt zum einen in der Seltenheit der Erkrankung und zum anderen in der Schwere der Erkrankung. Durch fehlende alternative Therapiemöglichkeiten, keine Aussicht auf Verbesserung und dem rapid-progressiven und fatalen Krankheitsverlauf ist die Durchführung einer RCT oder parallel vergleichender Studien aus ethischen Gründen für Säuglinge ohne Enzymaktivität nicht möglich. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der Zulassung von Sebelipase alfa zur Beurteilung der Ergebnisse der LAL-CL03-Studie Ergebnisse aus einer retrospektiven, nicht-interventionellen Studie (LAL-1-NH01) herangezogen. Diese Studie wurde durchgeführt, um das Krankheitsbild und den natürlichen Krankheitsverlauf des sehr seltenen LAL-Mangels im Säuglingsalter zu untersuchen und darzustellen. Gleichzeitig diente sie im Rahmen der Zulassung von Sebelipase alfa als historische Referenz für die Wirksamkeitsstudie LAL-CL03.

Vergleichbarkeit der Studien

Eine ausreichende Vergleichbarkeit der Studien ist gegeben (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1). So waren beide Patientengruppen in Bezug auf das Alter beim Auftreten erster Symptome, das Alter bei der Diagnose, in der Geschlechterverteilung und Ethnizität vergleichbar. Zu diesem Vergleich wurden lediglich die Patienten der LAL-1-NH01-Studie herangezogen, die unbehandelt (keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation) waren und eine gesicherte Diagnose des LAL-Mangels (Mutationsanalyse oder Messung der Enzymaktivität) hatten. Beide Kriterien waren auch Ein- bzw. Ausschlusskriterium der LAL-CL03-Studie. Ein weiteres Einschlusskriterium der LAL-CL03-Studie waren frühe Gedeihstörungen in den ersten sechs Lebensmonaten.[29] Durch ein Amendement (Amendement 8) wurde ein weiterer Patient eingeschlossen, der diese frühe Gedeihstörung gemäß Definition (noch) nicht aufwies, bei dem aber durch einen sehr schweren und rapid-progressiven Krankheitsverlauf davon auszugehen war, das er ohne Behandlung nicht überleben würde. Aus diesem Grund wurden letztlich sowohl unbehandelte Patienten mit frühen Gedeihstörungen als auch unbehandelte Patienten (mit oder ohne frühe Gedeihstörungen) für den historischen Vergleich herangezogen.

Das Verzerrungspotential beider Studien, auf denen der Nachweis des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens von Sebelipase alfa bei der Behandlung von Säuglingen mit LAL-Mangel beruhen, LAL-CL03 und LAL-1-NH01, kann aufgrund des vorliegenden Studiendesigns nicht beurteilt werden. Bei einer einarmigen Studie sowie bei einer retrospektiven Beobachtungsstudie muss aber von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Anforderungen der EMA (ICH E10)

Da es aus ethischen Gründen nicht möglich war und ist, eine RCT oder generell parallel vergleichende Studien für Säuglinge mit LAL-Mangel durchzuführen (die Ein-Jahres-Mortalität beträgt ohne EET nahezu 100 %), stellen die vorliegenden Studien die bestmögliche Evidenz dar. Laut der EMA (ICH E10) ist eine Verwendung einer externen Kontrolle nur in Situationen indiziert, in denen die Behandlung einen dramatischen Effekt hat und der natürliche Krankheitsverlauf in hohem Maße vorhersehbar ist. Die Verwendung externer Kontrollen sollte sich auf objektive Endpunkte beschränken, die verlässlich für jeden Patienten vorhergesagt werden können. Zusätzlich sollten mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt werden (z. B. Baseline-Charakteristika, Diagnostik und Begleittherapie) und nur sehr wenige oder keine Vergleichstherapien vorhanden sein [1].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die historische Kontrolle insbesondere zur Bewertung des primären Wirksamkeitsendpunktes „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“

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

herangezogen. Hierbei handelt es sich um einen objektiven Endpunkt, der verlässlich für jeden Patienten zu berichten ist. Einflussfaktoren wie Baseline-Charakteristika, Diagnostik und Begleittherapie wurden berücksichtigt und in den Einschlusskriterien beider Studien definiert und abgeglichen. Es gibt zudem keine wirksamen Therapien für den LAL-Mangel und vorhandene Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich auf eine Symptombehandlung. Die Behandlung mit Sebelipase alfa führt außerdem zu einem dramatischen Effekt hinsichtlich der Mortalität der Säuglinge.

Die Bedingungen, um eine externe bzw. historische Kontrolle heranziehen zu können, waren somit insbesondere durch den fatalen Krankheitsverlauf und fehlende, alternative Behandlungsmöglichkeiten gegeben (gemäß ICH E10: *Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials*) [1]. Der Vergleich der Sebelipase alfa-Behandlung mit der retrospektiven Kontrollstudie LAL-1-NH01 im Rahmen eines historischen Vergleiches ist aus oben genannten Gründen die bestmögliche Option der Darstellung der Evidenz.

ARISE (LAL-CL02, LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter)

Die im Dossier dargelegten Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens des Orphan Drugs Sebelipase alfa für Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter basieren auf der Auswertung der pivotalen Zulassungs-Studie ARISE (LAL-CL02). Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase 3-Studie im Parallelgruppendesign, die die Wirksamkeit von Sebelipase alfa (1 mg/kg Infusion einmal alle zwei Wochen) gegenüber Placebo bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter untersuchte.

Bei ARISE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) und damit entspricht die vorliegende Evidenz dem höchsten Grad der Evidenzklassifizierung des IQWiG [5]. ARISE weist außerdem auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagesicherheit auf. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde unterschiedlich bewertet, da bei den Erhebungen zum Volumen und Fettanteil der Organe nicht für alle Patienten der Studie Ergebnisse vorlagen. Eine Ersetzung der fehlenden Werte wurde in der primären Analyse nicht vorgenommen. Es liegt aber eine Sensitivitätsanalyse vor, bei der die fehlenden Werte durch den Mittelwert aller vorhandenen Baseline-Werte bzw. durch den Mittelwert der Behandlungsgruppe ersetzt wurden. Dennoch kann ein verzerrender Effekt für diese Endpunkte nicht ausgeschlossen werden.

Herangezogene Endpunkte im Rahmen dieses Dossiers

Die Untersuchung des Zusatznutzens in beiden Patientenpopulationen wurde anhand der folgenden Endpunkte durchgeführt:

Tabelle 4-98: Übersicht der Endpunkte, die für die Untersuchung des Zusatznutzens herangezogen wurden

Endpunktkategorie	**Endpunkt**	**LAL-CL03/ LAL-1-NH01 (Säuglingsalter)**	**ARISE (Kindes- und Erwachsenenalter)**
Mortalität	Überleben bis zum 12. Lebensmonat	X	-
Morbidität	altersabhängige Gewicht (WFA)	X	-
	ALT/Normalisierung der ALT-Werte	X	X
	Lebervolumen /Reduktion des Lebervolumens	X	X
	Reduktion des Leberfettanteils	-	X
	Milzvolumen /Reduktion des Milzvolumens	X	X
	Reduktion des Milzfettanteils	-	X
	Reduktion der LDL-C-Werte	-	X
	Anstieg der HDL-C-Werte	-	X
	FACIT-Fatigue	-	X
	Denver II-Entwicklungstest	X	-
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	CLDQ-Fragebogen	-	X
	PedsQL™-Fragebogen	-	X
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen	X	X
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	X	X

Bei den genannten Endpunkten handelt es sich ausnahmslos um patientenrelevante Endpunkte.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben wurde, weichen die dargestellten Endpunkte des LAL-Mangels im Säuglingsalter geringfügig von den dargestellten Endpunkten des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalters ab. So werden folgende patientenrelevanten Endpunkte in der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den LAL-Mangel in Säuglingen nicht aufgeführt: Leber- und Milzfettgehalt, Reduktion der LDL-Cholesterinwerte, Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte, FACIT-Fatigue, CLDQ- und PedsQL™-Fragebögen.

Der Leber- bzw. Milzfettgehalt wird mittels einer MRT-basierten Methode, Multiecho Gradientecho-MRT zur Bestimmung der Protonendichte-Fettfraktion (PDFF), ermittelt. Für diese Bestimmung ist es erforderlich, dass der Patient die Luft für 15 bis 30 Sekunden anhält. Da dies bei Säuglingen kaum umzusetzen ist, wurden Daten zum Leber- und Milzfettgehalt in den Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 nicht erhoben.

Die starke Dyslipidämie ist insbesondere relevant für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, da sie ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Für Säuglinge mit LAL-Mangel hat die Dyslipidämie durch die sehr geringe Lebenserwartung eine untergeordnete Rolle. Zudem ist die Interpretation der Ergebnisse sehr schwierig, da Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter häufig eine Malabsorption, die sich als Unterernährung und Erschöpfung äußert, aufweisen, die einen Einfluss auf die Serumlipid-Konzentrationen haben kann. Aus diesen Gründen wurden die Endpunkte Reduktion der LDL-Cholesterinwerte und Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte nicht dargestellt und nicht zur Beurteilung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa in der Behandlung des LAL-Mangels im Säuglingsalter herangezogen.

Zur Beurteilung der gesamtkörperlichen Entwicklung der Säuglinge, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wurde der Denver II-Entwicklungstest durchgeführt, der wiederum für den LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nicht relevant ist und nur bei Säuglingen bzw. Kindern von 1 Monat bis 6 Jahren angewandt wird.

Der Endpunkt „altersabhängiges Gewicht (WFA)“ wird für den LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nicht dargestellt, da die Gedeihstörungen in dieser Population auf Grund des Alters und der bereits fortgeschrittenen Entwicklung der Patienten weniger relevant sind. Aus diesem Grund liegen keine aussagekräftigen Daten vor.

Für den LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde Mortalität lediglich im Rahmen der Sicherheit erhoben, da bei einer Studiendauer von 20 Wochen die Mortalität mit großer Wahrscheinlichkeit nicht aufgezeigt werden kann.

In Kindern und Erwachsenen ist die Progressionsrate im Gegensatz zu den Säuglingen sehr heterogen, so dass es nicht möglich ist, eine Placebo-kontrollierte Studie in der Größe und Länge durchzuführen, die nötig wäre, um den medizinischen Zusatznutzen von Sebelipase alfa bezüglich der langsam fortschreitenden Lebererkrankung (dekompensierte Zirrhose, Leberversagen, Mortalität) oder der kardiovaskulären Erkrankungen (kardial bedingte Mortalität) in der sehr seltenen Erkrankung des LAL-Mangels zu zeigen. Der medizinische Zusatznutzen von Sebelipase alfa wird bereits eindrucksvoll in den Studien mit Säuglingen mit LAL-Mangel gezeigt (dramatischer Effekt hinsichtlich der Mortalität), so dass eine längere Placebo-kontrollierte Studienphase aus ethischen Gründen nicht umsetzbar ist. Um den Krankheitsverlauf und Behandlungsmöglichkeiten der LAL-Patienten und auch von Merkmalsträgern zu untersuchen, wurde bereits ein globales Register (LAL-REG-12; *„An Observational Disease and Clinical Outcomes Registry of Patients with Lysosomal Acod Lipase (LAL) Deficiency (Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease) and Carriers of the Disorder“*) initiiert. Dieses ist allerdings nicht auf die Behandlung mit Sebelipase alfa beschränkt und es liegen derzeit noch keine Ergebnisse vor.

Die Ergebnisse der Studie in den Säuglingen mit LAL-Mangel lassen sich auf eine breitere Patientenpopulation übertragen, da viele der klinisch relevanten Symptome des LAL-Mangels nicht nur in Säuglingen, sondern in allen Altersgruppen und Krankheitsausprägungen auftreten. Aus diesem Grund wurden in der ARISE-Studie mehrere Endpunkte evaluiert, die –

zusammen betrachtet – die Wirksamkeit von Sebelipase alfa aufzeigen. So lassen die Ergebnisse, wie die Reduktion und Normalisierung der ALT-Werte, die Verbesserung der Leberparameter und Cholesterinwerte, auf ein mit großer Sicherheit deutlich reduziertes Risiko für krankheitsspezifische Folgeerkrankungen schließen. Dieser medizinische Nutzen ist insbesondere von großer Bedeutung, da viele Patienten bereits im sehr jungen Alter massive Leberschädigungen aufweisen, wie in den Leberbiopsien in der ARISE-Studie gezeigt wurde. Dieses Vorgehen wurde auch durch die EMA bestätigt, welche ein beschleunigtes Zulassungsverfahren auf Basis der Daten zur Säuglingen mit LAL-Mangel eingeleitet hatte (siehe auch Abschnitt 4.5.2) [78, 79].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Sebelipase alfa (Kanuma®) ist für die Langzeitbehandlung von Patienten mit LAL-Mangel in allen Altersgruppen zugelassen. Bisher gibt es noch keine sicheren und wirksamen Therapien für diese Patienten. Sebelipase alfa ist daher das erste Arzneimittel, das speziell für Patienten mit LAL-Mangel entwickelt wurde und das als Enzymersatztherapie direkt an der Ursache der schwerwiegenden Erkrankung ansetzt, indem es das fehlende Enzym LAL ersetzt.

Bei dem LAL-Mangel handelt es sich um eine seltene Erkrankung und Sebelipase alfa wurde der Orphan Drug Status zugesprochen [80]. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Somit erfolgt im Rahmen des vorliegenden Dossiers lediglich eine Bewertung des Ausmaßes (gering, beträchtlich, erheblich, nicht quantifizierbar) des Zusatznutzens.

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

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa in Säuglingen mit LAL-Mangel basiert auf der einarmigen, offenen Studie LAL-CL03. In dieser Studie wird für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ ein historischer Vergleich mit der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie LAL-1-NH01 herangezogen. Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine sehr schwerwiegende, progrediente Erkrankung handelt, die, sofern gar keine LAL-Aktivität vorliegt, in den ersten Lebensmonaten zum Tod führt. Es sind bislang keine alternative Therapien zugelassen, und die Behandlung des LAL-Mangels beschränkt sich auf eine Symptombehandlung [3, 4].

Die folgende Tabelle 4-99 zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrunde liegenden Ergebnisse.

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (historischer Vergleich: LAL-CL03/LAL-1-NH01)

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

Bezeichnung des Endpunktes	Auswertung	Effektmaß; [95% KI]; p-Wert (historischer Vergleich)	Ausmaß des Zusatznutzens
	Überlebenszeit-analyse [a]	HR = 0,147; 95 % KI [0,042; 0,517]; p = 0,0008	
	Überlebenszeit-analyse [b]	HR = 0,172; 95 % KI [0,050; 0,586]; p = 0,0017	
Morbidität			
altersabhängiges Gewicht (WFA)	Veränderung von Baseline [c]	kein signifikanter Unterschied	nicht quantifizierbar
ALT	Veränderung von Baseline [c]	kein signifikanter Unterschied	nicht quantifizierbar
Lebervolumen	deskriptiv	nicht zutreffend	nicht quantifizierbar
Milzvolumen	deskriptiv	nicht zutreffend	nicht quantifizierbar
Denver II-Entwicklungstest	deskriptiv	nicht zutreffend	nicht quantifizierbar
Sicherheit			
UEs, schwerwiegende UEs und UEs, die zum Therapieabbruch führen	deskriptiv	nicht zutreffend	nicht quantifizierbar
UEs von besonderem Interesse	deskriptiv	nicht zutreffend	nicht quantifizierbar

KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschte Ereignisse; WFA: *weight-for-age*, ALT: Alanin-Aminotransferase; HR: Hazard Ration; RR: relatives Risiko; OR: Odds Ratio; OR*: Peto-Odds Ratio; PES: Primary Efficacy Set; PPS: Per Protocol Set (Patienten, die mindestens vier vollständige Infusionen erhalten haben)

[a] Ausschluss von Patienten in die Kontrollstudie LAL-1-NH01, die keine frühen Gedeihstörungen aufwiesen (n=21).
[b] Einschluss von Patienten in die Kontrollstudie LAL-1-NH01, die keine frühen Gedeihstörungen aufwiesen (n=25)
[c] Aufgrund der unterschiedlichen Messzeitpunkte und fehlender standardisierter Messmethoden in der LAL-1-NH01-Studie wurden die Ergebnisse von LAL-CL03 und LAL-1-NH01 nicht statistisch miteinander verglichen sondern nur beschreibend gegenübergestellt.

Interpretation der Ergebnisse zur Mortalität

In Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter bewirkt Sebelipase alfa eine dramatische Verbesserung der Überlebensrate. Laut IQWiG-Methodenpapier kann von einem dramatischen Effekt ausgegangen werden, wenn der Verlauf der Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar ist, keine Behandlungsoptionen bestehen und eine medizinische Intervention zur Umkehr des deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patienten belegt werden kann. Ein dramatischer Effekt ist somit ausreichend für einen Nutzenbeleg, wenn z. B. „*von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben*.“ [5]

Diese Beschreibung und Kriterien treffen auf die Behandlung des LAL-Mangels mit Sebelipase alfa im Säuglingsalter zu. Im natürlichen Krankheitsverlauf versterben die Säuglinge mit LAL-Mangel in der Regel in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten. In der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 verstarben alle unbehandelte Patienten sogar in den ersten sechs Lebensmonaten [3, 4, 15]. Da aus ethischen Gründen die Durchführung einer RCT oder anderer parallel vergleichender Studien nicht möglich war, wurde in der LAL-CL03-Studie ein historischer Vergleich mit der Studie LAL-1-NH01 herangezogen. Wie bereits unter Abschnitt 4.4.1 beschrieben wurde, stellt ein Vergleich der Sebelipase alfa-Behandlung mit einer historischen Kontrolle trotz des wahrscheinlich hohen Verzerrungspotentials in diesem Fall die bestmögliche Evidenz dar. Dieses wurde entsprechend von der EMA bestätigt und dem zu bewertenden Arzneimittel wurde durch den dramatischen Effekt in Säuglingen eine beschleunigte Beurteilung der Zulassungsanträge (*accelerated assessment*) für diese lebensbedrohliche Erkrankung zugesprochen, was die Ausnahmestellung dieses Arzneimittels zusätzlich unterstreicht [78, 79].

In der LAL-CL03-Studie lebten unter Behandlung mit Sebelipase alfa noch sechs der neun Patienten zu Studienende (> 12. Lebensmonat). Das Alter der Säuglinge variierte zu diesem Zeitpunkt mit 12,0, 15,7, 15,8, 20,4, 25,1, und 42,2 Monaten stark, so dass bei Fertigstellung des vorliegenden Dossiers noch keine abschließende Beurteilung zum Überleben der Säuglinge über den 12. Lebensmonat hinaus möglich war. Da jedoch zwei dieser Patienten bereits bzw. fast das dritte Lebensjahr erreicht hatten und sich ein Patient schon im vierten Lebensjahr befand, ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Sebelipase alfa zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebensrate führt, die weit über den 12. Lebensmonat hinausgeht.

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

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

Interpretation der Ergebnisse zur Morbidität

Frühe Gedeihstörungen sind zentrale Manifestationen des LAL-Mangels im Säuglingsalter, die maßgeblich zu der frühen Mortalität der Patienten beitragen. Die Auswertung des Behandlungseffekts der Gewichtsentwicklung (WFA) zu unterschiedlichen Zeitpunkten ergab keine signifikanten Änderungen zu Baseline. So wurde zu Studienwoche 60 zwar eine mediane Verbesserung des WFA-Perzentils um 13,46 % erzielt; diese war aber nicht statistisch signifikant (p=0,1250). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass es sich um eine sehr kleine Studienpopulation handelt (n=4 bei Studienwoche 60), weshalb die statistische Aussagekraft als gering einzuschätzen ist. Trotz des statistisch nicht signifikanten Ergebnisses wird daher ein mit großer Wahrscheinlichkeit positiver Behandlungseffekt angenommen werden und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die Therapie abgeleitet.

