

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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: Sebelipase alfa

Datum der Veröffentlichung: 4. Januar 2016

Inhaltverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Hintergrund	9
1. Einführung	11
2. Nutzenbewertung.....	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	13
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	14
2.4 Studiencharakteristika	14
2.4.1 LAL-CL02 (ARISE).....	15
2.4.2 LAL-CL03	21
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente	28
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie LAL-CL02 (ARISE)	28
2.5.2 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie LAL-CL03 und der Studie LAL-1-NH01.....	29
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	30
2.5.4 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz in der Studie LAL-CL02 (ARISE).....	32
2.5.5 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz in der Studie LAL-CL03 und LAL-1-NH01	41
2.5.6 Statistische Methoden.....	48
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	51
2.6.1 Ergebnisse der Studie LAL-CL02 (ARISE)	51
2.6.2 Ergebnisse der Studie LAL-CL03.....	60
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	69
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	71
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Sebelipase alfa	71
3.2 Design und Methodik der Studie LAL-CL02 (ARISE).....	71
3.3 Design und Methodik der Studie LAL-CL03.....	72
3.4 Wirksamkeit in der Studie LAL-CL02 (ARISE).....	73
3.5 Lebensqualität in der Studie LAL-CL02 (ARISE)	74

3.6	Sicherheit in der Studie LAL-CL02 (ARISE)	74
3.7	Wirksamkeit in der Studie LAL-CL03.....	75
3.8	Lebensqualität in der Studie LAL-CL03	76
3.9	Sicherheit in der Studie LAL-CL03	77
3.10	Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit	77
3.11	Zusammenfassende Einschätzung der Sicherheit.....	79
4.	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
5.	Zusammenfassung der Bewertung	82
	Referenzen.....	84

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie LAL-CL02 (ARISE).....	15
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL02 (ARISE)	18
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie LAL-CL02 (ARISE).....	19
Tabelle 4: Charakterisierung der Studie LAL-CL03.....	21
Tabelle 5: Populationen aus LAL-1-NH01 für den historischen Vergleich mit LAL-CL03	25
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL03	25
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie LAL-CL03 und Referenzpopulationen der Studie LAL-1-NH01	26
Tabelle 8: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte in der Studie LAL-CL02 (ARISE)	28
Tabelle 9: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte in der Studie LAL-CL03 und LAL-1- NH01	29
Tabelle 10: Verzerrungspotential der Studie LAL-CL02 (ARISE) auf Studienebene	31
Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie LAL-CL02 (ARISE).....	31
Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität in LAL-CL02 (ARISE).....	32
Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität in LAL-CL02 (ARISE).....	37
Tabelle 14: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit in LAL-CL02 (ARISE).....	39
Tabelle 15: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität in LAL-CL03 und LAL- 1-NH01	41
Tabelle 16: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität in LAL-CL03 und LAL- 1-NH01	43
Tabelle 17: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit in LAL-CL03	47
Tabelle 18: LAL-CL02 (ARISE) - Allgemeine Angaben	51
Tabelle 19: LAL-CL02 (ARISE) – LDL-C	52
Tabelle 20: LAL-CL02 (ARISE) – Fatigue (FACIT-Fatigue)	53
Tabelle 21: LAL-CL02 (ARISE) - Normalisierung der ALT-Werte.....	54
Tabelle 22: LAL-CL02 (ARISE) – CLDQ.....	56
Tabelle 23: LAL-CL02 (ARISE) – PedsQL-Fragebogen.....	56
Tabelle 24: LAL-CL02 (ARISE) – Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte während der verblindeten Behandlungsphase	57

Tabelle 25: LAL-CL02 (ARISE) – UEs mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Behandlungsarm	57
Tabelle 26: LAL-CL03 und LAL-1-NH01 – Überleben bis zum 12. Lebensmonat.....	61
Tabelle 27: LAL-CL03 – Altersabhängiges Gewicht (WFA) und Änderung von Baseline: Perzentile	63
Tabelle 28: LAL-CL03 – Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte nach Alter der Patienten.....	66
Tabelle 29: LAL-CL03 – UEs, die bei mehr als einem Patienten auftraten.....	66
Tabelle 30: LAL-CL02 (ARISE) - Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: LAL-CL02 (ARISE) – Veränderung der LDL-C-Werte sortiert nach Ausmaß der Änderung	53
Abbildung 2: LAL-CL02 (ARISE) - Normalisierung der ALT-Werte sortiert nach Ausmaß der Änderung	55
Abbildung 3: LAL-CL02 (ARISE) - Normalisierung der ALT-Werte (Zeitverlauf).....	55
Abbildung 4: LAL-CL03 und LAL-1-NH01 - Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von der Geburt bis zum Tod	62
Abbildung 5: LAL-CL03 - Individuelle Verlaufskurven der WFA-Perzentile	64

Abkürzungsverzeichnis

ADA	Anti-Wirkstoff-Antikörper (Anti-Drug Antibodies)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATU	Temporary Use Authorisation
BMI	Body-Mass-Index
CESD	Cholesterinester-Speicherkrankheit (Cholesterol Ester Storage Disease)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EET	Enzyersatztherapie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCFA	Altersabhängiger Kopfumfang
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HFA	Altersabhängige Körpergröße (Height-for-age)
HR	Hazard Ratio
IAR	Infusionsassoziierte Reaktion (Infusion-Associated Reactions)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LAL	Lysosomale saure Lipase
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LFA	Altersabhängige Körperlänge (Length-for-age)
LLM	Lipid-senkende Medikamente
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MN	Multiples of Normal

MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MUACFA	Altersabhängiger Armumfang
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PES	Primary Efficacy Set
PPS	Per-Protocol Set
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
rDNA	Rekombinante DNA-Technologie
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
SFA	Altersabhängige Statur (Stature-for-age)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
TG	Triglyceride
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
WFA	Altersabhängiges Gewicht (Weight-for-age)
WFH	Körperhöhen-abhängiges Gewicht (Weight-for-height)
WFL	Körperlängen-abhängiges Gewicht (Weight-for-length)
ZN	Zusatznutzen

Hintergrund

Sebelipase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Sebelipase alfa in seiner Sitzung am 22. Dezember 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. September 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel)

Der LAL-Mangel gehört zu den lysosomalen Speicherkrankheiten. Es handelt sich um eine progressive Erkrankung, die sich meist im jungen Lebensalter manifestiert und zu erheblichen Komplikationen führt [14]. Ursache ist ein Defekt im LIPA-Gen auf dem Chromosom 10 q23.2-q23.3. LAL-Mangel ist eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit. Das LAL-Enzym spielt eine wichtige Rolle bei der Metabolisierung und beim Abbau von Cholesterylester und Triglyceriden (TG). Eine erhebliche Reduktion oder die vollständige Abwesenheit des Enzyms hat eine Akkumulation dieser Lipidsubstrate in den Lysosomen verschiedener Gewebe und Zelltypen im ganzen Körper zur Folge. Dies führt zu Beeinträchtigungen der Leber und Leberfibrose, Organfehlfunktion und –versagen.