Die massive Leber- und Milzvergrößerung und der einhergehende Funktionsverlust der Organe sind vorrangige Symptome des LAL-Mangels im Säuglingsalter und tragen wesentlich zum Versterben der Säuglinge noch vor Erreichen des ersten Lebensjahres bei. Anhaltend erhöhte Werte für Transaminasen, welche das Ausmaß der Leberschädigung widerspiegeln, werden in der Literatur für den LAL-Mangel einheitlich in allen Altersgruppen beschrieben [4]. Während die ALT-Werte im natürlichen Krankheitsverlauf (LAL-1-NH01-Studie) kontinuierlich ansteigen, führt die Behandlung mit Sebelipase alfa in sehr kurzer Zeit zu einer raschen Reduktion und zu einer Normalisierung der ALT-Werte. Der Behandlungseffekt war jedoch statistisch nicht signifikant, was höchstwahrscheinlich auf die geringe Patientenzahl der Studienpopulation und auf hohe intra- und interindividuelle Schwankungen der Messgröße bei Säuglingen zurückzuführen ist. Daher wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Zusätzlich zu der Reduktion der Leberschädigung wurde eine deutliche Verringerung des Leber- und Milzvolumens im Studienverlauf bei vier von fünf Patienten, für die Ergebnisse vorlagen, erreicht. In der Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 wiesen hingegen alle Patienten eine massive Lebervergrößerung und bis auf einen Patienten auch eine massive Vergrößerung der Milz auf. Da die Messwerte der retrospektiven Studie nicht standardisiert erhoben wurden und die Messdaten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorliegen, wurde auf einen statistischen Vergleich verzichtet und das Ausmaß des Zusatznutzens kann nicht quantifiziert werden.

Die Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Sebelipase alfa eine normale bzw. unauffällige gesamtkörperliche Entwicklung der Säuglinge ermöglicht, was ein patientenrelevantes Behandlungsziel darstellt. Die limitierte Datenlage und fehlende Vergleichsgruppe ließen allerdings keine statistischen Auswertungen zu, weshalb das Ausmaß des Zusatznutzens ebenfalls nicht quantifiziert werden kann.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Morbidität

Eine massive Vergrößerung des Leber- und Milzvolumens und die Fehlfunktion der Leber sind maßgebliche Faktoren, die zu dem rapid-progressiven und fatalen Krankheitsverlauf beitragen. Es ist somit davon auszugehen, dass die beobachtete Verbesserung der Leberfunktion und Reduktion des Leber- und Milzvolumens zu der Erhöhung der

Überlebensrate maßgeblich beitragen. In diesem Zusammenhang ist auch die Verbesserung des altersabhängigen Gewichts (WFA) zu sehen, die sich in den meisten Patienten nach nur wenigen Wochen der Behandlung einstellte. Eine Verringerung der frühen Gedeihstörung deutet auf eine deutliche Verbesserung der gastrointestinalen Symptome wie z.B. der Malabsorption hin, was wiederum auch zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufes und einer Verlängerung der Lebenserwartung beiträgt und von entscheidender Bedeutung für die gesamtkörperliche Entwicklung ist.

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

Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit

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

Alle neun Patienten der Studie zeigten UEs und bei acht Patienten traten SUEs auf. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um Komplikationen und Komorbiditäten, die mit der Erkrankung und nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen. Lediglich ein Patient zeigte SUEs, die mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurde. Diese wurden als Infusions-assoziierte Reaktionen (IARs) bewertet. Kein Studienteilnehmer hat die Studie aufgrund von UEs abbrechen müssen.

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

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

Aufgrund der geringen Fallzahl und der fehlenden Vergleichspopulation lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse nicht quantifizieren. Sebelipase alfa wird als ein sicheres und gut verträgliches Arzneimittel zur Behandlung des LAL-Mangels im Säuglingsalter eingeschätzt. Zusammenfassend werden die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in Anbetracht des Schweregrads der Erkrankung und der sehr frühen Mortalität der Säuglinge als von untergeordneter Rolle für die schwerkranken Patienten sowie als kontrollierbar eingestuft. Ein größerer Schaden durch die Behandlung mit Sebelipase alfa wird ausgeschlossen. Aufgrund der Datenlage mit der fehlenden

Kontrollgruppe wird für den Endpunkt Sicherheit letztlich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Sebelipase alfa (Kanuma®) ist für die Langzeitbehandlung von Patienten mit LAL-Mangel jeden Alters zugelassen, allerdings liegen für die betroffenen Altersgruppen Studien unterschiedlichen Evidenzgrades vor. Die nachfolgende Tabelle stellt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten anhand der Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie ARISE dar. Diese vergleicht innerhalb von 20 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa bei Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter. Eine längere Studiendauer wäre hinsichtlich der Erfassung des Endpunkts Mortalität wünschenswert gewesen. Da sich bei der Anwendung von Sebelipase alfa bei Säuglingen bereits ein dramatischer Effekt hinsichtlich der Mortalität gezeigt hat, ist es ethisch nicht vertretbar, den Patienten über einen längeren Zeitraum das aktive Arzneimittel aufgrund eines Placebo-Arms vorzuenthalten und irreversible Organschäden in Kauf zu nehmen.

Sofern möglich, wurde das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Konfidenzintervalle (KI) von dichotomen Effektmaßen bestimmt. Liegen ein nicht schwerwiegendes (bzw. nicht schweres) Symptom (bzw. Folgekomplikation) und Nebenwirkungen vor, wird ein Effekt gemäß des Methodenpapier des IQWiG als „beträchtlich“ eingestuft, wenn die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,8 unterschreitet. In den Fällen, wo die Effektschätzer invers berechnet wurden (ein großer Effekt entspricht somit einem großen Effektschätzer) wurde für entsprechend für ein beträchtliches Ausmaß das untere KI herangezogen, welches einen Wert von 1,25 überschreiten müsste.

Lagen stetige Effektmaße ohne validiertes Response-Kriterium vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertsdifferenzen ($p<0,05$) eine standardisierte Mittelwertsdifferenz in Form von Hedges‘ g (H’g) zur Bewertung der Relevanz des Gruppenunterschiedes herangezogen. In Anlehnung an einen Vorschlag des IQWiGs wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 angenommen, wonach ein Zusatznutzen mit mindestens dem Ausmaß „gering“ auf einem Konfidenzintervall beruht, das Werte von -0,2 und +0,2 nicht einschließt. Denn in diesem Fall kann der relevante Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden [5].

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter (ARISE)

Bezeichnung des End-punktes	**Auswertung**	**Effektmaß; [95% KI]; p-Wert** [b]	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität			
Normalisierung der ALT-Werte	Veränderung von Baseline zu last DB [a]	**Behandlungsdifferenz (absolut)** MD = -51,30; 95 % KI [-67,88; -34,62]; p < 0,0001 H'g = -1,50; 95 % KI [-2,06; -0,95] **Behandlungsdifferenz (prozentual)** MD = -46,84; 95 % KI [-57,52; -36,16]; p < 0,0001 H'g = -2,14; 95 % KI [-2,76; -1,52]	beträchtlich
	Responder-Analyse (≤ ULN)	OR = 6,16; 95 % KI [1,243; 30,518]; p = 0,0260 [c] RR = 4,58; 95 % KI [1,101; 19,087]; p = 0,0365 [d]	gering
	Responder-Analyse (≤ 40 U/L oder > 50 % Reduktion)	OR = 28,00; 95 % KI [5,692; 137,703]; p < 0,0001 [c] RR = 10,00; 95 % KI [2,570; 38,911]; p = 0,0009 [d]	beträchtlich
Reduktion des Lebervolumens	Veränderung von Baseline zu last DB [a]	**Behandlungsdifferenz (absolut)** MD = -0,125; 95 % KI [-0,215; -0,036]; p = 0,0141 H'g = -0,720; 95 % KI [-1,22; -0,22] **Behandlungsdifferenz (prozentual)** MD = -7,622; 95 % KI [-12,99; -2,255]; p = 0,0068 H'g = -0,73; 95 % KI [-1,23; -0,23]	mindestens gering
Reduktion des Leberfettanteils	Veränderung von Baseline zu last DB [a]	**Behandlungsdifferenz (absolut)** MD = -2,796; 95 % KI [-3,971; -1,622]; p < 0,0001 H'g = -1,260; 95 % KI [-1,79; -0,72] **Behandlungsdifferenz (prozentual)** MD = -27,77; 95 % KI [-39,85; -15,70]; p < 0,0001 H'g = -1,22; 95 % KI [-1,75; -0,69]	mindestens gering
Reduktion des Milzvolumens	Veränderung von Baseline zu last DB [a]	**Behandlungsdifferenz (absolut)** MD = -0,541; 95 % KI [-0,928; -0,155]; p = 0,0004 H'g = -0,72; 95 % KI [-1,22; -0,22] **Behandlungsdifferenz (prozentual)** MD = -12,54; 95 % KI [-19,29; -5,797]; p = 0,0002 H'g = -0,95; 95 % KI [-1,47; -0,44]	mindestens gering
Reduktion des Milzfettanteils	Veränderung von Baseline zu last DB [a]	**Behandlungsdifferenz (absolut)** MD = -0,415; 95 % KI [-1,330; 0,499]; p = 0,2068 **Behandlungsdifferenz (prozentual)** MD = 14,01; 95 % KI [-122,5; 150,47]; p = 0,3636	*kein signifikanter Unterschied*
Reduktion der LDL-C-Werte	Veränderung von Baseline zu last DB [a]	**Behandlungsdifferenz (absolut)** MD = -34,9; 95 % KI [-55,16; -14,72]; p = 0,0001 H'g = -0,84; 95 % KI [-1,35; -0,34] **Behandlungsdifferenz (prozentual)** MD = -22,12; 95 % KI [-31,33; -12,90]; p < 0,0001 H'g = -1,17; 95 % KI [-1,70; -0,64]	mindestens gering
Anstieg der HDL-C-Werte	Veränderung von Baseline zu last DB [a]	**Behandlungsdifferenz (absolut)** MD = 6,1; 95 % KI [3,56; 8,63]; p < 0,0001 H'g = 1,17; 95 % KI [0,65; 1,70] **Behandlungsdifferenz (prozentual)**	mindestens gering

Bezeichnung des End-punktes	Auswertung	Effektmaß; [95% KI]; p-Wert [b]	Ausmaß des Zusatznutzens
		MD = 19,547; 95 % KI [12,26; 26,83]; p < 0,0001 H'g = 1,31; 95 % KI [0,77; 1,85]	
FACIT-Fatigue (Gesamtscore)	Veränderung von Baseline zu last DB [a]	**Behandlungsdifferenz** MD = -0,2; p = 0,8731	*kein signifikanter Unterschied* [e]
Lebensqualität			
CLDQ (Gesamtscore)	Veränderung von Baseline zu last DB [a]	**Behandlungsdifferenz** MD = -0,2; p = 0,8734	*kein signifikanter Unterschied* [e]
PedsQL™ (Gesamtscore)	Veränderung von Baseline zu last DB [a]	**Behandlungsdifferenz** MD = -1,75; p = 0,6908	
Sicherheit			
Gesamtrate	Patienten mit UE während der Studie	OR = 0,44; 95 % KI [0,079; 2,467]; p = 0,3527 [c] RR = 0,92; 95 % KI [0,784; 1,085]; p = 0,3309 [d]	*keine signifikanten Unterschiede*
SUE	Patienten mit SUE während der Studie	OR = 1,71; 95 % KI [0,147; 19,79]; p = 0,6693 [c] RR = 1,67; 95 % KI [0,159; 17,49]; p = 0,6702 [d]	
Ausschluss von der Behandlung	Patienten während der Studie	Peto-OR = 6,25; 95 % KI [0,122; 320,42]; p = 0,3613 [f] RR = 2,51; 95 % KI [0,106; 59,54]; p = 0,5681 [f]	
Todesfälle	Todesfälle während der Studie	Es trat kein Todesfall während der doppelblinden Studienphase auf.	

KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschte Ereignisse; ALT: Alanin-Aminotransferase, MD: Mittelwertsdifferenz; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Somit erfolgt lediglich eine Bewertung des Ausmaßes (gering, beträchtlich, erheblich, nicht quantifizierbar) des Zusatznutzens.

[a] Baseline wurde als letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion definiert. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
Als letzte Messung wurde Last DB (*last double blind*) aus dem Studienbericht herangezogen, die die letzte Messung der doppel-blinden Behandlungsphase (DB) beinhaltet (nach 20 Wochen). Wenn der Wert Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte durchgeführte Messung herangezogen.
[b] Sofern es nicht anders angegeben ist, wurden die p-Werte für die Behandlungsdifferenzen mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.
[c] Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem logistischen Modell bestimmt (für n > 0).
[d] Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem log-binomalen Modell bestimmt (für n > 0).
[e] Es liegen keine krankheitsspezifischen Erhebungsbögen zur Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel vor. Daher wurden validierte Fragebögen zur Lebensqualität von Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLDQ und PedsQL™) sowie der FACIT-Fatigue-Fragebogen zur Einschätzung des Symptoms Fatigue in chronischen Erkrankungen herangezogen. Die Ergebnisse dieser Fragebögen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies könnte sowohl in den Fragebögen an sich begründet liegen, die die Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel möglicherweise nicht exakt abbilden, als auch darin, dass die Fragebögen jeweils nur für eine Teilmenge der Patientenpopulation validiert ist. Darüber hinaus schließt die Studie zwar generell Patienten mit Leberschäden ein, gleichzeitig wurden aber Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion (Child-Pugh Klasse C) und Patienten mit vorhergegangener Stammzell- oder Lebertransplantation aus. Die Patienten der Studie haben somit eine chronische Lebererkrankung, die sich aber noch nicht auf die Lebensqualität auswirkt.
[f] Berechnung der Odds Ratio mittels Peto-Methode für n < 0. Berechnung der Risk Ratio mittels Einsetzen von 0,5 statt 0,0 für n < 0. Die p-Werte wurden mittels Gauß-Test bestimmt.

Interpretation der Ergebnisse zu Morbidität

Unter Behandlung von Sebelipase alfa wurde eine signifikante Reduktion der ALT-Werte erreicht, was als relevanter, großer Effekt gewertet wird. Anhand dieser Normalisierung der ALT-Werte, insbesondere unter der Bezugnahme der Responder-Raten (ALT-Werte ≤ ULN

und ALT-Werte ≤ 40 U/L oder Reduktion > 50 %) mit deren entsprechenden Effektschätzern (H'g bzw. OR und RR) und 95 % KI, wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen der Therapie mit Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo abgeleitet.

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

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

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

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

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

Interpretation der Ergebnisse zu Lebensqualität

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

Es wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den beiden Fragebögen ermittelt. Die Aussagekraft der Erhebungsbögen ist aufgrund der fehlenden Validierung eingeschränkt. Die Studie schließt zwar generell Patienten mit Leberschäden ein, gleichzeitig

wurden aber Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion (Child-Pugh Klasse C) und Patienten mit vorhergegangener Stammzell- oder Lebertransplantation ausgeschlossen. Die Patienten der Studie weisen somit eine chronische Lebererkrankung auf, die sich noch nicht auf die Lebensqualität auswirkt. Daher kann der Zusatznutzen von Sebelipase alfa hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel nicht quantifiziert werden.

Interpretation der Ergebnisse zu Sicherheit

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

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Mehrheit der Patienten in den Studien zu Sebelipase alfa war kaukasischer Herkunft. Die Studien berücksichtigen sowohl Säuglinge als auch Kinder und Erwachsene, wobei das mittlere Alter der Patienten der Studie ARISE bei 16 Jahren lag. Auch in Deutschland wird es Patienten jeder Altersklasse geben, wobei mehrheitlich jüngere Patienten zu erwarten sind, die eine Therapie benötigen. Die Studienpopulationen der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 entsprechen im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulationen für Sebelipase alfa. Es ist davon auszugehen, dass alle diagnostizierten Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter aufgrund der Schwere der Erkrankung und dem rapid-progressiven und fatalen Krankheitsverlauf unabhängig von der Herkunft und anderen demographischen Merkmalen mit Sebelipase alfa behandelt werden. Die jeweiligen Studienpopulationen entsprechen also weitestgehend der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation für Sebelipase alfa. Es liegen außerdem keine endpunktspezifischen Faktoren vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen.

Außerdem handelt es sich beim LAL-Mangel um eine genetische Erkrankung, die mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist. Dies trifft besonders auf die betroffenen Säuglinge zu, die keine Enzymrestaktivität aufweisen und daher

in den ersten Lebensmonaten versterben, da es derzeit keine wirksamen Therapiemöglichkeiten gibt. Die Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurden vor und während der Studie ARISE mehrheitlich mit klassischer lipidsenkender Medikation behandelt, dies waren vorwiegend Statine, aber auch Ezetimib oder Gallensäurebinder. Diese Therapie erhöhter LDL-C-Werte ist auch in Deutschland Standardtherapie bei Hypercholesterinämien jeglicher Ausprägung.

Aus diesen Gründen wird abschließend von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Sebelipase alfa auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Abschließende Bewertung

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

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

Die Ergebnisse der Endpunkte Morbidität und Sicherheit deuten auf eine bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Säuglinge mit LAL-Mangel hin, jedoch lässt die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung dieser Endpunkte nicht zu (basierend auf dem historischen Vergleich LAL-CL03/LAL-1-NH01). Die unerwünschten Ereignisse werden in Anbetracht der sehr frühen Mortalität als von untergeordneter Rolle für die schwererkrankten Säuglinge sowie als kontrollierbar eingestuft. Anhand der dramatischen Verlängerung der Überlebensrate und Überlebensdauer der Säuglinge mindestens bis zum ersten Lebensjahr und höchstwahrscheinlich auch darüber hinaus wird insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen für Sebelipase alfa zur Behandlung des LAL-Mangels im Säuglingsalter abgeleitet.

In der Gesamtschau der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wird für Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet (basierend auf der Studie ARISE). Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Erkrankung basierend insbesondere auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (insbesondere Normalisierung der ALT-Werte und Lebervolumenverringerung).

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
LAL-Mangel im Säuglingsalter	erheblicher Zusatznutzen
LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter	beträchtlicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend, es wird kein indirekter Vergleich vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Im Rahmen dieses Dossiers wurden weitere Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens von Sebelipase alfa zur Behandlung des LAL-Mangels im Säuglingsalter eingereicht. Dabei handelt es sich um eine einarmige, offene Studie (LAL-CL03) und eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (LAL-1-NH01), die bereits zur Zulassung für einen historischen Vergleich herangezogen wurde.

Die Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen liegt zum einen in der Seltenheit der Erkrankung LAL-Mangel und zum anderen in der Schwere der Erkrankung im Säuglingsalter. Durch fehlende alternative Therapiemöglichkeiten, keinerlei Aussicht auf Verbesserung und dem rapid-progressiven, fatalen Krankheitsverlauf ist ein Placebo-kontrollierter Studienarm aus ethischen Gründen nicht möglich. Wie aus der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie LAL-1-NH01 ersichtlich wird, versterben die Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter ohne Behandlung in den ersten drei bis sechs Lebensmonaten, so dass es ethisch unangemessen ist, eine Studie höherer Evidenzstufen (RCT oder parallel vergleichender Studien) durchzuführen. Daher wurden zum Vergleich und zur Beurteilung der der LAL-CL03-Studie die Ergebnisse der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie LAL-1-NH01 herangezogen. Diese Studie wurde durchgeführt, um das Krankheitsbild und den natürlichen Krankheitsverlauf des sehr seltenen LAL-Mangels im Säuglingsalter abzubilden. Die Bedingungen, um eine externe bzw. historische Kontrolle heranziehen zu können, waren mit dem fatalen Krankheitsverlauf, fehlender, alternativer Behandlungsmöglichkeiten sowie dem vorliegenden dramatischen Effekt gegeben (siehe auch Abschnitt 4.4.1) [1]. Der Vergleich der Sebelipase alfa-Behandlung mit einer historischen Kontrolle im Rahmen eines historischen Vergleiches stellt somit die bestmögliche Evidenz dar. Gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerfO des G-BA ist es anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstruktionen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen. Dies erscheint aus oben genannten Gründen gerechtfertigt.

Die EMA äußert sich wie folgt zu den Ergebnissen der LAL-CL03-Studie: „*In view of the very promising results observed when treating patients with early onset LAL, the Applicant might consider submitting a MAA for this population without awaiting the results in the late onset LAL population. A rapid access to treatment in the early onset population is considered an important unmet medical need and thus we encourage the Applicant to gather all data they have and assess whether MAA can be pursued for this very limited population. In this respect the Applicant is advised to contact the Agency for a follow-up SA once more data are collected, e.g. min 4-5 patients*.” [79] Dem zu bewertenden Arzneimittel wurde durch den dramatischen Effekt in Säuglingen von der EMA eine beschleunigte Beurteilung der Zulassungsanträge (*accelerated assessment*) für diese lebensbedrohliche Erkrankung zugesprochen, was die Ausnahmestellung dieses Arzneimittels zusätzlich unterstreicht [78].

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[30], Molenberghs 2010[31]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[32]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[33]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

[30] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[31] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[32] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[33] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend, alle dargestellten Endpunkte werden als patientenrelevant betrachtet.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Bezeichnung	Studienberichte	Studienregistereinträge	Publikationen
LAL-CL02 (ARISE)	[35]	[57-61]	[62, 63] [a]
LAL-CL03	[19]	[65-67]	[74, 75] [a]
LAL-1-NH01	[15]	[76]	[77]
[a] Es liegt zum Teil noch keine Publikation vor. Sofern Abstracts publiziert wurden, sind diese aber zitiert.			

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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 (2001): ICH Topic E 10 - Choice of Control Group in Clinical Trials - CPMP/ICH/364/96. [Zugriff: 29.06.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf.
2. Synageva Biopharma (2012): An Observational Disease and Clinical Outcomes Registry of Patients with Lysosomal Acid Lipase (LAL) Deficiency (Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease) and Carriers of the Disorder.
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. 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.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015): Allgemeine Methoden Version 4.2. [Zugriff: 21.07.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf.
6. EMA 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.

7. Fouchier SW, Defesche JC (2013): Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. Current opinion in lipidology; 24(4):332-8.
8. 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.
9. 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.
10. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" (2003): Therapeutische Hämapheresen: Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V. . [Zugriff: 13.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf.
11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. (2013): Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal; 34:3478-90.
12. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH (2003): Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. The Journal of clinical investigation; 111(12):1795-803.
13. Soufi M, Kurt B, Klaus G, Schäfer JR (2009): Familiäre Hypercholesterinämie - eine häufige monogenetische Ursache der koronaren Herzkrankheit. Herzmedizin 26(3):115-22.
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 (2013): Clinical Study Report LAL-1-NH01 - A Retrospective Natural History Study of Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency / Wolman Phenotype.
16. 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.
17. Gemeinsamer Bundesauschuss (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Elosulfase alfa. [Zugriff: 01.07.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-540/Nutzenbewertung_G-BA.PDF.
18. 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

19. 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.
20. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T (2014): Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. International journal of medical sciences; 11(9):925-35.
21. EMA (2006): CHMP - Guideline on the clinical evaluation of medicinal products intended for treatment of Hepatitis B. [Zugriff: 01.07.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003462.pdf.
22. FDA (2009): Guidance for Industry - Drug-induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. [Zugriff: 06.07.2015]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf.
23. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. (2009): Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol; 7(11):1224-9, 9 e1-2.
24. Weiss J, Rau M, Geier A (2014): Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. Deutsches Arzteblatt international; 111(26):447-52.
25. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al. (2015): Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen, AWMF-Register Nr. 021-025 (Version Januar 2015, Erstauflage). [Zugriff: 07.07.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-025l_S25_NASH_Nicht_alkoholische_Fettlebererkrankung_2015-01.pdf.
26. Liu Z, Ning H, Que S, Wang L, Qin X, Peng T (2014): Complex association between alanine aminotransferase activity and mortality in general population: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. PloS one; 9(3):e91410.
27. Gemeinsamer Bundesauschuss (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib. [Zugriff: 02.07.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf.
28. Uniyal KJ, Colaco MP, Bharath NS, Pradhan MR, Murthy AK (1995): Wolman's disease. Indian pediatrics; 32(2):232-5.
29. Shenoy P, Karegowda L, Sripathi S, Mohammed N (2014): Wolman disease in an infant. BMJ case reports; 2014: doi:10.1136/bcr-2014-20365.
30. Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL, Jr., Rosenberg HS (1977): Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. The Journal of pediatrics; 90(6):910-4.
31. Hulkova H, Elleder M (2012): Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. Histopathology; 60(7):1107-13.
32. 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.

33. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. (2011): Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. Jama; 305(16):1659-68.
34. Dohil R, Schmeltzer S, Cabrera BL, Wang T, Durelle J, Duke KB, et al. (2011): Enteric-coated cysteamine for the treatment of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther; 33(9):1036-44.
35. 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.
36. Zhang B, Porto AF (2013): Cholesteryl ester storage disease: protean presentations of lysosomal acid lipase deficiency. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition; 56(6):682-5.
37. Drebber U, Andersen M, Kasper HU, Lohse P, Stolte M, Dienes HP (2005): Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. World J Gastroenterol; 11(15):2364-6.
38. Tolman KG, Dalpiaz AS (2007): Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ther Clin Risk Manag; 3(6):1153-63.
39. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al. (2013): Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. Radiology; 267(3):767-75.
40. 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.
41. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, et al. (2012): Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. Aliment Pharmacol Ther; 36(1):22-9.
42. Pacifico L, Celestre M, Anania C, Paolantonio P, Chiesa C, Laghi A (2007): MRI and ultrasound for hepatic fat quantification:relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Acta Paediatr; 96(4):542-7.
43. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. (2004): Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation; 110(2):227-39.
44. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. (2011): Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. Circulation; 124(20):2202-7.
45. Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, et al. (1998): Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. Circulation; 97(15):1446-52.
46. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. (2010): Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet; 376(9753):1670-81.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Stand: 06.03.2015 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-985/MVV-RL_2014-12-18_iK-2015-03-06.pdf.
48. Rasnake CM, Trumbo PR, Heinonen TM (2008): Surrogate endpoints and emerging surrogate endpoints for risk reduction of cardiovascular disease. Nutrition reviews; 66(2):76-81.
49. FDA (2009): Follow-up to the January 25, 2008 Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor). [Zugriff: 13.02.2015]. URL: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079524.htm.
50. Mitka M (2009): Amid lingering questions, FDA reprieves LDL cholesterol-lowering medication. Jama; 301(8):813-5.
51. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. (2012): Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. Jama; 307(12):1302-9.
52. Webster K, Cella D, Yost K (2003): The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes; 1:79.
53. Yost KJ, Eton DT (2005): Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. Eval Health Prof; 28(2):172-91.
54. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D (1999): Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut; 45(2):295-300.
55. Huang IC, Thompson LA, Chi YY, Knapp CA, Revicki DA, Seid M, et al. (2009): The linkage between pediatric quality of life and health conditions: establishing clinically meaningful cutoff scores for the PedsQL. Value Health; 12(5):773-81.
56. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM (2007): Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Health Qual Life Outcomes; 5:43.
57. Synageva Biopharma (2013): LAL-CL02 - A Multicenter Study of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency/ ARISE (Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy) (NCT01757184). Stand des Eintrags: 17.04.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757184
58. Synageva Biopharma (2013): LAL-CL02 - A multicenter, randomized, placebo-controlled study of SBC-102 in patients with lysosomal acid lipase deficiency - ARISE (Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy) (EUCTR2011-002750-31-DE). Stand des Eintrags: 10.07.2015. Zugriff: 03.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002750-31-DE
59. Synageva Biopharma (2012): LAL-CL02 - A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of SBC-102 in Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency

(NCT01757184). Stand des Eintrags: 28.04.2015. Zugriff: 03.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757184

60. Synageva Biopharma (2013): LAL-CL02 - A multicenter, randomized, placebo-controlled study of SBC-102 in patients with lysosomal acid lipase deficiency (2011-002750-31). Zugriff: 17.07.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002750-31
61. Synageva Biopharma (2011): 2011-002750-31 - A multicenter, randomized, placebo-controlled study of SBC-102 in patients with lysosomal acid lipase deficiency Zugriff: 17.07.2015. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__
62. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Camarena Grande C, et al. (2015): A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. N Engl J Med; 373(11):1010-20.
63. Burton B (2015): Results of a global phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of sebelipase alfa as an enzyme replacement therapy in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. Molecular genetics and metabolism; 114:S11-S130.
64. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European heart journal; 32(14):1769-818.
65. Synageva Biopharma (2011): LAL-CL03 - Trial in Children With Growth Failure Due to Early Onset Lysosomal Acid Lipase (LAL) Deficiency/Wolman Disease (NCT01371825). Stand des Eintrags: 06.03.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371825
66. Synageva Biopharma (2011): LAL-CL03;Nct01371825 - 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 - SBC-102 in Children with Growth Failure Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency (EUCTR2011-000032-28-GB). Stand des Eintrags: 12.06.2012. Zugriff: 03.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000032-28-GB
67. Synageva Biopharma (2011): 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 (2011-000032-28). Zugriff: 17.07.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000032-28
68. Synageva Biopharma (2011): LAL-CL05 - Children With Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment With SBC-102 (NCT01473875). Stand des Eintrags: 18.01.2013. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473875
69. Synageva Biopharma (2011): LAL-CL05 - An Open Label Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of SBC 102 in Children with Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment with SBC-102 - Extension to LAL-CL03 in children with LAL deficiency (EUCTR2011-

002880-42-GB). Stand des Eintrags: 21.01.2013. Zugriff: 03.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002880-42-GB

70. Synageva Biopharma (2011): LAL-CL05 - An Open Label Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Efficacy and Safety of SBC-102 in Children With Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment With SBC-102 (NCT01473875). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 08.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01473875
71. Synageva Biopharma (2011): LAL-CL05 - An Open Label Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of SBC 102 in Children with Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment with SBC-102 (2011-002880-42). Zugriff: 17.07.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002880-42
72. Synageva Biopharma (2014): LAL-CL08 - Clinical Trial in Infants With Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency (NCT02193867). Stand des Eintrags: 09.01.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193867
73. Synageva Biopharma (2014): LAL-CL08 - A Phase 2, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, and Pharmacokinetics of Sebelipase Alfa in Infants With Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency (NCT02193867). Stand des Eintrags: 19.02.2015. Zugriff: 03.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193867
74. Valayannopoulos V, Plantaz D, Vara R, Eckert S, Tripuraneni R, Schneider E, et al. (2014): Clinical effect of sebelipase alfa on survival and growth in infants with lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease). Molecular genetics and metabolism; 111(2):S108.
75. Jones I, Plantaz D, Vara R, Eckert S, Le Quan Sang KH, Brassier A, et al. (2015): Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency. Molecular genetics and metabolism; 114:S11-S130.
76. Synageva Biopharma (2010): LAL-1-NH01 - A Retrospective Natural History Study of Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency/Wolman Phenotype (NCT01358370). Stand des Eintrags: 13. April 2013. Zugriff: 20.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358370
77. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, et al. (2015): Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genet Med;
78. EMA (2014): Recombinant human lysosomal acid lipase (Sebelipase alfa), Synageva BioPharma Ltd - Request for Accelerated Assessment Outcome of 20 November 2014 CHMP meeting. London.
79. EMA (2012): EMA/CHMP/SWAP/447273/2012 - Protocol Assistance SBC-102. London.
80. EMA (2011): EMA/COMP/662892/2010 Rev.1 - Public summary of opinion on orphan designation. [Zugriff: 10.08.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/01/WC500101020.pdf.
81. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[34]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[34] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-102: Suchstrategie für RCT in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced search): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present and Ovid MEDLINE(R) Daily Update	
Datum der Suche	17.07.2015	
Zeitsegment	1946 to 2015 July, 16	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [81]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Sebelipase*.mp.	7
2	kanuma.mp.	4
3	SBC-102.mp.	0
4	SBC102.mp.	0
5	“SBC 102”.mp.	0
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	11
7	randomized controlled trial.pt.	405.803
8	randomized.mp.	622.324
9	placebo.mp.	171.796
10	7 OR 8 OR 9	674.576
11	6 AND 10	1

Tabelle 4-103: Suchstrategie für RCT in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	17.07.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 July 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [81]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	sebelipase*.mp.	34
2	kanuma.mp.	6
3	SBC-102.mp.	13
4	SBC102.mp.	1
5	SBC 102.mp.	13
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	49
7	random*.tw.	1.003.461
8	placebo*.mp.	355.867
9	double-blind*.tw.	159.135
10	7 OR 8 OR 9	1.226.446
11	6 AND 10	11

Tabelle 4-104: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	17.07.2015	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	limitiert auf trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central))	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Sebelipase* [search all text]	2 [trials]
2	Kanuma [search all text]	1 [trials]
3	SBC-102 [search all text]	0
4	SBC102 [search all text]	0
5	“SBC 102” [search all text]	0
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 [trials]

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-105: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced search): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present and Ovid MEDLINE(R) Daily Update	
Datum der Suche	17.07.2015	
Zeitsegment	1946 to 2015 July, 16	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [81]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Sebelipase*.mp.	7
2	kanuma.mp.	4
3	SBC-102.mp.	0
4	SBC102.mp.	0
5	“SBC 102”.mp.	0
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	11

Tabelle 4-106: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	17.07.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 July 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [81]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	sebelipase*.mp.	34
2	kanuma.mp.	6
3	SBC-102.mp.	13
4	SBC102.mp.	1
5	SBC 102.mp.	13
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	49

Tabelle 4-107: Suchstrategie für weitere Untersuchungen in den Cochrane Libraries

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	17.07.2015	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	Es wurde kein Filter für Studientypen verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Sebelipase* [search all text]	2 [trials]
2	Kanuma [search all text]	1 [trials]
3	SBC-102 [search all text]	0
4	SBC102 [search all text]	0
5	“SBC 102” [search all text]	0
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 [trials]

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-108: Suche nach RCT bei Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov (Advanced Search)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.07.2015
Suchstrategie	Sebelipase OR kanuma OR SBC-102 OR SBC102 OR “SBC 102”
Treffer	18

Tabelle 4-109: Suche nach RCT im EU Clinical Trials Register

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	17.07.2015
Suchstrategie	Sebelipase OR kanuma OR SBC-102 OR SBC102 OR (SBC AND 102)
Treffer	6

Tabelle 4-110: Suche nach RCT bei der ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal; Basic search)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17.07.2015
Suchstrategie	Sebelipase OR kanuma OR SBC-102 OR SBC102 OR SBC 102
Treffer	31 Treffer für 11 Studien

Tabelle 4-111: Suche nach RCT bei PharmNet.Bund

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/
Datum der Suche	17.07.2015
Suchstrategie	Sebelipase [Active Substance] OR kanuma [Active Substance] OR SBC-102 [Active Substance] OR SBC102 [Active Substance] OR SBC 102 [Active Substance] OR Sebelipase [Title] OR kanuma [Title] OR SBC-102 [Title] OR SBC 102 [Title] OR SBC 102 [Title]
Treffer	2

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-112: Suche nach weiteren Untersuchungen bei ClinicalTrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov (Advanced Search)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.07.2015
Suchstrategie	Sebelipase OR kanuma OR SBC-102 OR SBC102 OR “SBC 102”
Treffer	18

Tabelle 4-113: Suche nach weiteren Untersuchungen im EU Clinical Trial Register

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	17.07.2015
Suchstrategie	Sebelipase OR kanuma OR SBC-102 OR SBC102 OR (SBC AND 102)
Treffer	6

Tabelle 4-114: Suche nach weiteren Untersuchungen bei der ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal; Basic search)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17.07.2015
Suchstrategie	Sebelipase OR kanuma OR SBC-102 OR SBC102 OR SBC 102
Treffer	31 Treffer für 11 Studien

Tabelle 4-115: Suche nach weiteren Untersuchungen bei PharmNet.Bund

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/
Datum der Suche	17.07.2015
Suchstrategie	Sebelipase [Active Substance] OR kanuma [Active Substance] OR SBC-102 [Active Substance] OR SBC102 [Active Substance] OR SBC 102 [Active Substance] OR Sebelipase [Title] OR kanuma [Title] OR SBC-102 [Title] OR SBC102 [Title] OR SBC 102 [Title]
Treffer	2

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche keine Dokumente im Volltext gesichtet. Alle Dokumente wurden bereits im Titel- oder Abstract-Screening ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche keine Dokumente im Volltext gesichtet. Alle Dokumente wurden bereits im Titel- oder Abstract-Screening ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der folgenden Tabelle finden sich die in Studienregistern identifizierten und ausgeschlossenen Studien. Wurden die gleiche Studie in unterschiedlichen Registern identifiziert wird nur der Volltext eines einzigen Registers hinterlegt. Dies ist in der Regel clinicaltrials.gov.

Tabelle 4-116: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	ID	Studie	Studien-registereintrag	Ausschluss-grund
1	NCT01488097 (LAL-CL04)	Synageva BioPharma Corp. (2011): LAL-CL04 - Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Adult Subjects With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (NCT01488097). Stand des Eintrags: 18.05.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488097	clinicaltrials.gov EU Clinical Trials Register WHO ICTRP (2x)	A4, keine RCT
2	NCT01307098 (LAL-CL01)	Synageva BioPharma Corp. (2011): LAL-CL 01 - Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Adult Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (NCT01307098). Stand des Eintrags: 02.06.2014. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307098	clinicaltrials.gov EU Clinical Trials Register WHO ICTRP	A4, keine RCT
3	NCT01473875 (LAL-CL05)	Synageva BioPharma Corp. (2011): LAL-CL 05 - Children With Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment With SBC-102 (NCT01473875). Stand des Eintrags: 18.01.2013. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473875	clinicaltrials.gov EU Clinical Trials Register WHO ICTRP (2x)	A4, keine RCT
4	NCT01371825 (LAL-CL03)	Synageva BioPharma Corp. (2011): LAL-CL 03 - Trial in Children With Growth Failure Due to Early Onset Lysosomal Acid Lipase (LAL) Deficiency/Wolman Disease (NCT01371825). Stand des Eintrags: 06.03.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371825	clinicaltrials.gov EU Clinical Trials Register WHO ICTRP	A4, keine RCT
5	NCT02112994 (LAL-CL06)	Synageva BioPharma Corp. (2014): Lal-Cl06|2011-004287-30 - Safety and Efficacy Study of Sebelipase Alfa in Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (NCT02112994). Stand des Eintrags: 05.06.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112994	clinicaltrials.gov EU Clinical Trials Register WHO ICTRP PharmNet.Bund	A4, keine RCT
6	NCT02376751 (LAL-EA01)	Synageva BioPharma Corp. (2015): LAL-EA01 - An Expanded Access Protocol for Sebelipase Alfa for Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (NCT02376751). Stand des Eintrags: 02.03.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376751	clinicaltrials.gov WHO ICTRP	A4, keine RCT
7	NCT02193867 (LAL-CL08)	Synageva BioPharma Corp. (2014): LAL-CL08 - Clinical Trial in Infants With Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency (NCT02193867). Stand des Eintrags: 09.01.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193867	clinicaltrials.gov WHO ICTRP	A4, keine RCT
8	NCT01491178	Boehringer Ingelheim (2011): 1160130 - Post-Marketing Surveillance of Prazaxa® on the Long-term Use in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (NCT01491178). Stand des Eintrags: 01.07.2015. Zugriff: 17.07.2015 URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491178	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert

9	NCT01515423	Janssen Research & Development LLC (2012): Cr100662|R092670psy3011|2011-004889-15|U1111-1135-7054 - Study of Paliperidone Palmitate 3 Month and 1 Month Formulations for the Treatment of Patients With Schizophrenia (NCT01515423). Stand des Eintrags: 01.07.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515423	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
10	NCT01258920	Janssen Pharmaceutical K.K. (2010): Cr017077|Palm-Jpn-5 - A Study of Paliperidone Palmitate in Japanese Patients With Schizophrenia (NCT01258920). Stand des Eintrags: 23.06.2014. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258920	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
11	NCT01202227	Pfizer (2010): A0081252 - An Open-Label Long-Term Study Of Pregabalin For The Treatment Of Central Neuropathic Pain (NCT01202227). Stand des Eintrags: 05.04.2013. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01202227	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
12	NCT01165281	Janssen Research & Development LLC (2010): Cr017188|Jns024er-Kaj-C02 - A Safety and Efficacy Study of JNS024 Extended Release (ER) in Japanese and Korean Patients With Chronic Malignant Tumor-Related Cancer Pain (NCT01165281). Stand des Eintrags: 03.12.2013. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165281	clinicaltrials.gov	A1, Patientenpopulation nicht wie definiert
13	NCT01129596	Eisai Co. Ltd., Eisai Inc. (2010): Art05t - Post-marketing Surveillance of Long-term Administration of Donepezil Hydrochloride -Investigation of the Clinical Condition and Safety in Patients With Alzheimer's Disease (NCT01129596). Stand des Eintrags: 07.04.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129596	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
14	NCT01124617	Janssen Pharmaceutical K.K. (2010): Cr017002|Jns024er-Jpn-N22 - A Phase 2 Study of Tapentadol Extended-Release (JNS024ER) in Japanese Participants With Chronic Pain Due to Diabetic Neuropathic Pain or Postherpetic Neuralgia (NCT01124617). Stand des Eintrags: 11.12.2013. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124617	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
15	NCT01050062	Boehringer Ingelheim, Astellas Pharma I (2010): 502542 - Post-Marketing Surveillance of Micombi Tablets Survey on the Long-term Use (NCT01050062). Stand des Eintrags: 04.04.2014. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01050062	clinicaltrials.gov	A1, A1, Population nicht wie definiert
16	NCT00407745	Pfizer (2007): A0081107 - A 17-Week Trial To Assess Pregabalin For The Treatment Of Nerve Pain Due To Spinal Cord Injury (NCT00407745). Stand des Eintrags: 23.02.2012. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00407745	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
17	NCT02194699	AstraZeneca (2014): D2210c00008 - A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of	clinicaltrials.gov	A1, Population

		Tralokinumab in Adults and Adolescents With Uncontrolled Asthma (NCT02194699). Stand des Eintrags: 14.07.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194699		nicht wie definiert

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da in der vorangegangen Suche lediglich eine RCT zum LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalters identifiziert wurde, wurde eine weitere Suche in den Studienregistern nach weiteren Untersuchungen für den LAL-Mangel im Säuglingsalter durchgeführt. In der folgenden Tabelle finden sich die in Studienregistern identifizierten und ausgeschlossenen Studien. Wurden die gleiche Studie in unterschiedlichen Registern identifiziert wird nur der Volltext eines einzigen Registers hinterlegt. Dies ist in der Regel clinicaltrials.gov.