Der LAL-Mangel tritt in zwei unterschiedlichen Formen auf. Die schwerste Form wird Wolman-Krankheit (auch Wolman-Syndrom, Morbus Wolman) genannt und tritt im frühesten Säuglingsalter auf. Die Inzidenz liegt bei etwa 1,89 Personen pro eine Million [14]. Es werden in der Regel Gedeihstörungen sowie schwere Lebererkrankungen beobachtet, die sich durch massive Hepatomegalie bemerkbar machen, sowie Erhöhung der Transaminasen, Hyperbilirubinämie, Gerinnungsstörungen und Hypoalbuminämie. Schnell voranschreitende Leberfibrose und Leberzirrhose wurden ebenfalls beschrieben [14]. Ohne erfolgreiche hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) leben betroffene Säuglinge nicht länger als ein Jahr [14,20].

Die häufigste Form des LAL-Mangels wird zusammengefasst Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESD) genannt und tritt bei Kindern und Erwachsenen auf. Im Gegensatz zur Wolman-Krankheit ist bei der CESD noch eine Restaktivität der lysosomalen sauren Lipase vorhanden. Die Inzidenz liegt etwa zwischen 7,7 und 25 pro einer Million [14]. Es wird angenommen, dass Menschen iranisch-jüdischer Abstammung oder mit Herkunft aus dem mittleren Osten eine höhere Mutationsfrequenz aufweisen [14,20]. In der Regel dominieren hepatische Manifestationen das klinische Bild mit erheblicher Hepatomegalie, Erhöhung der Transaminasen mit Hinweis auf chronische Leberschädigung, erhöhte Level von Cholesterylester, Leberfibrose und Leberzirrhose. Auch Dyslipidämie tritt regelmäßig auf, mit einem vergleichbaren Lipidprofil anderer häufiger Hypercholesterinämien wie heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH). Damit gehen erhöhte Werte an Cholesterin, Lipoprotein-Cholesterin mit niedriger Dichte (LDL-C) und Triglyceriden und verringerte Werte von Lipoprotein-Cholesterin hoher Dichte (HDL-C) einher. Diese Lipid-Anomalien in Verbindung mit der Beeinträchtigung des Abbaus von Cholesterylester durch Makrophagen sind dafür bekannt, mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert zu sein, das vor allem in späteren Jahren einen großen Teil der Krankheitslast ausmacht [14,20]. Abhängig von der Schwere der klinischen Manifestation können Patienten mit CESD eine normale Lebenserwartung haben [20].

Zur Prävention primärer Manifestationen des LAL-Mangels kann unter Umständen eine hämatopoetische SZT den metabolischen Defekt korrigieren, wobei für die SZT nur wenig und unklare Evidenz vorliegt und diese daher nicht von der EMA empfohlen wird [14,20,37]. Bei

der Wolman-Krankheit wird empfohlen ein Ernährungsteam zu konsultieren um Mangelernährung zu vermeiden sowie im Falle von Nebennieren-Insuffizienz der Einsatz von Kortikosteroid- und Mineralocorticoid-Ersatz [20]. Für CESD Patienten wird die Senkung des Cholesterinspiegels mittels Statinen empfohlen und eine Ernährung mit wenig Cholesterin und Triglyceriden angeraten. Auch sollten weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren reduziert werden [20]. Bei schweren Leberschädigungen kann eine Lebertransplantation infrage kommen [14].

Momentan gibt es laut europäischer Zulassungsbehörde EMA keine sicheren oder wirksamen Therapien für LAL-Mangel [14].

Sebelipase alfa

Sebelipase alfa ist eine Enzyersatztherapie (EET), die die Ursache des Enzym-Mangels bei Patienten mit LAL-Mangel adressiert [14]. Es soll die lysosomale Lipidakkumulation reduzieren und damit krankheitsbedingte Anomalien wie Dyslipidämie und Leberstörungen verbessern [31].

Sebelipase alfa wird mit rekombinanter DNA-Technologie (rDNA) in Eiklar vom transgenen Gallus (Kammhuhn) hergestellt [2].

Die empfohlene Anfangsdosis bei Säuglingen (< 6 Monate) mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel beträgt 1 mg/kg, verabreicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion [2]. Eine Dosissteigerung auf einmal wöchentlich 3 mg/kg sollte je nach klinischem Ansprechen in Betracht gezogen werden [2].

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Erwachsenen, die vor dem Alter von 6 Monaten keinen rasch fortschreitenden LAL-Mangel haben, beträgt 1 mg/kg, verabreicht einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion [2].

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Sebelipase alfa (Kanuma®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Langfristige Enzyersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien

- 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])*“. Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT) bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.
- 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*“. Es handelt sich um eine nicht randomisierte Interventionsstudie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das Überleben bis zum 12. Lebensmonat bei Patienten im Säuglingsalter mit Wachstumsstörungen aufgrund von LAL-Mangel.

Supportive Studien

- LAL-CL01: „*An Open-label Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SBC-102 in Adult Patients with Liver Dysfunction Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency*“. Offene Dosisfindungsstudie zum Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit von Sebelipase alfa bei Patienten mit Funktionsstörung der Leber aufgrund von LAL-Mangel.
- LAL-CL04: „*An Open Label Multicentre Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Sebelipase Alfa in Adult Subjects with Liver Dysfunction Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received*

Treatment in Study LAL-CL01“. Offene Extensionsstudie mit Patienten, die zuvor in der Studie LAL-CL01 Sebelipase alfa erhalten hatten, zum Nachweis der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Sebelipase alfa bei Patienten mit Funktionsstörung der Leber aufgrund von LAL-Mangel.

- LAL-1-NH01: „*A Retrospective Natural History Study of Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency / Wolman Phenotype*“. Retrospektive Beobachtungsstudie zur Charakterisierung des Überlebens und der wichtigsten Aspekte des klinischen Verlaufs des LAL-Mangels/Wolman Phänotyp. Weiterhin diente die Studie als historische Referenz für Wirksamkeitsstudien der EET bei Patienten mit LAL-Mangel/Wolman Phänotyp.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Sebelipase alfa wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Sebelipase alfa
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [14]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie LAL-CL02 (ARISE)
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie LAL-CL03
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie LAL-1-NH01

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Sebelipase alfa basieren auf den Zulassungsstudien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL03. Die Studien, Baselinecharakteristika und Interventionen werden in den Kapiteln 2.4.1 und 2.4.2 charakterisiert.

2.4.1 LAL-CL02 (ARISE)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Studie der Phase 3 zum Nachweis der Wirksamkeit von Sebelipase alfa basierend auf einer Normalisierung der ALT-Werte bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter sowie Analyse der Sicherheit. Die Studie umfasste einen Screening-Zeitraum von bis zu 6 Wochen, eine 20-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase, eine offene Behandlungsperiode von bis zu 130 Wochen und einen Follow-up-Telefonanruf mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Für Patienten in der Placebo-Gruppe war ein Crossover zur Sebelipase alfa-Gruppe ab dem Eintritt in die offene Behandlungsperiode möglich. Die Randomisierung (Verhältnis 1:1) wurde nach dem Screening-Zeitraum durchgeführt und durch die folgenden Parameter stratifiziert: Alter bei Randomisierung (<12 Jahre, ≥ 12 Jahre), durchschnittlicher ALT-Wert zum Screening ($<3 \times$ Upper Limit of Normal (ULN), $\geq 3 \times$ ULN) und die Einnahme Lipidsenkender Medikamente (LLM) (Ja, Nein). Es wurde eine Behandlungsdauer von mindestens 78 Wochen erwartet. Einschließlich der offenen Behandlungsperiode von 130 Wochen ist eine maximale Behandlungsdauer unter Studienmedikation von 150 Wochen möglich.
Population	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter <u>Einschlusskriterien:</u> • Alter ≥ 4 zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung • Einwilligungserklärung von < 18-jährigen Patienten durch die Erziehungsberechtigten • Mangel an LAL-Aktivität durch Trockenblut-Test nachgewiesen basierend auf den Definitionen eines Mangels des durchführenden Labors • ALT $\geq 1,5 \times$ ULN (bezogen auf die alters- und geschlechtsspezifischen Normbereiche des durchführenden Labors) an 2 aufeinanderfolgenden ALT-Screening Messungen, die mindestens mit 1 Woche Abstand bestimmt wurden • Sofern LLM eingenommen wurde, musste eine stabile Dosis der Medikation für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung vorliegen und der Patient 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 <u>Ausschlusskriterien:</u> • Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) • Andere medizinische Konditionen oder Komorbiditäten, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Therapieadhärenz oder Dateninterpretation beeinträchtigen könnten. Diese beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf: bekannte Gründe

Charakteristikum	Beschreibung				
	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 SZT oder Lebertransplantation - Behandlung mit hoher Dosierung von Corticosteroiden (akut oder chronisch) innerhalb von 26 Wochen vor Randomisierung				
Interventionen und Zahl der Patienten	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Sebelipase alfa</th><th>Placebo</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N=36</td><td>N=30</td></tr> </tbody> </table> Es wurden 92 Patienten für die Studie gescreent. Davon wurden 66 Patienten für die verblindete Behandlungsphase rekrutiert und den Behandlungsgruppen randomisiert zugewiesen. Für die Studie war eine Mindestanzahl von 50 Patienten geplant. Unter der Annahme, dass 71 % der in die Sebelipase alfa-Gruppe randomisierten Patienten und 17 % der in die Placebo-Gruppe 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 $\alpha=0,05$ einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sebelipase alfa und Placebo für den primären Endpunkt (ALT-Normalisierung) zu erreichen.	Sebelipase alfa	Placebo	N=36	N=30
Sebelipase alfa	Placebo				
N=36	N=30				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<u>Studiendauer:</u> Studienbeginn: 22. Januar 2013 Beendigung des Doppelblindzeitraums: 30. Mai 2014 Open-label-Zeitraum: laufend Daten-cut-off für den klinischen Studienbericht: 30. Mai 2014 <u>Ort der Durchführung:</u> Es waren insgesamt 55 Studienzentren beteiligt, 49 davon seit der Rekrutierungsphase und 6 nach der Rekrutierung der Patienten. Die Studie wurde in 17 Ländern durchgeführt: Australien; Europa (Kroatien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Polen, Russland, Spanien, Vereinigtes Königreich); Naher Osten (Türkei); Nordamerika (USA und Kanada); und Südamerika (Argentinien) sowie Japan und Mexiko.				
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Normalisierung der ALT-Werte am Ende der doppelblinden Phase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Reduktion des LDL-C - Reduktion des Nicht-HDL-C - Normalisierung der Aspartat-Aminotransferase (AST) bei Patienten mit anormalen Baseline AST-Werten - Reduktion der Triglyzeride - Anstieg des HDL-C - Reduktion im Leberfettgehalt, gemessen mittels Magnetresonanztomographie				

Charakteris- tikum	Beschreibung
	(MRT) (bei dem 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) • Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und immunogenen Aktivität der Sebelipase alfa-Therapie • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Sebelipase alfa <u>Explorative Endpunkte:</u> • Anteil der Patienten mit anormaler Gamma-Glutamyltransferase (GGT) zu Baseline, die eine Normalisierung erreichten • Absolute Reduktionen von ALT, 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 (WFA) und altersabhängige Statur (SFA) in Personen ≤ 18 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung • Marker für Makrophagenaktivierung, einschließlich absoluter Reduktion in Serum-Ferritin und Serum-Chitotriosidase • Effekt von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (ADA) auf die Wirksamkeit von Sebelipase alfa • Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) • Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) • Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLTM) Generic Core Scales <u>Sicherheit:</u> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UEs), schwerwiegenden UEs (SUEs) und Infusionsassoziierten Reaktionen (IARs) • 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.
Subgruppen- analysen	Subgruppenergebnisse sollten nur berichtet werden, wenn jeder Behandlungsgruppe in der Subgruppenanalyse mindestens 5 Patienten zugeordnet werden können. Als relevante Subgruppen für die supportive Subgruppenanalyse wurden im Protokoll

Charakteristikum	Beschreibung
	• Alter • Geschlecht • Ethnie • Body-Mass-Index (BMI) • Baseline-Indikatoren der Leberfunktion (z.B. Leberfettgehalt) und • Baseline-Serumlipide genannt.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Intervention	Kontrolle
<u>Doppelblinde Studienphase (20 Wochen)</u> Sebelipase alfa Intravenöse Infusion mit einer Dosis von 1 mg/kg verabreicht alle zwei Wochen. Insgesamt waren 11 Infusionen innerhalb der 20 Wochen geplant; Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Die Infusion der Studienmedikation wurde mit einer Infusionsrate von 50 ml/h bis 150 ml/h verabreicht, je nach Gewicht des Patienten, und war in etwa 2 Stunden abgeschlossen. Patienten, bei denen nachweislich trotz Behandlung eine signifikante klinische Krankheitsprogression vorlag, durften die doppelblinde Phase vorzeitig verlassen und in die offene Behandlung mit Sebelipase alfa (1 mg/kg) übergehen. <u>Offene Studienphase</u> Lag in der offenen Behandlungsphase eine nicht zufriedenstellende klinische Antwort auf die Behandlung vor oder waren Hinweise auf klinische Progression gegeben, konnte die Dosis ggf. auf 3 mg/kg erhöht werden. Eine Dosisreduktion auf 0,35 mg/kg konnte bei geringer Toleranz vorgenommen werden. Beginnend mit Studienwoche 24 wurden die Infusionen über ca. 1 Stunde verabreicht. Wurde die Infusion nicht gut vertragen, konnte die Infusionsrate auf die bisher tolerierte Infusionsrate abgesenkt 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. Während der maximal 130 Wochen langen offenen	<u>Doppelblinde Studienphase (20 Wochen)</u> Placebo Intravenöse Infusion, vergleichbar in Aussehen, Menge und Dauer mit Sebelipase alfa. Insgesamt waren 11 Infusionen innerhalb der 20 Wochen geplant; Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Patienten, bei denen nachweislich trotz Behandlung eine signifikante klinische Krankheitsprogression vorlag, durften die doppelblinde Phase vorzeitig verlassen und in die offene Behandlung mit Sebelipase alfa (1 mg/kg) übergehen.