Tabelle 4-117: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	ID	Studie	Studien-registereintrag	Ausschluss-grund
1	NCT01488097 (LAL-CL04)	Synageva BioPharma Corp. (2011): LAL-CL04 - Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Adult Subjects With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (NCT01488097). Stand des Eintrags: 18.05.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488097	clinicaltrials.gov EU Clinical Trials Register WHO ICTRP (2x)	A1, Population nicht wie definiert
2	NCT01307098 (LAL-CL01)	Synageva BioPharma Corp. (2011): LAL-CL01 - Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Adult Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (NCT01307098). Stand des Eintrags: 02.06.2014. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307098	clinicaltrials.gov EU Clinical Trials Register WHO ICTRP	A1, Population nicht wie definiert
3	NCT01757184 (LAL-CL02)	Synageva BioPharma Corp. (2013): LAL-CL02 - A Multicenter Study of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency/ ARISE (Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy) (NCT01757184). Stand des Eintrags: 17.04.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757184	clinicaltrials.gov EU Clinical Trials Register WHO ICTRP (2x) PharmNet.Bund	A1, Population nicht wie definiert
4	NCT02112994 (LAL-CL06)	Synageva BioPharma Corp. (2014): LAL-CL06 | 2011-004287-30 - Safety and Efficacy Study of Sebelipase Alfa in Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (NCT02112994). Stand des Eintrags: 05.06.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112994	clinicaltrials.gov EU Clinical Trials Register WHO ICTRP PharmNet.Bund	A1, Population nicht wie definiert
5	NCT02376751 (LAL-EA01)	Synageva BioPharma Corp. (2015): LAL-EA01 - An Expanded Access Protocol for Sebelipase Alfa for Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (NCT02376751). Stand des Eintrags: 02.03.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376751	clinicaltrials.gov WHO ICTRP	A5, Publikations typ (*expanded access protocol*)
6	NCT02194699	AstraZeneca (2014): D2210c00008 - A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adults and Adolescents With Uncontrolled Asthma (NCT02194699). Stand des Eintrags: 14.07.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194699	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
7	NCT01491178	Boehringer Ingelheim (2011): 1160130 - Post-Marketing Surveillance of Prazaxa® on the Long-term Use in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (NCT01491178). Stand des Eintrags: 01.07.2015. Zugriff: 17.07.2015 URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491178	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
8	NCT01515423	Janssen Research & Development LLC (2012): Cr100662|R092670psy3011|2011-004889-15|U1111-1135-7054 - Study of Paliperidone Palmitate 3 Month and 1 Month Formulations for the Treatment of	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert

		Patients With Schizophrenia (NCT01515423). Stand des Eintrags: 01.07.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515423		
9	NCT01258920	Janssen Pharmaceutical K.K. (2010): Cr017077|Palm-Jpn-5 - A Study of Paliperidone Palmitate in Japanese Patients With Schizophrenia (NCT01258920). Stand des Eintrags: 23.06.2014. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258920	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
10	NCT01202227	Pfizer (2010): A0081252 - An Open-Label Long-Term Study Of Pregabalin For The Treatment Of Central Neuropathic Pain (NCT01202227). Stand des Eintrags: 05.04.2013. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01202227	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
11	NCT01165281	Janssen Research & Development LLC (2010): Cr017188|Jns024er-Kaj-C02 - A Safety and Efficacy Study of JNS024 Extended Release (ER) in Japanese and Korean Patients With Chronic Malignant Tumor-Related Cancer Pain (NCT01165281). Stand des Eintrags: 03.12.2013. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165281	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
12	NCT01129596	Eisai Co. Ltd., Eisai Inc. (2010): Art05t - Post-marketing Surveillance of Long-term Administration of Donepezil Hydrochloride -Investigation of the Clinical Condition and Safety in Patients With Alzheimer's Disease (NCT01129596). Stand des Eintrags: 07.04.2015. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129596	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
13	NCT01124617	Janssen Pharmaceutical K.K. (2010): Cr017002|Jns024er-Jpn-N22 - A Phase 2 Study of Tapentadol Extended-Release (JNS024ER)) in Japanese Participants With Chronic Pain Due to Diabetic Neuropathic Pain or Postherpetic Neuralgia (NCT01124617). Stand des Eintrags: 11.12.2013. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124617	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
14	NCT01050062	Boehringer Ingelheim, Astellas Pharma Inc. (2010): 502542 - Post-Marketing Surveillance of Micombi Tablets Survey on the Long-term Use (NCT01050062). Stand des Eintrags: 04.04.2014. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01050062	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert
15	NCT00407745	Pfizer (2007): A0081107 - A 17-Week Trial To Assess Pregabalin For The Treatment Of Nerve Pain Due To Spinal Cord Injury (NCT00407745). Stand des Eintrags: 23.02.2012. Zugriff: 17.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00407745	clinicaltrials.gov	A1, Population nicht wie definiert

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Studie ARISE (LAL-CL02)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nachweis der Wirksamkeit von Sebelipase alfa im Vergleich mit Placebo, beruhend auf der Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT) in Patienten mit Lysosomale Saure Lipase (LAL)-Mangel.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf die Behandlung mit Sebelipase alfa- oder Placebo-Infusionen. Die Studie besteht aus einer 6-wöchigen Screening-Periode, einer 20-wöchigen doppelblinden Behandlungsperiode und einer offenen Periode von bis zu 130 Wochen sowie einem Nachbeobachtungs-Anruf per Telefon mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die Patienten der Placebo-Gruppe gingen mit Eintritt in die offene Studienphase in die Sebelipase alfa-Behandlungs-Gruppe über (Cross-over). Die Patienten wurden nach Abschluss aller Screening-Untersuchungen und nach nachgewiesener Studieneignung randomisiert. Die Randomisierung war nach den folgenden Parametern stratifiziert: - Alter bei Randomisierung (< 12 Jahre; ≥ 12 Jahre); - mittlerer ALT-Level bei Screening (< 3x ULN; ≥ 3x ULN) und - Einnahme von lipidsenkender Medikation (LLM) (ja; nein). Von 66 Patienten wurden 36 auf die Behandlung mit Sebelipase alfa und 30 Patienten auf Placebo randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Original-Studienprotokoll ist auf den 20. Juli 2012 datiert. Am 5. März 2013 gab es ein länderspezifisches Amendement für Japan (Amendement 1). Am 10. April 2013 gab es ein länderspezifisches Amendement für die Tschechische Republik (Amendement 2). Am 18. April 2013 folgte ein länderspezifisches Amendement für Deutschland (Amendement 3). **Änderungen zu Amendement 1 (Japan):** - das Einschlusskriterium einer Einwilligungserklärung für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		„Personen < 18 Jahren“ wurde auf „minderjährige Personen je nach lokalen Regelungen“ geändert, um den lokalen Gegebenheiten Rechenschaft zu tragen (z.B. Volljährigkeit erst ab 20 Jahren). - Definition der offenen Behandlungsphase der Studie als „Studienwoche 22 bis Studienende“ statt „Studienwoche 24 bis Studienende“, da dies der korrekten Phase entspricht **Änderung zu Amendement 2 (Tschechische Republik):** - Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre bei Randomisierung) müssen an Studienwoche 0, 2, 22 und 24 für mind. 4 Stunden nach der Infusion für eine zusätzliche Sicherheitsbeobachtung am Studienstandort bleiben (auf Forderung des SUKL, dass Kinder an den ersten 2 Infusionen mind. 4 Stunden beobachtet werden sollen). **Änderungen zu Amendement 3 (Deutschland):** - Einfügen von Text: Die Prüfärzte und der Sponsor müssen sich an die Zeitpläne der Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen (UEs), an die formalen Vorgaben und die Anforderungen der verschiedenen Instanzen halten, für die sie verantwortlich sind. Der Sponsor oder die beauftragte Person wird alle meldepflichtigen Ereignisse an alle Zulassungsbehörden (einschl. der EMA), IECs oder IRBs und Prüfstellen berichten, je nach Vorgabe der lokalen Vorschriften. - Vermutete unerwartete schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (SUSARs, *Suspected unexpected serious adverse reactions*) und andere meldepflichtige Ereignisse (§ 7.4.3) müssen dem Sponsor oder der beauftragten Person beschleunigt, entsprechend der Zeitpläne in Abschnitt 7.4.3, berichtet werden. SUSARs sind UEs, die: o auf das zu untersuchende Arzneimittel (IMP) oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wahrscheinlich auf das IMP zurückzuführen sind und ○ unerwartet und ○ schwerwiegend sind.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Ein für die Studie geeigneter Patient musste alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen: - Die Person und/oder dessen Eltern oder Erziehungsberechtigte verstehen die vollständigen Ziele und Auswirkungen der Studie, einschließlich möglicher Risiken und Nebenwirkungen, und sind gewillt und fähig alle vorgeschriebenen Studienmethoden (einschließlich Leberbiopsie und MRT-Messungen, sofern geeignet) durchzuführen sowie gaben die Einverständnis-erklärung bevor jedwede Studienmethode durchgeführt wurde. Falls der Patient < 18 Jahre war, hat er/sie dazu eingewilligt, wenn dies von den lokalen Vorschriften nötig war und er/sie als hierfür fähig eingeschätzt wurde. - Die Person war zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung ≥ 4 Jahre. - Die Person hatte einen zum Screening-Zeitpunkt mittels DBS *(Dried blood spot)* nachgewiesenen Mangel der Aktivität des Enzyms LAL, basierend auf der LAL-Defizienz-Definition des zentralen Labors, welches die Analysen durchgeführt hat. - Die Person hatte einen ALT-Wert ≥ 1,5x ULN (basierend auf Alters- und Gewichts-spezifischen Normalwerten des zentralen Labors, welches die Analysen durchführt) an zwei aufeinander folgenden Screening-ALT-Messungen, die mindestens mit einer Woche Abstand bestimmt wurden. - Bei gebärfähigen Frauen a) muss ein negativer Serum-Schwangerschaftstest zum Screening vorliegen, b) darf nicht gestillt werden und c) muss das Einverständnis zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verwendung einer medizinisch akzeptierten Methode der Schwangerschaftsverhütung vom Screening-Besuch bis vier Wochen nach der letzten Studienmedikation unter diesem Protokoll vorliegen. Eine gebärfähige Frau war definiert als eine Frau nach der Menarche, bei der keine Hysterektomie und keine bilaterale Ovariektomie oder medizinisch dokumentierte Ovarialinsuffizienz vorlag sowie die nicht postmenopausal war. - Sofern LLM eingenommen wurde, musste eine stabile Dosis der Medikation für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung vorliegen und die Person musste einwilligen, diese Dosis mindestens während der ersten 32 Wochen der Studienbehandlung stabil beizubehalten. - Sofern Medikamente für die Behandlung von nicht-alkoholischer Fettleber (NAFLD) eingenommen wurden (z.B. Glitazone, hochdosiertes Vitamin E, Metformin, Ursodesoxycholsäure), musste der Patient eine stabile Dosis für mindestens 16 Wochen vor Randomisierung einnehmen und einwilligen, diese stabile Dosis für mindestens 32 Wochen der Studienbehandlung beizubehalten. **Ausschlusskriterien** - Der Patient wies eine schwere Leberfunktionsstörung auf (Child-Pugh Klasse C). - Der Patient hatte andere medizinische Konditionen oder Comorbiditäten, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Studien-Therapieadhärenz oder Dateninterpretation beeinträchtigen könnten. Diese beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf: bekannte Gründe einer anderen aktiven Lebererkrankung als LAL-Mangel (z.B. exzessiver Alkoholkonsum), HIV, schlecht-kontrollierter Diabetes oder Krebs (anderer als nicht-Melanom-Hautkrebs). - Der Patient hatte bereits eine hämatopoetische oder Leber-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Transplantation. - Der Patient bekam eine Behandlung mit hoher Dosierung von Corticosterioden (akut oder chronisch) innerhalb von 26 Wochen vor Randomisierung (Anmerkung: Patienten mit einer Dauertherapie einer geringen Dosis oraler, intranasaler, topikaler oder inhalierter Corticosteriode wurden als für die Studie geeignet eingeschätzt). - Der Patient nahm innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung an einer klinischen Studie mit einem investigativen Arzneimittel teil. - Der Patient hatte eine bekannte Hypersensitivität gegenüber Eiern. **Re-Screening** Falls ein Patient aufgrund von einer vorübergehenden Kondition (z.B. Einnahme nicht vorgesehener Medikationen, die anschließend sofort abgesetzt wurde oder Variabilität in ALT-Messungen) nicht alle Studieneinschlusskriterien erfüllte, konnte dieser für ein Re-Screening erneut kommen. Wenn das Re-Screening außerhalb des 45-Tage-Screening-Fensters stattfand, wurde die schriftliche Einverständniserklärung erneut eingeholt. Alle Screening-Untersuchungen wurden ebenfalls wiederholt, mit der Ausnahme von MRT und Biopsie; diese wurden nur wiederholt wenn das zuvor durchgeführte MRT und die Biopsie (entweder von einem früheren Screening oder eine akzeptablen historischen Biopsie) vor mehr als 26 Wochen vor dem geplanten Zeitpunkt der Randomisierung stattfand.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor war Synageva BioPharma Corp., 33 Hayden Avenue, Lexington, MA 02421, USA. Es warem insgesamt 55 Studienzentren beteiligt, von denen 49 während des Rekrutierungszeitraums und 6 erst nach der Rekrutierung initiiert wurden, um den Transfer von Patienten für eine lokale Behandlung zu ermöglichen. Die Studienorte lagen in 17 Ländern: Australien, Europa (Kroatien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Polen, Russland, Spanien, Großbritannien), Mittlerer Osten (Türkei), Nordamerika (USA und Kanada), Südamerika (Argentinien) sowie Japan und Mexiko.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Das klinische Monitoring, Datenmanagement und biostatistische Diensleistungen wurde durch eine CRO durchgeführt (INC Research, Hauptsitz 3201 Beechleaf Court, Suite 600, Raleigh, NC 27604-1547, USA). Eine weitere CRO war für die Erstellung des Studienberichts zuständig (Veristat LLC, Hauptsitz 1750 Washington Street, Holliston MA 01746, USA). Verschiedene zentralisierte Labore und spezialisierte Einrichtungen waren für das Testen der klinischen Proben und die Interpretation der Studienmessungen zuständig. Ein unabhängiges Sicherheits-Komitee (Safety Committee, SC), bestehend aus Personen mit einschlägiger medizinischer Erfahrung, wurde eingesetzt, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und beratende Funktion zu übernehmen. Die Infusionen wurden zunächst grundsätzlich am Studienzentrum vorgenommen. Nach Studienwoche 52 wurden für Patienten auch Infusionen zuhause erlaubt. Hierfür mussten folgende Bedindungen erfüllt werden: Keine moderat bis schweren Hypersensitivitätsreaktionen, welche medizinisches Eingreifen/Handeln bedurften und innerhalb der letzten 26 Wochen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die mit der Studienmedikation zusammen hingen. Dies war außerdem von der Zustimmung des Sponsors, den lokalen Bestimmungen und der Verfügbarkeit einer bereits vorhandenen regionalen Infrastruktur und Ressourcen für Infusionen zu Hause abhängig.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Sebelipase alfa (SBC-102) ist eine rekombinante humane Lysosomale Saure Lipase (rhLAL), die aus dem Eiweiß transgener *Gallus* isoliert wird und die gleiche Aminosäuresequenz trägt wie das native humane Enzym. Während der doppelblinden, 20-wöchigen Studienphase erhielten die Patienten, die auf die aktive Behandlung randomisiert wurden, alle zwei Wochen eine intravenöse Infusion mit einer Dosis von 1 mg/kg. Insgesamt wurden 11 Infusionen innerhalb der 20 Wochen verabreicht; Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Patienten, bei denen nachweislich trotz Behandlung (Placebo oder Sebelipase alfa) eine signifikante klinische Krankheitsprogression vorlag, durften die doppelblinde Phase vorzeitig verlassen und in die offene Behandlung mit Sebelipase alfa

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(1 mg/kg) übergehen. Die Behandlungs-Zuteilung wurde im Falle eines solchen Übergangs nicht entblindet, außer es lag ein medizinischer Notfall vor. Lag in der offenen Behandlungsphase eine nicht zufriedenstellende klinische Antwort auf die Behandlung vor, konnte die Dosis ggf. auf 3 mg/kg erhöht werden. Während der offenen Behandlungsphase (ab Studienwoche 22) erhielten alle Studienteilnehmer alle zwei Wochen eine intravenöse Infusion von 1 mg/kg Sebelipase alfa, ungeachtet ihrer Behandlungszuteilung in der doppelblinden Phase. Ab Studienwoche 24 erhielten die Patienten die Sebelipase alfa-Infusionen jeweils über einen Zeitraum von ungefähr einer Stunde. Sollte die Infusion nicht gut vertragen werden, konnte die Infusionsrate auf die zuvor gut vertragene Rate reduziert werden. Während der maximal 130 Wochen langen offenen Studienphase konnte ein Patient bis zu 64 Infusionen erhalten haben. Eine Dosiserhöhung auf 3 mg/kg war bei inadäquater klinischer Antwort erlaubt und eine Dosisreduktion auf 0,35 mg/kg konnte bei geringer Toleranz vorgenommen werden. Alle Dosisanpassungen wurden nach Ermessen des Prüfarztes in Absprache mit dem Sponsor entschieden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt** Der primäre Endpunkt war der Nachweis der Wirksamkeit von Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo, beruhend auf dem Anteil der Patienten mit LAL-Mangel, die eine Normalisierung der ALT-Werte am Ende der doppelblinden Phase (Studienwoche 20) erreichten. **Sekundäre Endpunkte** Der sekundäre Endpunkt war die Wirksamkeit von Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo, anhand folgender Kriterien aufzuzeigen (Normalisierung bzw. Reduktion jeweils von Baseline bis Studienwoche 20): - Reduktion des LDL-C - Reduktion des nicht-HDL-C - Normalisierung der AST - Reduktion der Triglyzeride - Anstieg des HDL-C - Reduktion im Leberfettgehalt, gemessen mittels MRT (bei dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anteil der Patienten, bei denen MRT durchgeführt wurde) - Verbesserung der Leberhistologie (bei dem Anteil der Patienten, bei dem Leberbiopsien durchgeführt wurden, dieser wurde durch ein verblindetes zentrales Review bestimmt) - Verringerung des Lebervolumens, gemessen mittels MRT (bei dem Anteil der Patienten, bei denen MRT durchgeführt wurde) **Weitere sekundäre Endpunkte:** - Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und immunogenen Aktivität der Sebelipase alfa-Therapie - Charakterisierung der Pharmako-kinetik von Sebelipase alfa **Supportive Wirksamkeitsendpunkte:** - Anteil der Patienten mit anormaler Gamma-Glutamyltransferase (GGT) zu Baseline, die eine Normalisierung erreichten - Absolute Reduktionen von ALT, Aspartat-Aminostransferase (AST) und GGT - Relative Reduktion im Milzvolumen und Leberfettgehalt (bei den Patienten, bei denen diese Untersuchungen durchgeführt wurden) - Messungen von Wachstumsstörungen (Standard Deviation Score (SDS bzw. Z-Score) und Perzentile für altersabhängiges Gewicht (*Weight for age*, WFA) und altersabhängige Statur (*Stature for age*, SFA) in Personen ≤ 18 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligungs-erklärung. - Marker für Makrophagenaktivierung, einschließlich absoluter Reduktion in Serum-Ferritin und Serum-Chitotriosidase. - der Effekt von ADAs (*Anti-drug antibodies*, Bildung von Antikörpern gegen Sebelipase alfa) auf die Wirksamkeit von Sebelipase alfa **Sicherheitsendpunkte** - Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UEs), schwerwiegenden UEs (SUEs) und Infusions-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		assoziierten Reaktionen *(Infusion-associated reactions; IAR)* - Änderungen von Baseline im 12-Kanal-Elektrokardiogramm und klinische Labortests (Hämatologie, Serumchemie [einschl. Lipidprofil], Urinanalyse) - Änderung in den Vitalzeichen während und nach der Infusion, relativ zu prä-Infusions-Werten - Befunde der ärztlichen Untersuchung - Verwendung von Begleitmedikation/-therapie - Charakterisierung von ADAs, einschl. Serokonversionsrate, Zeit bis Serokonversion, ADA-Titer je Zeitpunkt, ADA-Titer-Spitze, Zeit bis zur ADA-Titer-Spitze und Tolerierung. Insbesondere der Zusammenhang zwischen ADA-positiven Personen und der Inzidenz von IARs wird untersucht. **Pharmakokinetik (PK)** - Pharmakokinetik der Population und der individuellen Personen werden berichtet, wie es die Daten erlauben. Dies kann Clearance (CL)- und Volumen-Schätzungen zusammen mit sekundären Parametern von AUC *(Area Under the Curve)*, C_{max} (maximale Konzentration), Zeit bis maximaler beobachteter Konzentration (T_{max}) und terminaler Halbzeit ($t_{1/2}$). Außerdem wird der Effekt von ADAs auf die PK von Sebelipase alfa untersucht. **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** - Da keine spezifischen Fragebögen für LAL-Mangel vorliegen, werden Fragebögen anderer Erkrankungen zur Messung der Lebensqualität herangezogen. Der Endpunkt wird als Änderung von Baseline in den Werten der folgenden Fragebögen (je nach Eignung hinsichtlich des Alters) gemessen: - FACIT-Fatigue *(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)* - CLDQ *(Chronic Liver Disease Questionnaire)* - PedsQL™ *(Pediatric Quality of Live Inventory)* Generic Core Scales

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebungszeitpunkte Die Infusionen wurden wöchentlich vorgenommen. Die Wirksamkeits- und Sicherheits-Erhebungen wurden regelmäßig während der Studie vorgenommen. Zusätzlich wurde die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa und die Wirkungen auf Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) an ausgewählten Zeitpunkten bestimmt. Weiterhin wurden Blut- und Urinproben für eine zusätzliche Analyse potentieller krankheitsbezogener Biomarker dieser Population gesammelt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde eine ausreichende Anzahl an Personen gescreent, damit eine Mindestanzahl von 50 Patienten mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhält und in die FAS-Population zur Auswertung herangezogen werden kann. Bei der Annahme, dass 71 % der auf Sebelipase alfa randomisierten Patienten und 17 % der auf Placebo randomisierten Patienten den primären Wirksamkeitsendpunkt erreichen, würde eine geplante Anzahl von 50 randomisierten Personen (ungefähr 25 Patienten pro Behandlungsgruppe) eine Power von 97 % ergeben, um mittels Exaktem Test nach Fisher bei einem α=0,05 einen signifikanten Unterschied zwischen Sebelipase alfa und Placebo für den primären Endpunkt (ALT-Normalisierung) zu erkennen. Außerdem hätte diese Patientenanzahl eine Power von 90 % für den Nachweis von statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Sebelipase alfa und Placebo in den Endpunkten Reduktion des LDL-C, Reduktion in nicht-HDL-C, Normalisierung von ALT und Reduktion in Triglyzeriden ergeben. Die Schätzung der Normalisierungsrate beruhte auf den Ergebnissen einer vorherigen Studie mit Sebelipase alfa in einer ähnlichen Patientenpopulation. Sekundäre Endpunkte werden sequentiell getestet, sofern die primäre Analyse statistisch signifikant (α=0,05) war.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Es war keine Interimsanalyse geplant. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Auswertung fand planmäßig nach Beenden der 20-wöchigen doppelblinden RCT-Phase der Studie statt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Jeder Patient bekam eine Registrierungsnummer zum Screening-Zeitpunkt bei dem der Patient und/oder dessen Eltern oder Erziehungsberechtigte sein/ihr Einverständnis gegeben haben. Der Patient behielt dieselbe Nummer während der ganzen Studie. Falls ein Patient aufgrund von einer vorübergehenden Kondition (z.B. Einnahme verbotener Medikationen, die anschließend sofort abgesetzt wurde oder Variabilität in ALT-Messungen) nicht alle Studieneinschlusskriterien erfüllte, konnte dieser für ein Re-Screening erneut kommen; dieser Patient wurde unter der Nummer, die bei Randomisierung vergeben wurde, geführt. Patienten, die als geeignet für die Studie beurteilt wurden, wurden vor Erhalt der ersten Infusion an Tag 0 (Studienwoche 0) randomisiert. Die Randomisierung innerhalb der einzelnen Strata fand mittels IVRS/IWRS *(Interactive voice response system/interactive web response system)*statt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach Abschluss aller Screening-Untersuchungen und nach Bestätigung der Eignung für die Studienteilnahme randomisiert. Es wurde eine Stratifizierung nach folgenden Parametern vorgenommen: - Alter bei Randomisierung (< 12 Jahre; ≥ 12 Jahre) - mittlere ALT-Konzentration zum Screening-Zeitpunkt (< 3x ULN; ≥ 3x ULN) - Einnahme von LLM zu Baseline (ja; nein) Innerhalb der acht möglichen Kombinationen der Stratifizierungsfaktoren wurden die Patienten für die 20-wöchige doppelblinde Studienphase zufällig in einem 1:1 Verhältnis auf die intravenösen wöchentlichen Infusionen von Sebelipase alfa (1 mg/kg) oder Placebo randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /	Nach der 20-wöchigen doppelblinden Studienphase sollte jeder Patient die unverblindete Behandlung mit Sebelipase alfa (1 mg/kg bis max. 3 mg/kg) beginnen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	(Extensionsphase).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine näheren Angaben. Die Randomisierung innerhalb der einzelnen Strata fand mittels IVRS/IWRS *(Interactive voice response system/interactive web response system)*statt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten (und deren Eltern oder Erziehungsberechtigten) waren während der 20-wöchigen doppelblinden Studienphase verblindet. b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen), waren während der 20-wöchigen doppelblinden Studienphase verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren ebenfalls verblindet. Obwohl die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte objektiv erhoben wurden und höchstwahrscheinlich nicht durch eine Entblindung beeinflusst werden würden, wurden folgende Vorsichtsmaßnahmen vorgenommen: - Die Behandlung wird für einen individuellen Patienten nicht entblindet, sofern nicht alle randomisierten Patienten die Untersuchung an Studienwoche 20 abgeschlossen haben (oder die Studie abgebrochen haben) und alle Daten für die doppelblinde Behandlungsphase überwacht wurden sowie die Datenbank für die Studienphase geschlossen und die primäre Analyse abgeschlossen wurde. Im Ausnahmefall konnte die Behandlung bei einem medizinischen Notfall entblindet werden. Dies fand entweder mittels IVRS/IWRS statt oder, sofern die Materialen für die Notfall-Entblindung an dem Studienort vorlagen, wurden die Materialen an einem sicheren Ort aufbewahrt, zu dem nur authorisiertes Personal Zugang hatte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Laborergebnisse bezüglich der Serumtransaminasen, GGT, Serumlipide und Makrophagen-Aktivitätsmarkern werden bis Studienwoche 34 nicht routinemäßig an den Studienstandort übermittelt. Allerdings wird der Prüfarzt benachrichtigt, sobald ein präspezifizierter Sicherheitsalarm für eines dieser Laborparameter zutrifft, die wichtig für die Sicherheitsüberwachung der Patienten ist. Die Ergebnisse werden übermittelt, sofern sich die Abweichung nach wiederholtem Testen bestätigt oder falls die Ergebnisse des wiederholten Tests nicht bis zur nächsten Infusion verfügbar sind. - Darüber hinaus werden die Laborergebnisse bezüglich der Serumtransaminasen, GGT, Serumlipide und Makrophagen-Aktivitätsmarkern nicht routinemäßig an das an der Studiendurchführung beteiligte Sponsoren-Personal übermittelt, bis alle Daten der doppelblinden Studienphase vorliegen, die Datenbank dieser Phase geschlossen und die primäre Analyse abgeschlossen wurde. - Die individuellen Ergebnisse für Sebelipase alfa Serum-Konzentrationen und ADAs werden den Studienstandorten und dem an der Studiendurchführung beteiligten Personal nicht übermittelt, bis alle Daten der doppelblinden Studienphase vorliegen, die Datenbank dieser Phase geschlossen und die primäre Analyse abgeschlossen wurde. - Lokale Auswertungen der MRTs und Leberbiopsie-Pathologie werden nicht während der doppelblinden Studienphase durchgeführt, außer sie wurden für Sicherheitsaspekte oder für das Nachkommen institutioneller Abläufe benötigt. - Die Entblindung aufgrund von Sicherheitsberichterstattung wurde durch das Personal durchgeführt, dass bei INC Research, LLC, angestellt war. Dies ist die CRO, an

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die der Sponsor die Verantwortlichkeiten über Pharmakovigilanz und Sicherheitsüberwachung delegiert hat.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anzeigt. Sowohl Sebelipase alfa als auch Placebo werden als Infusionen gleicher Menge verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zusammenfassende Ergebnisse werden anhand der randomisierten Behandlungsgruppen dargestellt. **Kontinuierliche numerische Endpunkte** Kontinuierliche numerische Endpunkte werden mit folgenden Angaben beschrieben: Anzahl an Patienten ohne fehlende Daten (n), Mittelwert und SD, Minimum, erstes Qartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum. **Kategorische Endpunkte** Für kategorische Endpunkte werden die Anzahl und prozentualen Anteile der Patienten mit jedem möglichen Ergebnis dargestellt. Der Nenner für Prozente wird Personen mit fehlenden Daten einschließen. **Konfirmatorische Testung** Formal konfirmatorische statistische Hypothesentestung fand wie folgt statt: Die sekundären Endpunkte wurden sequentiell getestet, sofern die primäre Analyse statistisch signifikant war (α=0,05), sodass der Gesamt-Typ-1-Fehler über alle formalen Vergleiche ≤ 5 % bleibt. **Deskriptive Statistik** Für andere Analysen konnte ein deskriptiver p-Wert berechnet werden. Dies stellt ein Maß für das Ausmaß der Behandlungsgruppen-Unterschiede dar, relativ zur beobachteten Variabilität dieser Unterschiede. Der Begriff „statistisch signifikant“ wird hier nur deskriptiv genannt, nicht konfirmatorisch. **Primäre Analyse des primären Endpunkts** Die primäre Analyse vergleicht Sebelipase alfa mit Placebo hinsichtlich der Personen, die den primären Endpunkt erreichen. Dieser ist definiert als dass der finale ALT-Wert der Person während der doppelblinden Studienphase unter oder gleich dem alters- und geschlechtsspezifischen ULN liegt, welcher vom zentralen Labor vorgegeben wird. Sofern diese letzte Messung (last DB) weniger als 10 Wochen (70 Tage) nach der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ersten Dosis liegt, wird die Person als nicht-Responder in diese Analyse einbezogen. Die Anteile der Personen, die den primären Endpunkt erreichen, werden mittels exakten Tests nach Fisher bei α = 0,05 verglichen. **Analyse der sekundären Endpunkte** Bei allen sekundären Endpunkten wurde – sofern der Patient mehr als eine post-Baseline-Untersuchung aufwies – die letzte post-Baseline-Untersuchung in der doppelblinden Studienphase (last DB) verwendet, um den Wert des Endpunkts zu bestimmen. Für kontinuierliche Endpunkte (relative Reduktion von Baseline in biochemischen oder bildgebenden Parametern) wurde die letzte post-Baseline-Untersuchung während der doppelblinden Behandlungsphase verwendet, ungeachtet der Therapieadhärenz. Sofern die primäre Analyse des primären Endpunkts zu einem α = 0,05 statistisch signifikant war, wurde statistisches Hypothesen-Testen der sekundären Endpunkte in einer festgelegten Reihenfolge durchgeführt. Wenn ein Test statistisch signifikant war (α = 0,05), dann wird die in der Reihenfolge nächste statistische Analyse getestet (zu einem α = 0,05). Wenn an einem Punkt der Reihenfolge eine bestimmte Hypothese nicht statistisch signifikant ist (α = 0,05), wird das formale statistische Hypothesentesten beendet und keiner der folgenden Tests wird als statistisch signifikant betrachtet. **Sequentielle Reihenfolge der Analyse der sekundären Endpunkte** 1. Relative Reduktion (% von Baseline) des LDL-C am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon Rangsummentest 2. Relative Reduktion (% von Baseline) des nicht-HDL-C am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon Rangsummentest 3. Anteil der Patienten mit abnormaler AST (> ULN) zu Baseline, die am Ende der doppelblinden Studienphase eine Normalisierung (basierend auf alters- und geschlechtsspezifischen Normalbereichen, gegeben durch das zentralisierte Labor, das den Assay

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durchführt) der AST erreichen, verglichen mittels exaktem Test nach Fisher 4. Relative Reduktion (% von Baseline) der Triglyzeride am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon Rangsummentest 5. Relativer Anstieg (% von Baseline) des HDL-C am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon Rangsummentest 6. Relative Reduktion (% von Baseline) im Leberfettgehalt, gemessen mittels MRT (bei dem Anteil der Patienten, bei denen MRT durchgeführt wurde) am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon Rangsummentest 7. Anteil der Patienten mit Verbesserung der Leberhistologie (bei dem Anteil der Patienten, bei dem Leberbiopsien durchgeführt wurden, dies wurde durch ein verblindetes zentrales Review bestimmt) am Ende der doppelblinden Studienphase erreichen, verglichen mittels exaktem Test nach Fisher 8. Relative Reduktion (% von Baseline) im Lebervolumen, gemessen mittels MRT (bei dem Anteil der Patienten, bei denen MRT durchgeführt wurde) am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon Rangsummentest **Anthropometrische Daten** Longitudinale Veränderungen in anthropometrischen Daten werden mittels SDS und Perzentilen für altersabhängiges Gewicht und altersabhängige-Statur anhand der öffentlich zugänglichen CDC Wachstumskurven für Person ≤ 18 Jahren dargestellt. Für Personen > 18 Jahre werden die alters-normalisierten Perzentile für Größe zu Baseline dargestellt. **Weitere unterstützende Analysen** Ergebnisse für weitere unterstützende Analysen werden gelistet und können tabellarisch oder graphisch zusammengefasst werden, je nach Art und Menge der Daten. **Sicherheits-Analysen**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Ergebnisse zur Sicherheit werden gelistet und für die FAS-Population dargestellt. Es werden für Routine-Analysen der Sicherheitsdaten keine deskriptiven p-Werte berechnet. **Hämatologie, Serum-Biochemie und Urinanalyse** Beobachtete Werte und Änderungen oder prozentuale Änderungen von Baseline werden für jeden Zeitpunkt mittels Shift-Tabellen dargestellt, welche die Anteile der Patienten mit abnormalen Werten während der doppelblinden Studienphase vergleichen und dabei den Shift zu abnormal hohen (z.B. > ULN) und abnormal niedrigen (< ULN) Serum-Werten sowie abnormal niedrige Shifts in hämatologischen Parametern einschließen. **Immunogenität** Die Daten werden mittels Anzahl und prozentualen Anteils der Patienten, die eine Serokonversion zeigen, deren Zeit bis zur Serokonversion, Zeit bis zur Titer-Spitze, ADA-Titer je Zeitpunkt, ADA-Titer-Spitze sowie Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die Toleranz zeigen (definiert als Veränderung von seropositiv zu seronegativ (zwei aufeinanderfolgende ADA-Ergebnisse)) dargestellt. **Weitere Sicherheitsdaten** Beobachtete Werte und Änderung von Baseline im 12-Kanal-EKG werden zu jedem Zeitpunkt dargestellt. Weiterhin werden die Änderungen in Vitalzeichen von prä- bis post-Infusion gezeigt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Begleitmedikation/Behandlung werden tabellarisch dargestellt. **Pharmakokinetik (PK)** PK wird für die PK-Population analysiert. **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)** Lebensqualität wird für die FAS-Population dargestellt. Für jedes der HRQOL-Instrumente werden Änderung von Baseline im Gesamtscore, Skalen-Scores und zusammenfassende Scores, sofern geeignet, für jeden Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt. *FACIT-Fatigue* Die einzelnen Items bestehen aus einer Likert-Skala von 1-4. Der Gesamtscore wird ergibt sich aus den inversen Scores der Items

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und hat eine Weite von 1-52 (hoher Score = bessere Lebensqualität). Gesamtscore = [(Summe der einzelnen Itemscores) x 13] / (Anzahl der beantworteten Items) Der Gesamtscore kann nur berechnet werden, wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden (d.h. ein Minimum von 7 Items). *CLDQ* Von den sechs verfügbaren Domänen werden insgesamt 29 Items ausgewertet. Die Items bestehen je aus einer 7-Punkte-Skala von 1 (immer, schlechteste Option) bis 7 (nie, beste Option). Es werden einzelne Domänen und der Gesamtscore dargestellt (Werte von 1-7), ein höherer Score bedeutet eine höhere Lebensqualität. Score einer einzelnen Domäne = [(Summe der individuellen Itemscores) x (Anzahl der geplanten Items je Domäne)] / Anzahl der beantworteten Items. Eine einzelnen Domänenscore kann nur berechnet werden, wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden (d.h. mind. 2 von 3 Items, 3 von 5 Items, 4 von 8 Items). Gesamtscore = (Summe der einzelnen Domänenscores) / 6 Der Gesamtscore kann nur berechnet werden, wenn jeder einzelne Domänenscore vorliegt. *PedQL™* Es gibt vier Domänen, die je 5 (bzw. 8) Items beinhalten (insg. 23 Items). Die Skalen der Items betragen 5- bzw. 3-Punkte von 0 (nie) bis 4 (fast immer). Die Scores der Items werden invers auf eine Skala von 0 bis 100 übertragen. Ein hoher Score bedeutet eine hohe Lebensqualität. Die Skalenscores sollten nur berechnet werden, wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden. Sollten weniger als 50 % der Items fehlen, werden die fehlenden Werte mittels Mittelwert der vorhandenen Items in der Skala imputiert. Gesamtscore = (Summe aller nicht-fehlenden Itemantworten) / (Anzahl der Antwort über alle Skalen) Der Gesamtscore wird nur berechnet wenn mind. 3 Skalenscores vorliegen. Summenskala Psychosoziale Gesundheit = (Summe aller nicht-fehlenden Itemantworten) / (Anzahl der Antwort über alle Skalen);