Intervention	Kontrolle
Studienphase konnte ein Patient bis zu 64 Infusionen erhalten. Die Infusionen wurden zunächst grundsätzlich im Studienzentrum vorgenommen. Nach Studienwoche 52 wurden für Patienten auch Infusionen zu Hause erlaubt. Hierfür mussten folgende Bedingungen erfüllt sein: Keine moderat bis schweren Hypersensitivitätsreaktionen, welche eines medizinischen Eingreifens/Handelns bedurften und innerhalb der letzten 26 Wochen keine schwer-wiegenden unerwünschten Ereignisse, die mit der Studienmedikation zusammen hingen.	
<u>Begleitmedikation</u> Erlaubt war die Begleitbehandlung mit lipidsenkender Medikation (Statine, Gallensäurebinder, Fibrate, Statin-Ezetimib-Kombination und weitere). Die Therapie durfte mindestens 6 Wochen vor und während der ersten 32 Wochen der Behandlung in der Studie nicht verändert werden. Auch Medikamente für die Behandlung der nicht-alkoholischen Fettleber waren erlaubt (z.B. Glitazone, hochdosiertes Vitamin E, Metformin, Ursodeoxycholsäure) sowie Corticosteroide. Die Therapie durfte mindestens 16 Wochen vor und während der ersten 32 Wochen der Behandlung in der Studie nicht verändert werden.	

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie LAL-CL02 (ARISE)

LAL-CL02 (ARISE)	Sebelipase alfa N=36	Placebo N=30
<i>Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung</i>		
MW (SD)	16,8 (11,52)	15,2 (10,24)
Median (min;max)	13,5 (4;54)	13,0 (4;58)
<12, n (%)	14 (39)	10 (33)
≥12 bis <18, n (%)	9 (25)	14 (47)
≥ 18, n (%)	13 (36)	6 (20)
<i>Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der ersten Krankheitssymptome</i>		
MW (SD)	7,5 (8,36)	5,4 (5,16)
Median (min;max)	5,0 (0;42)	4,0 (0;20)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	18 (50)	15 (50)
Weiblich	18 (50)	15 (50)
<i>Ethnie, n (%)</i>		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	6 (17)	4 (13)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	30 (83)	26 (87)
Asiatisch	1 (3)	0 (0)
Japanisch	2 (6)	0 (0)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (3)	0 (0)
Weiß	27 (75)	28 (93)
Andere	5 (14)	2 (7)

LAL-CL02 (ARISE)	Sebelipase alfa N=36	Placebo N=30
Gewicht in kg, MW (SD)	49,15 (20,09)	47,37 (19,66)
Größe in cm, MW (SD)	150,90 (20,65)	153,00 (22,10)
ALT in U/L, MW (SD)	105,01 (45,31)	99,0 (42,23)
ALT < 3x ULN, n (%)	26 (72)	22 (73)
ALT > 3x ULN, n (%)	10 (28)	8 (27)
Lebervolumen in MN, n ¹⁾ , MW (SD)	36 1,44 (0,41)	28 1,50 (0,31)
Leberfettanteil in % n ¹⁾ , MW (SD)	35 8,75 (3,95)	26 8,16 (2,80)
Milzvolumen in MN n ¹⁾ , MW (SD)	36 3,37 (2,70)	28 3,26 (1,32)
Milzfettanteil in % n ¹⁾ , MW (SD)	35 1,46 (1,94)	26 1,34 (1,03)
LDL-C in mg/dL, MW (SD)	189,9 (57,16)	229,5 (69,95)
HDL-C in mg/dL, MW (SD)	32,4 (7,09)	33,4 (7,46)
TG in mg/dL, MW (SD)	152,8 (54,43)	174,4 (65,90)
<200, n (%)	30 (83)	22 (73)
≥200 bis <500, n (%)	6 (17)	8 (27)
Einnahme von LLM zum Baseline, n (%)	15 (42)	11 (37)
Medikation zur Behandlung der NAFLD zum Baseline, n (%)	2 (6)	1 (3)

¹⁾ Anzahl der Patienten der FAS, für die auswertbare MRT-Ergebnisse vorlagen

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase, FAS: Full Analysis Set, HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LLM: Lipid-senkende Medikamente, MN: Multiples of normal, MRT: Magnetresonanztomographie, MW: Mittelwert, NAFLD: Nicht-alkoholische Fettleber, SD: Standardabweichung, TG: Triglyceride, ULN: Upper Limit of Normal

Insgesamt unterschieden sich die Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe und des Placebo-Arms zum Baseline nicht wesentlich. Die Studienpopulation war mit einem mittleren Alter von 17 Jahren (Sebelipase alfa) bzw. 15 Jahren (Placebo) relativ jung. Der Anteil der über 18-Jährigen war im Sebelipase alfa-Arm höher (36 % vs. 20 %) und der Anteil der 12 bis 18-Jährigen niedriger als im Placebo-Arm (25 % vs. 47 %). Im Sebelipase alfa-Arm waren weniger weiße Patienten als im Placebo-Arm (75 % vs. 93 %).

Die in der klinischen Vorgeschichte am häufigsten in Erscheinung getretenen hepatischen Auffälligkeiten mit Präsenz zum Baseline waren Hepatomegalie (58 %; 38 von 66), erhöhte Transaminase (38 %; 25 von 66), Hypertransaminasaemie (12 %; 8 von 55), Hepatosteatoe und Hepatosplenomegalie (11 %; 7 von 66) und Hyperbilirubinämie (9 %; 6 von 66). Hepatomegalie und erhöhte Transaminase waren im Sebelipase alfa-Arm seltener zu beobachten als im Placebo-Arm (47 % vs. 70 %; 33 % vs. 43 %). Hepatosteatoe trat im Sebelipase alfa-Arm häufiger auf (14 % vs. 7 %).

Für 32 von 66 Patienten lagen Daten aus Leberbiopsien vor. Bei allen 32 Patienten zeigte sich Fibrose und 10 Patienten hatten mögliche oder definitive Anzeichen von Zirrhose.

Zum Baseline zeigte sich eine deutliche Dyslipidämie, die in der Placebo-Gruppe im Mittel stärker ausgeprägt war als in der Sebelipase alfa-Gruppe (LDL-C 190 mg/dL vs. 230 mg/dL). Mehr als die Hälfte der Patienten (38 von 66 Patienten, 58 %) hatten LDL-C-Werte im sehr hohen Bereich (> 190 mg/dl). Nur 4 (6 %) von 66 Patienten hatten LDL-Werte von weniger als 130 mg/dl zu Beginn der Studie. Der Anteil der Patienten mit LDL-C-Werten > 190 mg/dl zu Beginn der Studie betrug 50 % in der Sebelipase alfa-Gruppe und 67 % in der Placebo-Gruppe. Hypertriglyceridämie, definiert als TG Level ≥ 200 mg/dl, zeigte sich bei 14 Patienten zum Baseline (21 %), mit weniger betroffenen Patienten im Sebelipase alfa-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (17 % vs. 27 %).