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bezogen auf die emotionale, soziale und schulische Funktionsfähigkeitsskalen. Dieser Score wird nur berechnet wenn mind. drei der vier Skalenscores vorliegen. **Pharmakokinetische Analyse der zusätzlichen krankheitsbezogenen Biomarkern** Wo adäquate Daten vorliegen, werden zusammenfassende Tabellen der Änderung und/oder prozentualen Änderung von Baseline in explorativen Krankheits-bezogenen Biomarkern für jeden Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt. Diese Analysen werden ggf. in einem separaten Bericht gezeigt. **Extensionsphase** Nach Beenden der kompletten Studie werden die Analysen ebenfalls auf kumulativen Daten von der doppelblinden Phase und der offenen Studienphase hinsichtlich der Behandlung mit Sebelipase alfa durchgeführt. Diese kumulativen Analysen werden als Extensions-Analysen bezeichnet und als unterstützend und nicht konfirmatorisch bewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen werden nur dargestellt wenn jede Behandlungsgruppe je Subgruppen-kombination mindestens fünf Patienten beinhaltet. Explorative Subgruppen sind: Alter, Geschlecht, Rasse, BMI, Baseline-Indikatoren für Leberfunktion (z.B. Leberfettgehalt) und Baseline-Serumlipide. Diese Subgruppen werden unterstützend, nicht aber konfirmatorisch betrachtet. Für die Patienten, die in die Gruppe Sebelipase alfa randomisiert sind, sind außerdem explorative Analysen geplant, um den Einfluss von ADA auf die Wirksamkeits-, Sicherheits-, PK- und/oder PD-Endpunkte zu untersuchen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 36 Patienten wurden auf die Sebelipase alfa Gruppe und 30 Patienten auf die Placebo-Gruppe randomisiert. b) 36 Patienten haben die Behandlung mit Sebelipase alfa erhalten und 30 Patienten wurden mit Placebo behandelt. c) 66 Patienten wurde für die Analyse des primären Zielkriteriums (FAS) berücksichtigt (36 für Sebelipase alfa und 30 für Placebo)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	66 Patienten wurden randomisiert. 65 Patienten beendeten die doppelblinde Studienphase und gingen in die Extensionsphase über. Ein 13-jähriger Patient erlitt 8,5 Stunden nach Beenden der zweiten Studienmedikations-Infusion eine Grad 3-Infusions-bedingte Reaktion mit zusätzlicher Symptomatik. Dies wurde als schwerwiegend eingestuft und der Patient nahm nicht weiter an der doppelblinden Studienphase teil. Dieser Patient erhielt nur zwei Infusionen der Studienmedikation und wurde daher vom Per-Protokoll-Set ausgeschlossen. Insgesamt wurden 63 (95 %) der 66 Patienten in das Per-Protokoll-Set eingeschlossen (94 % Sebelipase alfa und 97 % Placebo).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die 66 Patienten wurden über einen Zeitraum von 9 Monaten (März bis Dezember 2013) in die Studie aufgenommen. Die doppelblinde Phase der Studie wurde am 30. Mai 2014 beendet. Der Studienbericht wurde am 4. September 2014 finalisiert. Die offene Extensionsphase ist noch laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die doppelblinde Phase wurde planmäßig beendet. Die offene Extension ist noch nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

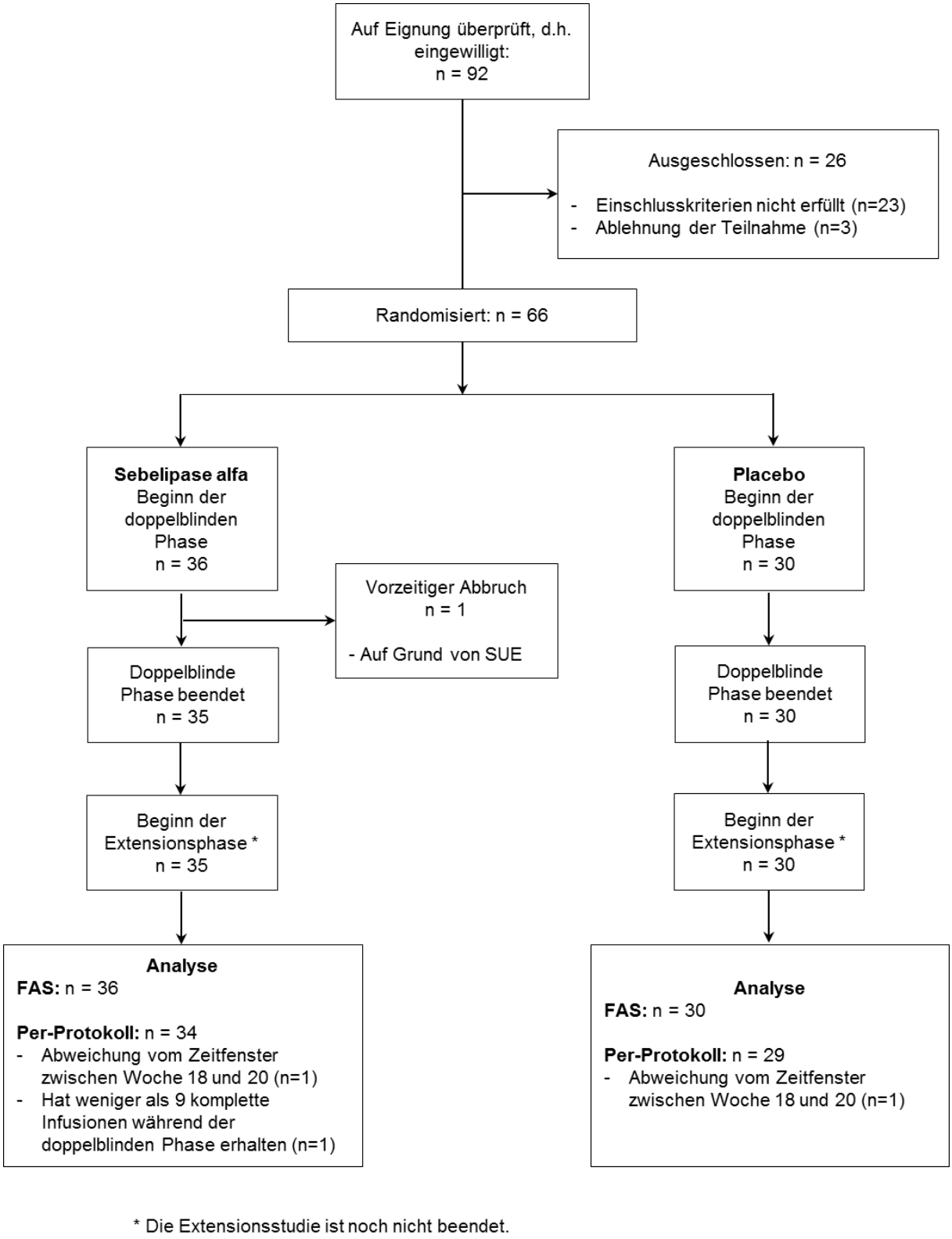


Abbildung 4-9: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ARISE (LAL-CL02)

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAL-CL03 nach TREND

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Hintergrund / Rationale • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale • Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)	Die Rationale der Studie war die Auswertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Wirkstoffs Sebelipase alfa in Säuglingen mit frühen Gedeihstörungen ausgelöst durch einen LAL-Mangel. Hintergrund: LAL-Mangel in Säuglingen stellt die schwerste und aggressivste Verlaufsform des LAL-Mangels dar. Säuglinge versterben in der Regel in den ersten sechs Lebensmonaten. Bislang gibt es keine wirksamen Therapien. Lediglich unterstützende Maßnahmen (Symptombehandlung) werden angewandt, die aber den rapid-progressiven Krankheitsverlauf nicht aufhalten können. Sebelipase alfa ist die erste Therapieform, die als Enzymersatztherapie an der Ursache der Symptomatik, einem genetisch bedingten Enzymmangel, ansetzt. Das primäre Ziel dieser Studie war der Nachweis der Wirksamkeit von Sebelipase alfa anhand der Überlebensrate der Säuglinge im 12. Monat. Durch den rapid-progredienten Krankheitsverlauf wäre eine deutliche Verbesserung der Überlebensrate ein wichtiger Beleg für den therapeutischen Nutzen von Sebelipase alfa. Die Festlegung auf 12 Monate basierte auf Beschreibungen in der Literatur und auf Basis der retrospektiven Studie LAL-1-NH01, bei der kein Patient das Alter von 12 Monaten erreichte. Sekundäre Ziele richteten sich insbesondere auf die Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sebelipase alfa, der Überlebensrate nach 12 Monaten sowie auf die Auswirkung von Sebelipase alfa auf die Gedeihstörungen der Säuglinge, die Leber- und Milzfunktion und hämatologische Parameter. Genannte Parameter wurden gewählt, da sie als wichtige Manifestationen der Erkrankung gelten, die zu dem raschen Krankheitsverlauf beitragen. Studie Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Ein aktiver Komparator lag nicht vor, da es keine alternativen Therapien zur Behandlung des LAL-Mangels gibt. Ein Placebo-kontrollierter Studienarm war aus ethischen Gründen durch den rapid-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		progressiven und fatalen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter, ohne Aussicht auf spontane Verbesserung oder alternative Therapien, nicht vertretbar.
Methoden		

3	Studienteilnehmer
	• Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten)
	• Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde
	• Vorgehensweise bei der Rekrutierung
	• Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden
		Die Studie wurde multizentrisch (12 Zentren aus 9 Ländern: Vereinigtes Königreich, USA, Frankreich, Türkei, Saudi-Arabien, Taiwan, Ägypten, Irland und Italien) durchgeführt. 12 Prüfärzte nahmen an der Studie teil. Der koordinierende Prüfarzt war Simon Jones aus dem Royal Manchester Children's Hospital in Manchester, UK.
		<u>Rekrutierung</u>
		Die *Zielpopulation* dieser Studie waren Säuglinge mit LAL-Mangel, die frühe Gedeihstörungen in den ersten sechs Lebensmonaten aufwiesen. Die frühe Gedeihstörung diente als Anzeichen für die rapid-progressive Verlaufsform der Erkrankung.
		Die geplante Anzahl Studienteilnehmer lag bei etwa 10 Patienten bzw. bei mindestens 8 Patienten, die am Tag der ersten Infusion ≤ 8 Monate alt und somit in die primäre Wirksamkeitsanalyse (Überleben bis zum 12. Lebensmonat) eingeschlossen wurden.
		Die Studie bestand aus einer dreiwöchigen Screening-Phase, einer Behandlungsphase von bis zu vier Jahren und einer Nachkontrolle mindestens 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Infusion.
		Bei der Rekrutierung gab es folgende <u>Einschlusskriterien</u>:
		• Die schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten des Säuglings lag vor Studienbeginn vor. Eltern bzw. Erziehungsberechtigte waren über mögliche Risiken und Nebenwirkungen sowie über Ziel und Art der Studie informiert.
		• Säuglinge beiden Geschlechts mit der Diagnose LAL-Mangel. Die Diagnose LAL-Mangel wurde gestellt über:
		  ○ Verringerte LAL-Enzymaktivität (relativ zu den normalen Richtwerten des Labors, welches die Aktivitätsmessung durchgeführt hat)
		  ODER
		  ○ Ergebnisse einer molekular-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		genetischen Diagnostik (2 Mutationen vorhanden) • Frühe Gedeihstörung, die vor dem 6. Lebensmonat einsetzte. Frühe Gedeihstörung war definiert als: ○ Abnehmendes Gewicht über mindestens 2 der 11 Perzentile laut WHO-WFA-Tabelle (*Weight-for-age*, altersabhängige Gewicht) (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) *ODER* ○ Körpergewicht in kg lag unter dem 10. Perzentil laut WHO-WFA-Tabelle UND der Patient zeigte keine Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Phase *ODER* ○ Verringerung des Geburtsgewichtes um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling Ausnahmen (Amendement 8): Wenn ein Patient einen rapid-progressiven Krankheitsverlauf aufwies, er jedoch nicht das oben beschriebene Kriterium zur frühen Gedeihstörung erfüllte, konnte dieser in die Studie aufgenommen werden, sofern der Prüfarzt erhebliche Bedenken bezüglich des klinischen Gesundheitszustandes des Patienten durch ein rapid-progressives Fortschreiten der Erkrankung hatte, welches dringende medizinische Behandlungen erforderte. Einschluss unter diesen Voraussetzungen war nur möglich, wenn eine schriftliche Zusammenfassung des medizinischen Status vorlag, die ebenfalls schriftlich durch den Sponsor und nach Rücksprache mit dem Sicherheitsausschuss der Studie bestätigt werden musste. Der Patient musste zudem alle anderen genannten Kriterien erfüllen. Es gab folgende <u>Ausschlusskriterien</u>: • Andere Erkrankungen oder Comorbiditäten, die laut Prüfarzt oder Sponsor, mit der Studie interferieren würde, wie z.B.: Herzinsuffizienz, anhaltender Kreislaufkollaps mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erforderter inotropischer Unterstützung, akutes oder chronisches Nierenversagen, zusätzliche angeborene Anomalien oder andere mildere Umstände wie eine lebensbedrohliche Unterernährung oder schnell fortschreitende Lebererkrankung • Alter > 24 Monate (Patienten, die älter als 8 Monate am Tag der ersten Infusion waren, wurden nicht in die primäre Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen) • Erhaltung eines anderen Prüfpräparats in den letzten 14 Tagen vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion • Myeloablative Vorbereitungen oder andere systemische Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation • frühere hämatopoetische Stammzell- oder Lebertransplantation • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Hühnereiweiß Es lag kein systematischer Plan zur Stichprobennahme vor.
4	Intervention Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)	Sebelipase alfa (SBC-102) ist eine rekombinante humane Lysosomale Saure Lipase (rhLAL), die aus dem Eiweiß transgener Gallus isoliert wird und die gleiche Aminosäuresequenz trägt wie das native humane Enzym. Sebelipase alfa wurde als Einzeldosis als klare Flüssigkeit in einer Konzentration von 2 mg/mL in 10 mL Glassflaschen angeliefert. Eine Natriumchlorid-Lösung (0,9 %) wurde zur Verdünnung von Sebelipase alfa auf die gewünschte Konzentration verwendet. Die Studie bestand aus einer 3-wöchigen Screening-Phase, einer Behandlungsphase von bis zu 4 Jahren und einer Nachkontrolle mindestens 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Infusion. Alle Studienteilnehmer erhielten eine Startdosierung von 0,35 mg/kg, die bis auf 1 mg/kg gesteigert wurden, wenn eine akzeptable Sicherheit und Verträglichkeit der Infusionen gegeben war. Ein Patient, der unter ATU (*Temporary Authorization for Use*) behandelt wurde, erhielt eine Anfangsdosis von 0,2 mg/kg, die bis auf 1 mg/kg innerhalb von 4 Wochen gesteigert wurde. Dieser Patient wurde bei dieser Dosierung in die LAL-CL03-Studie überführt. Patienten kamen für eine weitere Dosiserhöhung auf 3 mg/kg in Frage sofern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sie kein optimales Ansprechen auf die Behandlung zeigten. Kein optimales Ansprechen war wie folgt definiert: Wenn in den ersten drei Behandlungsmonaten mindestens zwei Kriterien zutrafen: - unzureichende durchschnittliche Gewichtszunahme von 5 g/kg Körpergewicht pro Tag und eines der beiden Kriterien: 1) WHO WFL *(weight for lenght)* oder WFH *(weight for height)* SDS > -2 *oder* 2) WHO LFA oder HFA SDS < -2) - Albumin < 3,5 g/dL - Alanin Aminotransferase (ALT) > 2x ULN - Notwendigkeit zur anhaltenden Gabe von Blut- und/oder Thrombozyten-Transfusionen Patienten mit einer stabilen, wöchentlichen Langzeitbehandlung (mindestens 96 Behandlungswochen und einer stabilen Dosierung für mindestens 24 Wochen), konnten auf eine zweiwöchentliche Behandlung mit der gleichen Dosis umgestellt werden. Eine Reduzierung der Dosis war bei schlechter Verträglichkeit zulässig. Durch eine Änderung im Protokoll war eine Dosissteigerung bis 5 mg/kg wöchentlich für Patienten, die ein anhaltendes suboptimales Ansprechen auf die Sebelipase alfa-Infusionen zeigten bzw. für die eine verringerte Wirksamkeit durch neutralisierende Antikörper vermutet wurde, zulässig. Bei vorhandener akuter Erkrankung war es zulässig die geplante Infusion um 2 Tage bei einer wöchentlichen Gabe, bzw. 5 Tage bei einer zweiwöchentlichen Gabe, zu verschieben. Bei längerer Erkrankung wurde die Infusion ausgelassen und bei der nächsten geplanten Infusion nach Besserung des Patienten wurde die Therapie fortgesetzt. Patienten wurden zu Beginn der Studie im Hauptstudienzentrum (*Primary study centre*) behandelt. Sobald die Patienten laut Prüfarzt aus medizinischen Gesichtspunkten stabil waren, konnte die Langzeitbehandlung an einem lokalen medizinischen Zentrum fortgesetzt werden, sofern das entsprechende Zentrum über notwendige Qualifikationen verfügte und behördlichen und IRB/IEC-Genehmigungen gegeben waren. Geplante Studienbeobachtungen konnten ebenfalls in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		lokalen medizinischen Zentren durchgeführt werden, wenn entsprechendes Equipment und entsprechende Expertise vorhanden war. Alle Infusionen wurden unter kontrollierten Bedingungen von qualifiziertem Personal unter Einhaltung des Studienprotokolls und des Handbuch des Prüfpräparates (*IMP manual*) durchgeführt und im elektronischen CRF (Case Report Form) dokumentiert (inklusive Gründe für Abweichungen vom Protokoll, wie zum Beispiel unvollständige Infusionen).
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	Primäres Studienziel Auswertung der Wirksamkeit des Wirkstoffs Sebelipase alfa auf das Überleben im 12. Lebensmonat in Säuglingen mit LAL-Mangel, die frühe Gedeihstörungen aufweisen. Sekundäre Studienziele: - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sebelipase alfa in Säuglingen mit durch LAL-Mangel ausgelösten frühen Gedeihstörungen. - Auswertung der Wirksamkeit von Sebelipase alfa auf das Überleben nach dem 12. Lebensmonat in Säuglingen mit durch LAL-Mangel ausgelösten frühen Gedeih-störungen. - Bewertung des Effekts von Sebelipase alfa auf Entwicklungsparameter in Säuglingen mit durch LAL-Mangel ausgelösten frühen Gedeihstörungen. - Bewertung des Effekts von Sebelipase alfa auf Hepatomegalie, Splenomegalie und Leberfunktion in Säuglingen mit durch LAL-Mangel ausgelösten frühen Gedeih-störungen. - Bewertung des Effekts von Sebelipase alfa auf hämatologische Parameter in Säuglingen mit frühen Gedeihstörungen ausgelöst durch einen LAL-Mangel - Charakterisierung der Pharmakokinetik intravenös applizierter Sebelipase alfa
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur	Primäre Wirksamkeitsmessgrößen Die primäre Wirksamkeitsmessgröße war der Anteil an Patienten, die bis zu ihrem 12. Lebensmonat überleben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten	<u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u> - Anteil der Patienten, die bis zu ihrem 18. und 24. Lebensmonat überleben - medianes Sterbealter - Änderung zum Ausgangswert (Perzentil und/oder SDS nach WHO-Kriterien): • altersabhängiges Gewicht (WFA) • Körperlänge-abhängiges Gewicht (WFL) und/oder Körpergröße-abhängiges Gewicht (WFH) • altersabhängige Körperlänge (LFA) und/oder altersabhängige Körpergröße (HFA) • altersabhängiger Kopfumfang (HCFA) • altersabhängiger Armumfang (MUACFA) - dichotome Entwicklungsstand-Indikatoren für Unterernährung, Gewichtsverlust (*wasting*) und eingeschränktes Wachstum (*stunting*) - Änderung zum Ausgangswert von ALT, AST und Serumferritin - Normalisierung der Hämoglobin-konzentration ohne erforderliche Bluttransfusionen <u>Explorative Endpunkte</u> - Änderung und/oder prozentuale Änderung zum Ausgangswert (oder erste vorhandene Messung, wenn Ausgangswert nicht vorhanden) von: • Alkalische Phosphatase, GGT, Albumin sowie direkt (konjugiert), indirekt (unkonjugiert) und Gesamt-Billirubin • Leber- und Milzvolumen/größe (gemessen mit Ultraschall oder MRT) • Hepatomegalie und/ oder Splenomegalie (Bauchumfang, Lebergröße, Milzgröße) bei körperlicher Untersuchung • Thrombozytenwerte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Serumlipide (Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C) - Veränderung der Ernährung (einschließlich Beendigung einer fettarmer/cholesterol-armer Ernährung und/oder Einführung einer uneingeschränkten altersgerechten Ernährung - Denver II-Developmental-Screening-Test: Gesamtscore und vier Funktionsbereich-Scores (feinmotorisch-adaptiv, grobmotorisch, persönlich-sozial, Sprachfertigkeiten) - Einfluss von anti-Sebelipase alfa-Antikörpern (ADA) auf die Wirksamkeitsendpunkte <u>Sicherheitsendpunkte</u> - Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UEs (SUEs) und Infusions-assoziierten Reaktionen (IAR, *infusion-associated reactions*) - Änderung vom Ausgangswert klinischer Laborparameter (Chemie, Hämatologie und Urinanalyse) - Änderung in den Vitalzeichen während und nach der Infusion, relativ zu prä-Infusions-Werten - Befunde der ärztlichen Untersuchung - EKG-Befunde - Verwendung von Begleitmedikation/-therapie - Charakterisierung von ADAs, einschl. Serokonversionsrate, Zeit bis Serokonversion, ADA-Titer je Zeitpunkt, ADA-Titer-Spitze, Zeit bis zur ADA-Titer-Spitze und Tolerierung <u>Pharmakokinetik (PK)</u> Um iatrogene Risiken zu vermeiden, wurden nur begrenzt Daten zur PK erhoben bzw. nur wenn die Blutmenge es zuließ. Nach Möglichkeit sollten insbesondere Daten zur Charakterisierung der maximalen beobachteten Plasmakonzentration (C_{max}) und zur Clearance (CL) erhoben werden. <u>Pharmakodynamik</u> Wenn es die Blutmenge zuließ, wurde das Blut für spätere explorative

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Biomarkeranalysen aufbewahrt. Erhebungszeitpunkte Die Infusionen wurden wöchentlich vorgenommen. Die Wirksamkeits- und Sicherheits-Erhebungen wurden regelmäßig während der Studie vorgenommen. Zusätzlich wurde die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa an ausgewählten Zeitpunkten bestimmt.
7	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	Die geplante Anzahl an Studienteilnehmern lag bei etwa 10 Patienten mit mindestens 8 Patienten, die am Tag der ersten Infusion ≤ 8 Monate alt und somit zur primären Wirksamkeitsanalyse (Überleben bis zum 12. Lebensmonat) befähigt waren. Die geplante Studiengröße wurde durch die Umsetzbarkeit bestimmt, da LAL-Mangel im Säuglingsalter eine sehr seltene Erkrankung darstellt. Zudem mussten die Patienten gewisse Kriterien erfüllen um eine Vergleichbarkeit mit der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 zu gewährleisten (Säuglinge mit Gedeihstörungen und ohne hämatopoetische Stammzell- oder Lebertransplantation oder ERT). Stichprobengröße: Es wurde keine statistische Analyse zur Berechnung der Studiengröße durchgeführt. Lediglich unterstützende Berechnungen wurden durchgeführt. Unter der Annahme, dass 6 der geplanten 8 Patienten bis zum 12. Lebensmonat überleben, läge das exakte 95 % KI bei [34,91 %; 96,81 %]. Im Vergleich lag das 95% KI für Überleben im 12. Lebensmonat in einer vergleichbaren Patientenpopulation, die keine ERT erhielten (n=18), bei [0,14 %; 27,29 %] (vorläufige Auswertung von Daten aus der LAL-1-NH01-Studie). Somit überschreitet die untere Grenze des exakten 95 % KI, wenn 6 Patienten bis zum 12. Lebensmonat überleben (34,91 %), die obere Grenze des 95 % KI für Patienten, die keine ERT erhalten haben (27,29 %). Umsetzung: In der Screening-Phase wurden 11 Patienten für die Studie beobachtet. Zwei dieser 11 Patienten verstarben in der Screeningphase durch Leberversagen. Die neun verbliebenen Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Fehlende Daten wurden nicht durch statistische Methoden ersetzt. Es wurden keine statistischen Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Zuweisungsmethode • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt. Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelte, wurde jeder Patient, der die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte, mit Sebelipase alfa behandelt. Alle Patienten der LAL-CL03-Studie erhielten die gleiche Startdosis. Alle Patienten kamen in Frage für eine Dosierungsoptimierung wie unter Item 4 angegeben.
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde	Es lag keine Verblindung vor. Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet. Lediglich die Personen, die die MRT-Messungen auswerteten waren verblindete, unabhängige Dritte.
10	Analyseeinheit • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme	Alle Messungen bzw. Werte lagen vor (*listings*). <u>Kontinuierliche Endpunkte</u> Kontinuierliche Endpunkte werden mit folgenden Angaben beschrieben: Anzahl an Patienten ohne fehlende Daten (n), Mittelwert und SD, Minimum, erstes Qartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum. <u>Kategorische Endpunkte</u> Für kategorische Endpunkte werden die Anzahl und prozentualen Anteile der Patienten mit jedem möglichen Ergebnis dargestellt. <u>Wirksamkeitsanalyse</u> Die Wirksamkeit von Sebelipase alfa wurde für das Primary Efficacy Set (PES) durchgeführt. Da mindestens ein Patient aus dem PES von dem Per Protocol Set (PPS) ausgeschlossen wurde, wurden alle Wirksamkeitsanalysen gemäß SAP auch für das PPS durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse der primären Endpunkte Der Anteil der Patienten die bis zum 12. Lebensmonat überleben einschließlich der Berechnung des exakten 95 % KI nach der Clopper-Pearson Methode. Weiterhin wurden Kaplan-Meier Überlebenskurven von der Geburt bzw. von der ersten Sebelipase alfa Infusion bis zum 12. Lebensmonat generiert sowie ein Kaplan-Meier-Schätzer und das exakte 95 % KI für das mediane Überleben nach der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Analyse der sekundären Endpunkte - Anteil der Patienten die über den 12. Lebensmonat hinaus überleben (18, 24, 30, 36 Monate) wurde ebenfalls über die Kaplan-Meier Methode geschätzt. - Anthropometrische Daten: SDS, Perzentile für WFA, LFA, WFL, MUACFA, HCFA, BMIFA wurden mit Hilfe von normierten (Alter und Geschlecht) Werten der WHO berechnet. Für Patienten > 2 Jahre wurden Daten des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) herangezogen. Beobachtete Werte und Änderung zu Baseline wurden gelistet. - Die Prozentzahl der Patienten für dichotome Entwicklungsstand-Indikatoren (Unterernährung, Gewichtsverlust (*wasting*) und eingeschränktes Wachstum (*stunting*)) wurde ebenfalls dargestellt. - Leberparameter: (prozentuale) Änderung zu Baseline für ALT, AST, Alkaline Phosphatase, GGT, Bilirubin (Gesamt, direkt, indirekt). Beobachtete Werte und Änderungen oder prozentuale Änderungen von Baseline werden zusätzlich für jeden Zeitpunkt mittels Shift-Tabellen dargestellt. - Hämatologie: Der Anteil der Patienten, die nach definierten Kriterien eine Transfusions-freie Hämoglobin-Normalisierung (TFHN) erreichten, wurde dargestellt. Andere Endpunkte: Für Albumin, Thrombozytenzahl, Serumferritin, Cholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sowie Leber- und Milzvolumen wurden beobachteten Werte und (prozentuale) Änderung von Baseline dargestellt. Leber- und Milzvolumen wurden als Vielfaches des Normalwertes (*Multiples of Normal*) dargestellt. Normale/ abnormale Werte wurden für jeden Laborparameter in Shift-Tabellen zusammengefasst. Ergebnisse körperlicher Untersuchungen (Hepatomegalie, Splenomegalie, Lymphadenopathie) wurden tabellarisch dargestellt. Ergebnisse zu dem Denver II-Test und Daten zur Ernährung wurden gelistet. Sicherheitsanalysen Die Ergebnisse zur Sicherheit werden gelistet und für die FAS-Population dargestellt. Für Routine-Analysen der Sicherheitsdaten werden keine deskriptiven p-Werte berechnet. Weitere Sicherheitsdaten Vitalzeichen (Minimum und Maximum der beobachteten Werte und Änderung von prä- bis post-Infusion) werden deskriptiv dargestellt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Begleitmedikation/Behandlung werden tabellarisch dargestellt. Pharmakokinetik (PK) Individuelle PK-Daten werden tabellarisch dargestellt. Es wurden keine Subgruppenanalysen oder adjustierte Analysen durchgeführt. Fehlende Daten wurden nicht ergänzt.
Ergebnisse		
12	Patientenfluss Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen). • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer,	In einer 3-wöchigen Screening-Phase wurden 11 Patienten beobachtet. Zwei dieser 11 Patienten verstarben durch Leberversagen. Die neun verbliebenen Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten alle die Studienmedikation. Drei der neun Patienten verstarben im Laufe der Studie nach Erhalt von 1-4 Infusionen im medianen Alter von 2,9 Monaten (Spanne: 2,8 bis 4.3 Monate). Die Todesursachen in den drei Fällen waren nicht mit der Sebelipase alfa Behandlung sondern mit einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium assoziiert. Es gab keine weiteren Studienabbrüche. Die sechs verbliebenen Patienten absolvierten die komplette Studiendauer.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen.	
13	Aufnahme / Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Studienbeginn: 04.05.2011 Studienende: 10.06.2014
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

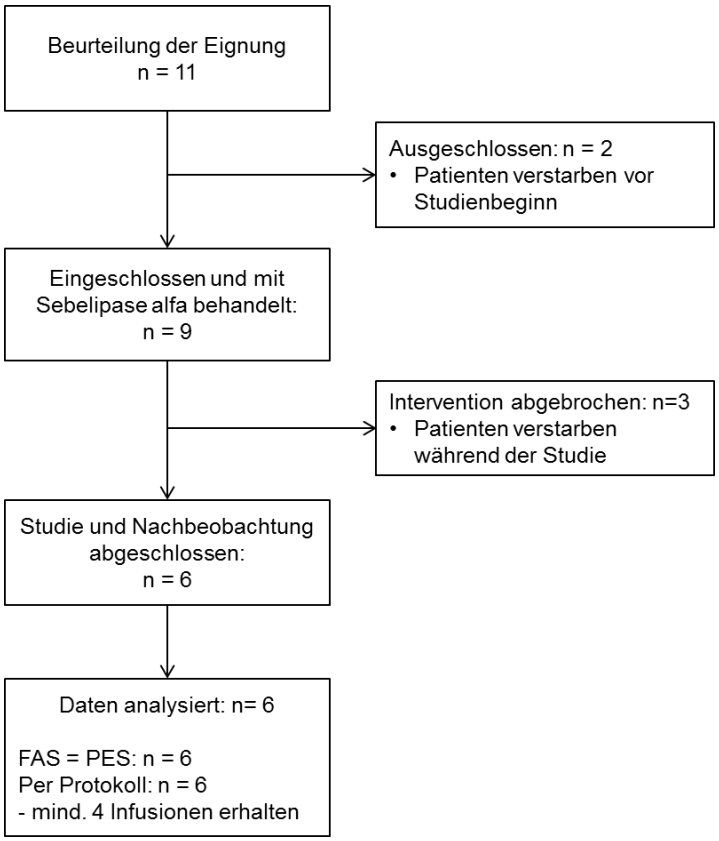


Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie LAL-CL03

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAL-1-NH01 nach STROBE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Hintergrund/ Rationale	LAL-Mangel ist eine sehr seltene Erkrankung und es gibt wenige Daten zur Symptomatik der Erkrankung und zu Krankheitsverlauf. Zudem werden beide Ausprägungsformen der Erkrankung, der LAL-Mangel im Säuglingsalter und der im Kindes- und Erwachsenenalter, in der Literatur häufig gemeinsam beschrieben. Aus diesem Grund wurde die retrospektive Studie LAL-1-NH01 durchgeführt um speziell das Krankheitsbild und den Krankheitsverlauf insbesondere in der sehr seltenen, schweren Ausprägung im Säuglingsalter zu untersuchen und darzustellen. Außerdem sollte die LAL-1-NH01-Studie als Kontrollstudie für die einarmige Wirksamkeitsstudie von Sebelipase alfa dienen (siehe CSR LAL-CL03)
3	Zielsetzungen • spezifische Zielsetzungen einschließlich (vorab festgelegter) Hypothesen	1) Charakterisierung der Überlebensdauer und des Krankheitsverlaufes des LAL-Mangels im Säuglingsalter (vormals Wolman-Krankheit) 2) Erhebung der unter 1) genannten Daten um als historische Kontrolle für dieWirksamkeitsstudien der ERT bei LAL-Mangel im Säuglingsalter (vormals Wolman-Krankheit) zu dienen
Methoden		
4	Studiendesign • wichtige Elemente des Studiendesigns	Die Studie war eine multinationale, multizentrische Studie zum natürlichen Verlauf von Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter. Alle Patienten wurden nach 1. Januar 1985 diagnostiziert. Demographische und klinische Daten wurden den medizinischen Unterlagen der Patienten entnommen. Alle Daten wurden in einem Prüfbogen für weitere Analysen erfasst. Es wurden keine klinischen oder prospektiven Untersuchungen durchgeführt, alle erforderlichen Daten wurden aus der Patientenakte entnommen.
5	Rahmen • Rahmen (Setting) und Ort der Studie • relevante zeitliche Angaben (Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und Datensammlung)	Die Studie war eine multinationale, multizentrische Studie zum natürlichen Verlauf von Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter. 21 Zentren wurden angeschrieben, aus 18 Zentren wurde mindestens ein Patient rekrutiert. Somit nahmen18 Prüfärzte aus 6 Ländern (US, UK,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kanada, Ägypten, Frankreich, Italien) an der Studie teil. Der koordinierende Prüfarzt kam aus dem St Mary`s Hospital, Manchester, UK. Es wurden nur Zentren angeschrieben, in denen der Prüfarzt bereits Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter vorweisen konnte. Studienbeginn: 30.09.2010 Studienende: 11.03.2013
6	Studienteilnehmer (a) Kohortenstudie–Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung Fallkontrollstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontrollen an sowie die Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie eine Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen Querschnittsstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an (b) Kohortenstudie – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an Fallkontrollstudie – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der Kontrollen pro Fall an	Patienten mit der bestätigten Diagnose LAL-Mangel wurden wie folgt rekrutiert: Es wurden etwa 500 Ärzte aus 44 Ländern (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Australien) angeschrieben. Ein Fragebogen wurde entwickelt, um Informationen über Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter zu erhalten. Die Ärzte wurden anhand einer Literaturrecherche zum LAL-Mangel sowie anhand einer Recherche nach Fachgebieten der Ärzte ermittelt. Zusätzlich wurden Ärzte über Empfehlung bereits kontaktierter Ärzte angeschrieben. Von den 154 Ärzten, die auf die Anfrage antworteten, gaben 40 an, dass sie Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter behandelt haben (insgesamt 110 Patienten). Die Auswahl der Zentren basierte auf der Bereitschaft der Ärzte zur Teilnahme an der Studie. Die jeweiligen Prüfärzte überprüften die Krankenakte potentieller Studienteilnehmer auf Einschlusskriterien. 37 der 40 Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, wurden über diesen Weg identifiziert. Bei den restlichen drei Patienten handelte es sich um neue Diagnosen bzw. Patienten, die durch die bestehende Forschungsarbeit der Prüfärzte identifiziert wurden. Es gab keine maximal Anzahl von Patienten, die pro Zentrum rekrutiert werden konnten. <u>Einschlusskriterien</u> - klinische Diagnose des LAL-Mangels in den ersten 2 Lebensjahren, die durch eine Messung der LAL-Enzymaktivität (abnormaler relativer Wert im Vergleich zu Normwerten des Testlaboratoriums) oder durch Mutationsanalyse des *LIPA*-Gens bestätigt wurde - minimal definierte Datenlage war gegeben (siehe ITEM 7)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach Anwendung der Einschlusskriterien wurden vier der 40 Patienten ausgeschlossen, da diagnostische Testergebnisse und Angaben zum Gewicht fehlten. Somit werden die Daten von 36 Patienten aufgeführt und für 35 Patienten analysiert (ein Patient wurde ausgeschlossen, da er in die klinische Studie LAL-CL03 aufgenommen wurde).
7	Variable • definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädikatoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenfalls Diagnosekriterien an.	Alle Daten wurden retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Die minimal definierte Datenlage, die für den Einschluss der Patienten gegeben sein sollten, waren: - Geburtsdatum - Geschlecht - Sterbedatum oder Sterbealter - Geburtsgewicht (oder erste Gewichtsmessung) und mindestens eine weitere Messung, die mindestens 4 Wochen später, jedoch vor der Initiierung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder einer ERT zur Behandlung des LAL-Mangels stattfand - Diagnosestellung: Ergebnisse, Datum und Angaben zum Prüfzentrum, welches die Messung der LAL-Enzymaktivität bzw. die Mutationsanalyse durchführte - Datum der Einleitung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (wenn zutreffend) - Datum des Behandlungsbeginns der ERT zur Behandlung des LAL-Mangels (wenn zutreffend)
8	Datenquellen/ Messmethoden • Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- und Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt	Als Datenquellen dienten die medizinischen Unterlagen der Patienten. Laut Angaben der Ärzte, die Erfahrung mit der Behandlung des LAL-Mangels hatten, und der Eltern der Patienten gab es nur selten umfangreiche Untersuchungen für Patienten mit LAL-Mangel. Aus diesem Grund wurden die Einschlusskriterien breit (mit wenigen Einschränkungen) gehalten. Zur Qualitätssicherung wurde jedes teilnehmende Zentrum auf Eignung geprüft und geschult, um eine Standardisierung der Datenerfassung aus den Patientenakten zu erreichen. Klinische Forschungsreferenten (Monitore) besuchten die Zentren regelmäßig

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		um die Richtigkeit und Vollständigkeit der aller Datenextraktion zu überprüfen.
9	Bias • Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um mögliche Ursachen von Bias zu begegnen	Obwohl es wenig Daten zur Wirksamkeit der hämatopoetischen Stammzelltransplantation beim LAL-Mangel gibt, stellte man fest, dass diese Behandlung relativ häufig angewendet wurde. Um einem Auswahlbias entgegenzuwirken, wurden im Amendement 1 (Datum 9.11.2010) festgelegt, dass auch diese Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Da ein Patient seine generelle erwartete Lebensdauer durch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation überschritt, wurde Amendement 2 (07.09.2011) eingeführt. Diese besagt, dass lebende und verstorbene Patienten in die Studie eingeschlossen werden können. Da es eine hohe Variabilität in der Definition des LAL-Mangels im Säuglingsalter gibt, wurde ebenfalls ein maximales Lebensalter von 2 Jahren eingeführt, um zu verhindern, dass Patienten eingeschlossen werden, die eigentlich am LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter leiden.
10	Studiengröße • Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde	Eine Rekrutierung von etwa 40 Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter war geplant. Es wurde angenommen, dass diese Studiengröße eine angemessene Studienpopulation dieser sehr seltenen Erkrankungsform darstellt. Es wurde keine statistische Analyse zur Berechnung der Studiengröße durchgeführt. Zur Abschätzung wurde eine Analyse zur Präzision des 95 % KI mittels hypothetischen Überlebensraten im 12. Lebensmonat durchgeführt. Da Säuglinge mit LAL-Mangel im ersten Lebensjahr versterben, wurden hypothetische Überlebensraten von 2,5 % (1/40 Patienten) und 10 % (4/40 Patienten) angenommen. Zweiseitige exakte 95 % KI der Überlebensraten 2,5 % bzw. 10 % wurden auf [0,06 %; 13,2 %] bzw. [2,8 %; 23,7 %] geschätzt. Die Präzision (Breite) der hypothetischen KI für die gegebene Studiengröße wurde für diese sehr seltene Erkrankung als angemessen erachtet.
11	Quantitative Variablen • Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde • Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum	Alle Daten wurden retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Für antrophometrische Daten, Gewicht, Länge, Kopfumfang, WFA und BMI wurden standardisierte SDS anhand von normierten WHO-Daten generiert und als kontinuierliche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Daten präsentiert. Perzentile des SDS wurden ebenfalls berechnet. Unterernährung war definiert als < -2 SD des Medians für WFA. Gewichtsverlust (*wasting*) war definiert als < -2 SD des Medians für WFL. Eingeschränktes Wachstum (*stunting*) war definiert als < -2 SD des Medians für LFA. Labordaten: Für AST, ALT, GGT, Bilirubin, TC, LDL, TG, Ferritin, Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit wurden in Shift-Tabellen dargestellt mit den Kategorien > 3x ULN, >2 bis 3x ULN, ULN bis 2x ULN, im Normbereich (WNL) und < LLN. Für Hämoglobin, Hämatokrit, Albumin, Thrombozyten, HDL und Gesamtprotein wurden die Kategorien > ULN, WNL, < LLN bis 85 % LLN, < 75 % bis 50 % LLN und < 50 % LLN verwendet. Patienten mit frühen Gedeihstörungen waren definiert als: 1. Frühe Gedeihstörung, die vor dem 6.Lebensmonat einsetzte. Frühe Gedeihstörung war definiert als: 2. Abnehmendes Gewicht über mindestens 2 der 11 Perzentile laut WHO-WFA-Tabelle (*weight-for-age*, altersabhängige Gewicht) (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) *ODER* - Körpergewicht in kg lag unter dem 10. Perzentil laut WHO-WFA-Tabelle *UND* der Patient zeigte keine Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Phase *ODER* - Verringerung des Geburtsgewichtes um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling
12	Statistische Methoden a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden (b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden (c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde (d) Kohortenstudie – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus	Alle Messungen bzw. Werte lagen wurden gelistet. Kontinuierliche Endpunkte Kontinuierliche Endpunkte werden mit folgenden Angaben beschrieben: Anzahl an Patienten ohne fehlende Daten (n), Mittelwert und SD, Minimum, erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum. Die T-Verteilung wurde zur Beschreibung von ausgewählten Endpunkten verwendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde Fallkontrollstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde Querschnittsstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen (e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Kategorische Endpunkte Für kategorische Endpunkte werden die Anzahl und prozentualen Anteile der Patienten mit jedem möglichen Ergebnis und/oder zusätzlich mit Shift-Tabellen dargestellt. Zweiseitige 95 % KI, die auf der exakten binominalen Verteilung basierten, wurden berechnet. Überlebenszeitanalysen Für die Analysen wurde Zeit zum Tod bzw. Überlebenszeit (in Tagen) aus Sterbedatum – Geburtsdatum +1 ermittelt. Überlebenszeit in Monate wurde durch Division der Angabe in Tagen durch 30,4 berechnet. Kaplan-Meier-Schätzer (Median mit exaktem 95 % KI) sowie untere und obere Quartile wurden dargestellt. Wenn das Sterbealter nicht bekannt war, wurde es aus dem Sterbealter des Patienten geschätzt. Vergleiche der Überlebenszeiten zwischen Patienten mit bzw. ohne Behandlung wurde mittels des Log-Rank-Tests durchgeführt. Für Analysen von „Zeit bis zum Ereignis“ wurden für alle Patienten, für die entsprechende Daten vorlagen und für alle Patienten mit und ohne Gedeihstörungen durchgeführt. Zeit zum Tod bzw. Überlebenszeit wurde auch mit einer multivariaten Cox-Proportional Hazard Regression analysiert (mittels SAS® PHREG) um den Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und verschiedenen Faktoren zu bewerten (Geschlecht, Herkunft, hämatopoetischen Stammzelltransplantation, Bluttransfusionen, Steroid-Ersatztherapie, Ergänzung enteraler oder parenteraler Ernährung). Fehlende Daten Wenn das Alter des Patienten zum Zeitpunkt eines Ereignisses lediglich als Monat und Jahr angegeben wurde, wurde der 15. Tag des Monats angenommen. Wenn nur das Jahr bekannt war, wurde der 1. Juli angenommen. Eine Imputation der Daten war nicht geplant und wurde auch nicht durchgeführt. Sofern nicht genügend Daten zur Schätzung des Cox-Proportional Hazard Modells vorhanden waren, wurden entsprechende Analysen nicht durchgeführt. Subgruppen Deskriptive Analysen wurden für Patienten mit oder ohne Gedeihstörungen sowie für Patienten nach Behandlungsstatus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation) oder einer Kombination beider Faktoren durchgeführt.
Resultate		
13	Teilnehmer a) Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden (b) Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an (c) Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	40 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Nach Anwendung der Einschlusskriterien wurden vier der 40 Patienten ausgeschlossen, da diagnostische Testergebnisse und Angaben zum Gewicht fehlten. Somit werden die Daten von 36 Patienten aufgeführt und für 35 Patienten analysiert (ein Patient wurde ausgeschlossen, da er in die klinische Studie LAL-CL03 aufgenommen wurde). (siehe Flussdiagramm)
a: nach STROBE 2007.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