Unterschiede zwischen den Gruppen zum Baseline wurden für Cholesterin und Nicht-HDL-C beobachtet, mit höheren Mittelwerten in der Placebo-Gruppe als in der Sebelipase alfa-Gruppe. Der durchschnittliche Ausgangswert des Cholesterins lag bei 252,5 mg/dl (6,53 mmol/l) im Sebelipase alfa-Arm und bei 296,7 mg/dl (7,67 mmol/l) im Placebo-Arm, und der mittlere Ausgangswert des Nicht-HDL-C lag bei 220,5 mg/dL (5,7 mmol/l) im Sebelipase alfa-Arm und bei 263,8 mg/dL (6,8 mmol/l) im Placebo-Arm.

2.4.2 LAL-CL03

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie LAL-CL03

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Nicht randomisierte, offene, einarmige Dosisescalationsstudie der Phase 2/3. Ziel 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. Die Studie bestand aus einem Screening-Zeitraum von bis zu 3 Wochen, einer Behandlungsphase von bis zu 4 Jahren und einem Follow-up-Besuch mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats. Es wurde eine Behandlungsdauer von mindestens 18 Monaten erwartet. Patienten konnten Sebelipase alfa darüber hinaus bis zu 4 Jahren erhalten.
Population	Die Zielpopulation 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. <u>Einschlusskriterien:</u> - Säuglinge beider Geschlechter 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) - Ergebnisse einer molekulargenetischen 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 (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.)

Charakteris- tikum	Beschreibung
	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. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Andere Erkrankungen oder Komorbiditäten, die laut Prüfarzt oder Sponsor mit der Studie interferieren würde, wie z.B.: Herzinsuffizienz, anhaltender Kreislaufkollaps mit 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) • Therapie mit einem anderen Prüfpräparat 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
Interven- tionen und Zahl der Patienten	9 Patienten erhielten Sebelipase alfa. Eine Kontrollgruppe lag nicht vor. 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) herangezogen werden konnten. 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 EET).
Ort und Zeitraum der Durch- führung	<u>Studiendauer:</u> Studienbeginn: 04. Mai 2011 Daten-cut-off für den klinischen Studienbericht: 10. Juni 2014

Charakteristikum	Beschreibung
	<u>Ort der Durchführung:</u> Es waren insgesamt 12 Studienzentren in 9 Ländern beteiligt: Vereinigtes Königreich, USA, Frankreich, Türkei, Saudi-Arabien, Taiwan, Ägypten, Irland und Italien.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Anteil an Patienten, die bis zu ihrem 12. Lebensmonat überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</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 Hämoglobinkonzentration 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-Bilirubin ○ Leber- und Milzvolumen/größe (gemessen mit Ultraschall oder MRT) ○ Hepatomegalie und/ oder Splenomegalie (Bauchumfang, Lebergröße, Milzgröße) bei körperlicher Untersuchung ○ Thrombozytenwerte ○ Serumlipide (Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C) • Veränderung der Ernährung (einschließlich Beendigung einer fettarmen/cholesterolarmen Ernährung und/oder Einführung einer uneingeschränkten altersgerechten Ernährung) • Denver II-Entwicklungstest: Gesamtscore und vier Funktionsbereich-Scores (feinmotorisch-adaptiv, grobmotorisch, persönlich-sozial, Sprachfertigkeiten) • Einfluss von ADA auf die Wirksamkeitsendpunkte <u>Sicherheit:</u> • Inzidenz von UE, SUEs und IAR • Änderung vom Ausgangswert klinischer Laborparameter (Chemie, Hämatologie)

Charakteristikum	Beschreibung
	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
Subgruppenanalysen	Der Einfluss von ADAs auf Sicherheits-, Wirksamkeits-, PK- und PD-Endpunkte wird explorativ beschrieben. Sofern es die Teilnehmerzahlen erlauben, sollen weitere Subgruppenanalysen durchgeführt werden, einschließlich Alter, Geschlecht und Ethnie.

Bei LAL-CL03 handelt es sich um eine einarmige Studie. Die Zielpopulation waren Patienten im Säuglingsalter 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. Ein Patient wurde unter Amendment 8 aufgenommen. Dieser Patient wies keine frühen Gedeihstörungen gemäß Definition der Studie auf, es lag jedoch ein schwerer und rapid-progressiver Krankheitsverlauf vor. Dieser Patient hatte die Sebelipase alfa-Therapie zunächst unter einer Temporary Use Authorisation (ATU) erhalten (Woche 0 bis Woche 39) und wurde anschließend in die Studie LAL-CL05 aufgenommen (Woche 40). 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 Amendment 6 zusammengeschlossen und alle Ergebnisse sind im Studienbericht der LAL-CL03-Studie dargestellt. In Woche 85 wurde der Patient in die Studie LAL-CL03 aufgenommen.

Als Referenz für die Wirksamkeit von Sebelipase alfa bei Patienten im Säuglingsalter wurde für die einarmige Studie LAL-CL03 eine historische Kontrolle herangezogen, die sich aus der vom Sponsor durchgeführten Studie LAL-1-NH01 rekrutierte.

LAL-1-NH01 ist eine retrospektive Studie mit dem Ziel das Krankheitsbild und den Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter zu untersuchen. Eine Intervention wurde nicht durchgeführt. Studiendaten wurden an 18 Zentren in sechs Ländern (USA, Vereinigtes Königreich, Kanada, Ägypten, Frankreich, Italien) erhoben. Die Prüfarzte an den beteiligten Zentren mussten bereits Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter vorweisen können.

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. Die erhobenen Daten (u.a. Geburtsdatum, Geschlecht, Sterbedatum oder Sterbealter, Geburtsgewicht und mindestens

eine weitere Gewichtsmessung die mindestens 4 Wochen später erfolgte, Daten zu Behandlungen) wurden retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben.

36 Patienten wurden in die Studie LAL-1-NH01 eingeschlossen. Ein Patient wurde im Laufe der Datenerhebung ausgeschlossen, da er in die klinische Studie LAL-CL03 überführt wurde, so dass 35 Patienten für die Analyse zur Verfügung standen. Aus dieser Population wurde eine Patientengruppe definiert, die als historische Kontrollgruppe für die LAL-CL03-Studie herangezogen werden konnte. Diese Gruppe setzte sich aus unbehandelten Patienten mit bestätigter Gedeihstörung im Sinne einer zu geringen Gewichtsentwicklung vor dem sechsten Lebensmonat zusammen 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 nicht erfüllte, wurde aus den Daten der LAL-1-NH01 eine weitere ergänzende Patientengruppe gebildet. Die Patienten dieser Gruppe waren unbehandelt und mussten das zusätzliche Kriterium der frühen Gedeihstörungen nicht erfüllen. Die Population bestand aus 25 Patienten, den 21 Patienten aus der Population mit bestätigter Gedeihstörung und 4 weitere Patienten.

Tabelle 5: Populationen aus LAL-1-NH01 für den historischen Vergleich mit LAL-CL03

Popu- lation	Beschreibung	Anzahl der Patienten
1)	Patienten, die unbehandelt ¹⁾ waren und frühe Gedeihstörungen ²⁾ aufwiesen	n=21
2)	Patienten, die unbehandelt ¹⁾ waren, aber das Kriterium der frühen Gedeihstörungen ²⁾ nicht aufweisen mussten (= Population 1 plus unbehandelte ¹⁾ Patienten ohne frühe Gedeihstörungen ²⁾ (Sensitivitätsanalyse)	n=25

¹⁾ Unbehandelt wird definiert als keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation

²⁾ Frühe Gedeihstörungen innerhalb der ersten 6 Lebensmonate waren definiert als: abnehmendes Gewicht über mindestens 2 der 11 Perzentile laut WHO-WFA-Tabelle (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.

Beide Populationen wurden gemäß Studienprotokoll der Studie LAL-CL03 als historische Kontrolle für den primären Endpunkt „Überleben bis zum 12. Lebensmonat“ herangezogen.

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL03

Intervention	Kontrolle
Intervention: Sebelipase alfa. Intravenöse Infusion. Die Patienten erhielten eine Anfangsdosis von 0,35 mg/kg wöchentlich. Die Dosis wurde auf 1 mg/kg wöchentlich eskaliert, sobald eine akzeptable Sicherheit und Verträglichkeit bei mindestens 2 Infusionen mit der Dosierung 0,35 mg/kg nachgewiesen worden war. Patienten, die basierend auf im Protokoll definierten Kriterien nach 4 Infusionen mit 1 mg/kg wöchentlich ein suboptimales Ansprechen aufwiesen¹⁾, kamen für eine weitere Dosis Eskalation auf 3 mg/kg wöchentlich in Frage. Für Patienten, die eine Langzeitbehandlung auf einer stabilen wöchentlichen Dosis erhielten, war ein Wechsel auf ein Dosisregime mit Infusionen in jeder zweiten Woche möglich, bei Beibehaltung der Gesamtdosis. Im Laufe der Durchführung der Studie wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass	entfällt

Intervention	Kontrolle
eine Dosissteigerung bis 5 mg/kg wöchentlich für Patienten möglich war, für die Hinweise auf ein anhaltendes suboptimales Ansprechen oder Verlust der Wirksamkeit in Verbindung mit neutralisierenden Antikörpern vorlagen.	
<u>Begleitmedikation</u> Begleitmedikation beinhaltete verschreibungspflichtige Medikamente, over-the-counter Medikamente, pflanzliche Produkte und Nahrungsergänzungsmittel (z.B. enterale / parenterale Ernährung oder Vitamine). Begleittherapien beinhalteten Diagnose, palliative oder interventionelle Verfahren wie Sauerstoff, Bluttransfusionen, Dialyse, Diäten, Physiotherapie, Chiropraktik, Akupunktur oder Massage. Im Zuge der Studie wurden keine Begleitmedikationen oder Begleittherapien verboten. Prämedikation (z.B. orale Antihistaminika oder Antipyretika) wurden vor den Infusionen nicht routinemäßig verabreicht, wurden jedoch bei Patienten, die während einer früheren Infusion infusionsassoziierte Reaktionen erlebt hatten empfohlen.	

¹⁾ Suboptimales 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 oder WFH SDS > -2 oder 2) WHO LFA oder HFA SDS < -2)
- Albumin < 3,5 g/dL
- ALT > 2x ULN
- Notwendigkeit zur anhaltenden Gabe von Blut- und/oder Thrombozyten-Transfusionen

Abkürzungen: ALT: Alanin Aminotransferase, HFA: Altersabhängige Körpergröße, LFA: Altersabhängige Körperlänge, SDS: Standard Deviation Score, WFL: Körperlängen-abhängiges Gewicht, WFH: Körperhöhen-abhängiges Gewicht

Im Studienprotokoll war eine Anfangsdosis von 0,35 mg/kg vorgesehen. Ein Patient erhielt die Sebelipase alfa-Therapie zunächst unter ATU. Dieser Patient erhielt eine Anfangsdosis unter ATU von 0,2 mg/kg. Die Dosierung wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen schrittweise auf 1 mg/kg wöchentlich erhöht. Auf dieser Dosis wurde der Patient in die Studie LAL-CL03 aufgenommen.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie LAL-CL03 und Referenzpopulationen der Studie LAL-1-NH01

Studie	LAL-CL03 Sebelipase alfa N=9	LAL-1-NH01 Historische Kontrolle 1 ¹⁾ N=21	LAL-1-NH01 Historische Kontrolle 2 ²⁾ N=25
<i>Alter (Monate) zum Zeitpunkt der ersten Dosis</i> Mittelwert (SD) Median (min;max)	3,38 (1,649) 2,99 (1,1;5,8)	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<i>Alter (Monate) bei Diagnose</i> Mittelwert (SD) Median (min;max)	2,9 (1,86) 2,8 (0;5,8)	2,75 (0,96) 2,63 (1,28;4,96)	3,43 (3,23) 2,63 (1,0;17,66)
<i>Alter (Monate) beim Auftreten erster Symptome</i> MW (SD) Median (min;max)	1,54 (1,53) 1,5 (0;5,0)	1,39 (1,07) 1,15 (0;3,00)	1,29 (1,02) 1,15 (0;3,00)
<i>Geschlecht, n (%)</i> Männlich Weiblich	5 (56) 4 (44)	10 (48) 11 (52)	13 (52) 12 (48)

Studie	LAL-CL03 Sebelipase alfa N=9	LAL-1-NH01 Historische Kontrolle 1 ¹⁾ N=21	LAL-1-NH01 Historische Kontrolle 2 ²⁾ N=25
<i>Ethnie, n (%)</i>			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	0 (0)	1 (5)	2 (8)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	6 (67)	16 (76)	18 (72)
Unbekannt	3 (33)	4 (19)	5 (20)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>			
Asiatisch	1 (11)	8 (38)	8 (32)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (11)	k.A.	k.A.
Weiß	4 (44)	6 (29)	9 (36)
Unbekannt	3 (33)	3 (14)	4 (16)
Andere	0 (0)	4 (19)	4 (16)
<i>WFA zur Geburt bzw. erster gemessener Wert (SDS)</i>			
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)
<i>WFA zur Geburt bzw. erster gemessener Wert (WHO-Perzentile)</i>			
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)
<i>ALT zu Baseline (LAL-CL03) bzw. vor der Diagnose (LAL-1-NH01) in U/L</i>			
MW (SD)	130,1 (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)
<i>AST zu Baseline</i>			
MW (SD)	293,8 (256,1)	496,8 (773,74)	447,4 (723,15)
Median (min;max)	125,0 (k.A.)	350,0 (61;2871)	278,5 (61;2871)

¹⁾ Patienten, die unbehandelt waren und frühe Gedeihstörungen aufwiesen

²⁾ Patienten, die unbehandelt waren, aber das Kriterium der frühen Gedeihstörungen nicht aufweisen mussten (= Population 1 plus unbehandelte Patienten ohne frühe Gedeihstörungen)

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SDS: Standard Deviation Score (Z Score), WFA: Altersabhängiges Gewicht

In der LAL-1-NH01 gab es einen höheren Anteil an asiatischen Patienten im Vergleich zur LAL-CL03-Studie. Die Merkmale Alter bei Diagnose und Alter bei Symptomen sowie Geschlecht sind vergleichbar. Die Werte für AST und ALT lagen in der LAL-1-NH01-Studie höher als in der LAL-CL03-Studie, wobei eine Vergleichbarkeit aufgrund möglicher unterschiedlicher Messmethoden und –zeitpunkte nicht gewährleistet ist.

Deutliche Auffälligkeiten der Leberwerte wurden zum Baseline bei allen Patienten der Studie LAL-CL03 beobachtet. AST war bei allen 9 Patienten erhöht und reichte von 71 bis 716 U/L. ALT-Werte erreichten 16 bis 297 U/L und 7 der 9 Patienten wiesen erhöhte Werte auf. Acht Patienten wiesen zum Baseline Hepatomegalie und/oder Splenomegalie bei der körperlichen Untersuchung auf, definiert als eine tastbare Leber oder Milz von 2 cm bzw. 1 cm unter dem Rippenrand.

Alle 9 Patienten wiesen in ihrer Krankheitsgeschichte gastrointestinale Erkrankungen auf (Hepatosplenomegalie, Blähungen, Erbrechen und Diarrhö) und 8 von 9 Patienten hatten zu Baseline vorliegende gastrointestinale Erkrankungen. Andere häufig berichtete Ereignisse der klinischen Vorgeschichte der Patienten waren Kalzifikation und Gedeihstörung (jeweils alle 9 Patienten), Anämie (6 Patienten), Aszites (4 Patienten) und Thrombozytopenie (3 Patienten).

2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie LAL-CL02 (ARISE)

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuften Endpunkte aus der Studie LAL-CL02 (ARISE) berücksichtigt:

Tabelle 8: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte in der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Primärer Endpunkt: Normalisierung der ALT-Werte	Morbidität	●	○
Reduktion der LDL-C-Werte		●	●
Anstieg der HDL-C-Werte		●	
Reduktion des Lebervolumens		●	
Reduktion des Milzvolumens		●	
Reduktion des Leberfettanteils		●	
Reduktion des Milzfettanteils		●	
FACIT-Fatigue ¹⁾		●	●
CLDQ	Lebensqualität	●	●
PedsQL-Fragebogen		●	●
UE	Sicherheit	●	●
SUE		●	●
Therapieabbruch		●	●
Todesfälle		●	●
UE von besonderem Interesse		●	●

● Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt

○ Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt

¹⁾ Wurde im Studienprotokoll als Endpunkt zur Lebensqualität definiert und im Dossier als Morbiditätsendpunkt berücksichtigt

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase, CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, SUE: schwerwiegende UE, UE: unerwünschte Ereignisse

Aus der Studie LAL-CL02 (ARISE) werden die Endpunkte Reduktion der LDL-C Werte, Fatigue gemessen mit dem FACIT-Fatigue Fragebogen, der CLDQ und der PedsQL-Fragebogen sowie Sicherheit zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa herangezogen. Der

primäre Endpunkt Normalisierung der ALT-Werte wird als nicht validierter Surrogatparameter eingestuft und als solcher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Der primäre Endpunkt wird dennoch ergänzend dargestellt.

Die vom pU als patientenrelevant eingestuften Endpunkte Anstieg der HDL-C Werte, Reduktion des Leber- und Milzvolumens und Reduktion des Leber- und Milzfettanteils werden für die Studie LAL-CL02 (ARISE) nicht zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa herangezogen.

Der pU begründet die Darstellung der HDL-C Werte als patientenrelevanten Endpunkt im Dossier damit, dass HDL-C ebenso wie LDL-C als Risikofaktor für Atherosklerose und kardiovaskuläre Ereignisse betrachtet werde. Vergleichbare Studien zur Validierung als Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankungen unter Berücksichtigung von Therapieeffekten liegen jedoch für HDL-C nicht vor [13]. HDL-C wird daher nicht als Surrogatparameter für Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel berücksichtigt.

Hepatomegalie und Splenomegalie sind ebenfalls typische Symptome bei Patienten mit CESD [4,6]. Die Endpunkte Reduktion des Milzvolumens und Reduktion des Lebervolumens wurden mittels abdominaler MRT erhoben. Der Endpunkt Reduktion des Milzvolumens wird als nicht validierter Surrogatendpunkt für die mit einer Milzvergrößerung einhergehenden Symptome (z.B. Oberbauchbeschwerden) eingestuft. Ein eindeutiger Zusammenhang, der sich insbesondere für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eignet, wurde nicht dargelegt. Der pU argumentiert, dass Hepatomegalie und Splenomegalie klinische Symptome wie u.a. Bauchschmerzen, und Diarrhö hervorrufen können. Patientenrelevante Endpunkte, die die mit einer Veränderung des Milz- und Lebervolumens einhergehende Symptomatik abbilden, wurden jedoch nicht zusätzlich erfasst. Damit bleiben Stellenwert und Validität dieser Endpunkte unklar. Das gleiche gilt für die Endpunkte Reduktion des Fettgehalts der Organe Milz und Leber, für die ebenfalls nicht hinreichend belegt ist, dass eine Absenkung ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

2.5.2 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie LAL-CL03 und der Studie LAL-1-NH01

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuften Endpunkte aus der Studie LAL-CL03 und der Studie LAL-1-NH01 berücksichtigt:

Tabelle 9: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte in der Studie LAL-CL03 und LAL-1-NH01

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft		In der Nutzenbewertung berücksichtigt
		LAL-CL03	LAL-1-NH01	
Primärer Endpunkt: Überleben bis zum 12. Lebensmonat	Mortalität	•	•	•
Überleben bis zum 18. und 24. Lebensmonat			1)	•
ALT	Morbidität	•	•	

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Sebelipase alfa

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft		In der Nutzenbewer- tung berück- sichtigt
		LAL-CL03	LAL-1-NH01	
Altersabhängiges Gewicht		•	•	•
Reduktion des Lebertumors		•	•	•
Reduktion des Milztumors		•	•	•
Denver II-Entwicklungstest		•	2)	•
UE	Sicherheit	•	2)	•
SUE		•	2)	•
Therapieabbruch		•	2)	•
UE von besonderem Interesse		•	2)	•

¹⁾ Nur Überleben bis zum 18. Lebensmonat wurde erhoben, nicht bis zum 24. Lebensmonat

²⁾ Wurde nicht erhoben

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase, SUE: schwerwiegende UE, UE: unerwünschte Ereignisse

Aus der Studie LAL-CL03 werden die Endpunkte Überleben bis zum 12., 18., und 24. Lebensmonat für die Endpunktkategorie Mortalität, altersabhängiges Gewicht, Reduktion von Milz- und Lebertumors und Denver II-Entwicklungstest für die Endpunktkategorie Morbidität sowie Sicherheit zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa herangezogen.

Der Endpunkt Normalisierung der ALT-Werte wird als nicht validierter Surrogatparameter eingestuft und als solcher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Anders als in der Studie LAL-CL02 (ARISE), in der der Endpunkt Normalisierung der ALT-Werte der primäre Endpunkt war, wird dieser Endpunkt für die Studie LAL-CL03 nicht dargestellt.

Die Reduktion des Milz- und Lebertumors wurde aufgrund mangelnder Validierung und der fehlenden Erfassung weiterer direkt patientenrelevanter Endpunkte wie Bauchschmerzen oder Diarrhö für die Studie LAL-CL02 (ARISE) nicht für die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa berücksichtigt. Obwohl sich die grundsätzlichen Voraussetzungen hinsichtlich des Stellenwerts und der Validierung der Endpunkte zwischen den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL03 nicht unterscheiden, werden die Endpunkte Reduktion des Milz- und Lebertumors in der Studie LAL-CL03 berücksichtigt. Dies ist damit begründet, dass es sich bei der Patientenpopulation in LAL-CL03 um Kinder im Säuglingsalter handelt. Bei dieser Patientenpopulation kann eine zusätzliche Erfassung patientenrelevanter Symptome, die im Zusammenhang mit einer Vergrößerung der Organe, bzw. der Reduktion der Organgröße stehen (z.B. Schmerzen), nur sehr eingeschränkt umgesetzt werden.

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

2.5.3.1 LAL-CL02 (ARISE)

Bei der Studie LAL-CL02 (ARISE) handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Randomisierung und Verblindung wurden mittels Interactive Web Response System (IWRS) bzw. Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt. Patienten (und ggf. deren Eltern oder Erziehungsberechtigte) und die Prüfarzte sowie das

medizinische Personal waren verblindet. Die Behandlung wurde nicht entblindet solange alle randomisierten Patienten die Untersuchung zu Woche 20 durchgeführt oder die Studie verlassen hatten. Die Randomisierung (Verhältnis 1:1) wurde nach dem Screening-Zeitraum durchgeführt und durch die folgenden Parameter stratifiziert: Alter bei Randomisierung (<12 Jahre, ≥ 12 Jahre), durchschnittlicher ALT-Wert zum Screening ($<3 \times \text{ULN}$, $\geq 3 \times \text{ULN}$) und die Einnahme Lipid-senkender Medikamente (LLM) (Ja, Nein).

Tabelle 10: Verzerrungspotential der Studie LAL-CL02 (ARISE) auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
LAL-CL02	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität					
Reduktion der LDL-C Werte	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
FACIT-Fatigue	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁾	Hoch
Primärer Endpunkt: Normalisierung der ALT-Werte	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Lebensqualität					
CLDQ	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁾	Hoch
PedsQL-Fragebogen	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾	Niedrig ²⁾
Sicherheit					
UE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
SUE	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Therapieabbruch	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf er- gebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspoten- tial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potential
Todesfälle	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
UE von besonderem Interesse	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Der Fragebogen wurde nur von Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies traf auf 13/36 und 7/30 Patienten im Sebelipase alfa-Arm und im Placebo-Arm zu. Diese Altersgrenze war kein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Eine Ungleichverteilung der Risiken in beiden Gruppen kann nicht ausgeschlossen werden, zumal in der Sebelipase alfa-Gruppe deutlich mehr Patienten mindestens 17 Jahre alt waren als in der Placebo-Gruppe.

²⁾ Der Fragebogen wurde nur von Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und einschließlich 17 Jahre alt waren. Dies traf auf 23/36 und 23/30 Patienten im Sebelipase alfa-Arm und im Placebo-Arm zu. Diese Altersgrenze war kein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Eine Ungleichverteilung der Risiken in beiden Gruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Da die Patientenzahlen insgesamt jedoch deutlich größer waren als in den Endpunkten Fatigue und Lebensqualität gemessen mit dem CLDQ, wird im Endpunkt Lebensqualität gemessen mit PedsQL-Fragebogen anders als bei den Fatigue und CLDQ von einem geringeren Einfluss auf das gesamte Verzerrungspotential des Endpunkts ausgegangen.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase, CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire, FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, ITT: Intention to Treat, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis

2.5.3.2 LAL-CL03

Da es sich bei der Studie LAL-CL03 um eine nicht randomisierte, einarmige Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

2.5.4 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz in der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die Studienunterlagen der Studie LAL-CL02 (ARISE) und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt.

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität in LAL-CL02 (ARISE)

Morbidität	
Endpunkt	Reduktion der LDL-C Werte
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> 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

Morbidität	
	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. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU führt aus, dass in Folge einer progressiven Speicherung von Cholesterinestern und zum Teil Triglyzeriden in verschiedenen Organsystemen, beim LAL-Mangel Störungen des Lipidmetabolismus und starke Dyslipidämie auftreten, die sich durch Anreicherung der Fette in den Organen und in der Zirkulation zeigt. Hierbei würden erhöhte Konzentrationen von VLDL und LDL-C beobachtet und gleichzeitig geringere Mengen an HDL-C [4,8,29]. Der pU argumentiert, dass schwere Dyslipidämien im Zusammenhang mit dem frühen Auftreten von Atherosklerose und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse stünden. Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie mit sehr stark erhöhten LDL-C-Werten, zeigten u.a. eine schwere Atherosklerose der Aorta und/oder Koronararterien, die teilweise schon im Kindesalter aufträte sowie frühes Auftreten vaskulärer Ereignisse bzw. koronarer Herzkrankheit [5,27,28,33]. Die frühen Symptome des LAL-Mangels bei Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter seien vergleichbar mit denen einer familiären Hypercholesterinämie heterozygoter Ausprägung [16]. Eine Metaanalyse von Studien zur LDL-C-Senkung durch Statine zeige eine direkte Korrelation zwischen einer Reduktion auftretender kardiovaskulärer Ereignisse und der Reduktion des LDL-C-Werts. Eine LDL-C-Senkung um 1 mmol/L (38,67 mg/dL) könne demnach eine Verringerung der Anzahl auftretender kardiovaskulärer Ereignisse um 23 % bewirken [3]. Die starke Dyslipidämie sei 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 stelle die Dyslipidämie durch die sehr geringe Lebenserwartung von wenigen Monaten eine untergeordnete Rolle dar.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der Endpunkt ist nachvollziehbar operationalisiert. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> In der Literatur werden erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen für Patienten mit CESD beschrieben [4]. Auch die Studienpopulation der Studie LAL-CL02 (ARISE) wies deutlich erhöhte LDL-C Werte auf. Eine Meta-Analyse mit 14 randomisierten sekundären und/oder primären Präventionsstudien untersuchte den Erfolg cholesterinsenkender Statin-Therapien bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit (KHK), Diabetes oder Bluthochdruck in der Patientengeschichte mit unterschiedlichen Lipid-Profilen zum Baseline [3]. In dieser Meta-Analyse wurde gezeigt, dass die Statin-Therapie das Risiko für vaskuläre Ereignisse (definiert als kombinierter Endpunkt aus nicht-fatalem Myokardinfarkt, Herztod, Schlaganfall oder koronarer Revaskularisierung) um 21 % für jedes mmol/L Senkung des LDL-C senkt (RR 0,79; 95 % KI: 0,77 bis 0,81; p<0,0001) [3].

Morbidität	
	Für andere Substanzklassen wie z.B. Fibrate, gibt es hingegen keine ausreichenden Belege eines langfristigen klinischen Nutzens der LDL-C-Senkung für die primäre oder sekundäre Prävention von kardiovaskulären Ereignissen [12]. Für eine ausreichende Validierung des