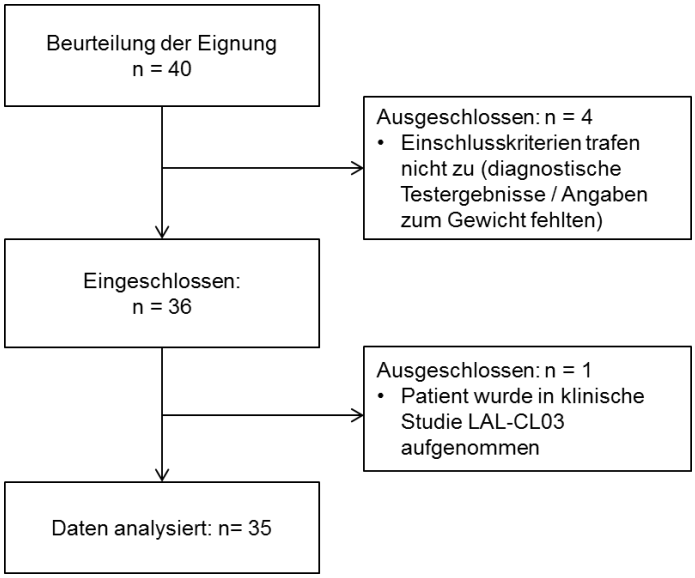


Abbildung 4-11: Patientenfluss der retrospektiven Studie LAL-1-NH01

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARISE

Studie: ARISE (LAL-CL02)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Synageva BioPharma Corp. (2014): LAL-CL02 Clinical Study Report. A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study of SBC-102 in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency: ARISE (Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy).	Studienbericht (A) [35]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ARISE handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie. An diese 20-wöchige RCT-Phase schließt sich eine offene, einarmige Extensionsphase an. Letztere wird im Rahmen des Dossiers nicht berücksichtigt. Die Randomisierung fand mittels IVRS/IWRS statt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und ggf. deren Eltern bzw. Beziehungsberechtigen waren verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person war verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.
Die länderspezifischen Anpassungen des Studienprotokolls für Japan, die Tschechische Republik und Deutschland werden nicht als relevanter Verzerrungsaspekt eingeschätzt. Die Endpunkte ALT, AST,

LDL-C und Leberfettgehalt bzw. -volumen werden objektiv erhoben und haben daher ein geringes Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.
Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ARISE somit als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Normalisierung der ALT-Werte

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person war verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt. Die Untersuchung der Blutproben fand in einem zentralen Labor statt, deren Auswertung wurde dem Studienort nur übermittelt, wenn ein klar definierter Sicherheitsalarm (Safety-Alert) dies notwendig machte, um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ARISE somit als niedrig eingestuft.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Der Endpunkt ALT wird objektiv erhoben und kann nicht direkt von Patient oder Behandler beeinflusst werden. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ARISE somit als niedrig eingestuft.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Normalisierung der ALT-Werte“ somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Reduktion des Lebervolumens

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person und das Personal des Sponsors waren verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt. Die Auswertung der MRT-Aufnahme wurde von einem verblindeten Techniker durchgeführt und dem behandelnden Personal nicht vor Studienende übermittelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden nur die Ergebnisse der Patienten des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt, bei denen eine MRT-Messung durchgeführt wurde und die von ausreichender Qualität für eine Auswertung war. Die FAS-Population ist hingegen definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS generell alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.

Für den Endpunkt „Reduktion des Lebervolumens“ lagen aber nur Daten von 27 (Placebo) und 33 (Sebelipase alfa) Patienten vor, dies entspricht 90 % und 92 % der randomisierten Patientenpopulation. Eine Ersetzung der fehlenden Daten wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Dossier dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Der Endpunkt Lebervolumen wird objektiv erhoben und kann nicht direkt von Patient oder Behandler beeinflusst werden. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Allerdings werden nur die Ergebnisse der Patienten des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt, bei denen eine MRT-Messung durchgeführt wurde und die von ausreichender Qualität für eine Auswertung war. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis

Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS generell alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Für den Endpunkt „Reduktion des Lebervolumens“ lagen nur Daten von 27 (Placebo) und 33 (Sebelipase alfa) Patienten vor, dies entspricht 90 % und 92 % der randomisierten Patientenpopulation. Eine Ersetzung der fehlenden Daten wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Dossier dargestellt. Dennoch wurde das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Reduktion des Lebervolumens“ somit als hoch eingestuft.

Endpunkt: Reduktion des Leberfettanteils

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person und das Personal des Sponsors waren verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt. Die Auswertung der MRT-Aufnahme wurde von einem verblindeten Techniker durchgeführt und dem behandelnden Personal nicht vor Studienende übermittelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden nur die Ergebnisse der Patienten des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt, bei denen eine MRT-Messung durchgeführt wurde und die von ausreichender Qualität für eine Auswertung war. Die FAS-Population ist hingegen definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS generell alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.
Für den Endpunkt „Reduktion des Leberfettanteils“ lagen aber nur Daten von 25 (Placebo) und 32 (Sebelipase alfa) Patienten vor, dies entspricht 83 % und 89 % der randomisierten Patienten-population. Eine Ersetzung der fehlenden Daten wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Dossier dargestellt

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Der Endpunkt Lebervolumen wird objektiv erhoben und kann nicht direkt von Patient oder Behandler beeinflusst werden. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Allerdings werden nur die Ergebnisse der Patienten des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt, bei denen eine MRT-Messung durchgeführt wurde und die von ausreichender Qualität für eine Auswertung war. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS generell alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Für den Endpunkt „Reduktion des Leberfettanteils“ lagen aber nur Daten von 25 (Placebo) und 32 (Sebelipase alfa) Patienten vor, dies entspricht 83 % und 89 % der randomisierten Patienten-population. Eine Ersetzung der fehlenden Daten wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Dossier dargestellt. Dennoch wurde das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Reduktion des Leberfettanteils“ somit als hoch eingestuft.

Endpunkt: Reduktion des Milzvolumens

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person und das Personal des Sponsors waren verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt. Die Auswertung der MRT-Aufnahme wurde von einem verblindeten Techniker durchgeführt und dem behandelnden Personal nicht vor Studienende übermittelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden nur die Ergebnisse der Patienten des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt, bei denen eine MRT-Messung durchgeführt wurde und die von ausreichender Qualität für eine Auswertung war. Die FAS-Population ist hingegen definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS generell alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.
Für den Endpunkt „Reduktion des Milzvolumens“ lagen aber nur Daten von 27 (Placebo) und 33 (Sebelipase alfa) Patienten vor, dies entspricht 90 % und 92 % der randomisierten Patientenpopulation. Eine Ersetzung der fehlenden Daten wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Dossier dargestellt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Der Endpunkt Lebervolumen wird objektiv erhoben und kann nicht direkt von Patient oder Behandler beeinflusst werden. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Allerdings werden nur die Ergebnisse der Patienten des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt, bei denen eine MRT-Messung durchgeführt wurde und die von ausreichender Qualität für eine Auswertung war. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten

haben, umfasst die FAS generell alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Für den Endpunkt „Reduktion des Milzvolumens“ lagen nur Daten von 27 (Placebo) und 33 (Sebelipase alfa) Patienten vor, dies entspricht 90 % und 92 % der randomisierten Patientenpopulation. Eine Ersetzung der fehlenden Daten wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Dossier dargestellt. Dennoch wurde das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Reduktion des Milzvolumens“ somit als hoch eingestuft.

Endpunkt: Reduktion des Milzfettanteils

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person und das Personal des Sponsors waren verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt. Die Auswertung der MRT-Aufnahme wurde von einem verblindeten Techniker durchgeführt und dem behandelnden Personal nicht vor Studienende übermittelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden nur die Ergebnisse der Patienten des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt, bei denen eine MRT-Messung durchgeführt wurde und die von ausreichender Qualität für eine Auswertung war. Die FAS-Population ist hingegen definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS generell alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.
Für den Endpunkt „Reduktion des Milzfettanteils“ lagen aber nur Daten von 25 (Placebo) und 32 (Sebelipase alfa) Patienten vor, dies entspricht 83 % und 89 % der randomisierten Patienten-population. Eine Ersetzung der fehlenden Daten wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Dossier dargestellt

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Der Endpunkt Lebervolumen wird objektiv erhoben und kann nicht direkt von Patient oder Behandler beeinflusst werden. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Allerdings werden nur die Ergebnisse der Patienten des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt, bei denen eine MRT-Messung durchgeführt wurde und die von ausreichender Qualität für eine Auswertung war. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS generell alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Für den Endpunkt „Reduktion des Milzfettanteils“ lagen aber nur Daten von 25 (Placebo) und 32 (Sebelipase alfa) Patienten vor, dies entspricht 83 % und 89 % der randomisierten Patienten-population. Eine Ersetzung der fehlenden Daten wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Dossier dargestellt. Dennoch wurde das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Reduktion des Milzfettanteils“ somit als hoch eingestuft.

Endpunkt: Reduktion der LDL-C-Werte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person war verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt. Die Untersuchung der Blutproben fand in einem zentralen Labor statt, deren Auswertung wurde dem Studienort nur übermittelt, wenn ein klar definierter Sicherheitsalarm (Safety-Alert) dies notwendig machte, um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ARISE somit als niedrig eingestuft.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Der Endpunkt LDL-C wird objektiv erhoben und kann nicht direkt von Patient oder Behandler beeinflusst werden. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Reduktion der LDL-C-Werte“ somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Anstieg der HDL-C-Werte

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person war verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt. Die Untersuchung der Blutproben fand in einem zentralen Labor statt, deren Auswertung wurde dem Studienort nur übermittelt, wenn ein klar definierter Sicherheitsalarm (Safety-Alert) dies notwendig machte, um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ARISE somit als niedrig eingestuft.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Der Endpunkt HDL-C wird objektiv erhoben und kann nicht direkt von Patient oder Behandler beeinflusst werden. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Anstieg der HDL-C-Werte“ somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: FACIT-Fatigue

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person war verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Allerdings wird für die Erhebung des Fragebogens nur der Anteil der FAS herangezogen, der mindestens 17 Jahre alt war, da der Fragebogen für diese Population vorgesehen ist. Dies wird weiterhin als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips angesehen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Der Endpunkt FACIT-Fatigue wird von den Patienten selbst berichtet, d. h. der Fragebogen wird selbst ausgefüllt. Es liegen keine Hinweise auf eine Berichterstattung vor. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Allerdings wird für die Erhebung des Fragebogens nur der Anteil der FAS herangezogen, der mindestens 17 Jahre alt war, da der Fragebogen für diese Population vorgesehen ist. Dennoch wird nicht davon ausgegangen, dass dies das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflusst.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „FACIT-Fatigue“ somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: CLDQ

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person war verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Allerdings wird für die Erhebung des Fragebogens nur der Anteil der FAS herangezogen, der mindestens 17 Jahre alt war, da der Fragebogen für diese Population vorgesehen ist. Dies wird weiterhin als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips angesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Der Endpunkt CLDQ wird von den Patienten selbst berichtet, d. h. der Fragebogen wird selbst ausgefüllt. Es liegen keine Hinweise auf eine Berichterstattung vor. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Allerdings wird für die Erhebung des Fragebogens nur der Anteil der FAS herangezogen, der mindestens 17 Jahre alt war, da der Fragebogen für diese Population vorgesehen ist. Dennoch wird nicht davon ausgegangen, dass dies das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflusst.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „CLDQ“ somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PedsQL™

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person war verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Allerdings wird für die Erhebung des Fragebogens nur der Anteil der FAS herangezogen, dessen Alter zwischen 5 und 18 Jahren lag, da der Fragebogen für die Population vorgesehen ist. Dies wird weiterhin als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips angesehen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Der Endpunkt PedsQL™ wird von den Patienten selbst berichtet, d. h. der Fragebogen wird selbst ausgefüllt. Es liegen keine Hinweise auf eine Berichterstattung vor. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Allerdings wird für die Erhebung des Fragebogens nur der Anteil der FAS herangezogen, dessen Alter zwischen 5 und 18 Jahren lag, da der Fragebogen für diese Population vorgesehen ist. Dennoch wird nicht davon ausgegangen, dass dies das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflusst.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „PedsQL™“ somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person war verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ARISE somit als niedrig eingestuft.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen“ somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person war verblindet. Sebelipase alfa wurde per Infusion verabreicht; Patienten, die der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine wirkstofffreie Infusion, die hinsichtlich des Formulationspuffers für Sebelipase alfa identisch war sowie das gleiche Volumen (abhängig vom Gewicht des Patienten) und den gleichen Verabreichungszeitraum wie die Infusionen mit Sebelipase alfa einhielt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ARISE somit als niedrig eingestuft.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie ARISE um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechen waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde Person verblindet. So waren die Prüfärzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet. Es handelt sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAL-CL03

Studie: LAL-CL03

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Synageva BioPharma Corp. (2014): LAL-CL03 Clinical Study Report. 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.	Studienbericht (A)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Es werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Es werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Überleben bis zum 12. Lebensmonat

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Es werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine einarmige Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt, ist eine Einschätzung des Verzerrungspotentials nicht zielführend. Generell muss aber bei diesem Studiendesign von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Jedoch handelt es sich beim Endpunkt Überleben bis zum 12. Lebensmonat um einen objektiv erhobenen Endpunkt, bei dem kein direkter Einfluss auf die Erhebung oder Auswertung genommen werden kann. Daher ist für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen, eine finale Einschätzung wird aber dennoch auf Grund des offenen, einarmigen Studiendesigns nicht vorgenommen.

Endpunkt: altersabhängiges Gewicht (*weight-for-age*, WFA)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Es werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine einarmige Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt, geht man generell von einem hohen Verzerrungspotential aus. Jedoch wurden keine sonstigen, endpunkspezifischen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials.

Endpunkt: ALT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Es werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine einarmige Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt, geht man generell von einem hohen Verzerrungspotential aus.
Zusätzlich konnten die Baseline-Werte in manchen Fällen durch die Schwere der Erkrankung in den Säuglingen zu Studienbeginn erst eine kurze Zeit nach dem Start der Dosierung erfolgen, was zu einer Verzerrung führen könnte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials.

Endpunkt: Lebervolumen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Es werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden. Lediglich die Auswertung der MRT-Ergebnisse wurde von einem unabhängigen Dritten durchgeführt, der verblindet war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine einarmige Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt, muss generell von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.
Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, wurden die Messungen mittels MRT und Ultraschall in verschiedenen Zentren und mit verschiedenen Geräten durchgeführt, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials.

Endpunkt: Milzvolumen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Es werden objektiv erhobene Parameter als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden. Lediglich die Auswertung der MRT-Ergebnisse wurde von einem unabhängigen Dritten durchgeführt, der verblindet war.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine einarmige Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt, geht man generell von einem hohen Verzerrungspotential aus.
Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, wurden die Messungen mittels MRT und Ultraschall in verschiedenen Zentren und mit verschiedenen Geräten durchgeführt, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials.

Endpunkt: Denver II-Entwicklungstest

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine einarmige Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt, geht man generell von einem hohen Verzerrungspotential aus. Die Durchführung des Tests wurde nicht durch den gleichen Arzt durchgeführt, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine einarmige Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt, wird generell von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Für einen Patienten, der unter ATU behandelt wurde, lagen für Studienwoche 0 bis Studienwoche 39 keine Daten zu milden UEs vor, was zu einer Verzerrung der Daten führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine einarmige Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt, wird generell von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. für einen Patienten, der unter ATU behandelt wurde, lagen für Studienwoche 0 bis 39 keine Daten zu milden UEs vor. Dies könnte zu einer Verzerrung der Daten führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials.

Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAL-1-NH01

Studie: LAL-1-NH01

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Synageva BioPharma Corp. (2014): LAL-1-NH01 Clinical Study Report. A Retrospective Natural History Study of Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency / Wolman Phenotype	Studienbericht (A)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt, geht man generell von einem hohen Verzerrungspotential aus.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Daher kann hier keine Angabe gemacht werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Überleben bis zum 12. Lebensmonat

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich und auch nicht notwendig, da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt. Es wird ein objektiv erhobener Parameter als Wirksamkeitsendpunkt betrachtet, das Ergebnis kann von Patienten und behandelnden Personen nicht direkt beeinflusst werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt, muss generell von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Der Zeitpunkt des Todes wurde aus den Patientenakten anhand des Sterbedatums oder des Alters zum Zeitpunkt des Todes ermittelt. Die unterschiedliche Dokumentation des Endpunktes in der Patientenakte kann zu einer Verzerrung dieses Endpunkts führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials des Endpunkts.

Endpunkt: altersabhängiges Gewicht (*Weight-for-age*, WFA)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt, geht man generell von einem hohen Verzerrungspotential aus. Das Fehlen einer standardisierten Messmethode kann zu einer Verzerrung dieses Endpunkts führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials.

Endpunkt: ALT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine einarmige Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie handelt, ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert und in unterschiedlichen Laboratorien durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials.

Endpunkt: Lebervolumen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt, geht man generell von einem hohen Verzerrungspotential aus.
Da es sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie handelt, ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials.

Endpunkt: Milzvolumen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war nicht möglich, da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie vor, daher kann das ITT-Prinzip nicht angewandt und beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt, geht man generell von einem hohen Verzerrungspotential aus.
Da es sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie handelt, ist davon auszugehen, dass die Messungen nicht standardisiert durchgeführt wurden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Einstufung des Verzerrungspotentials.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: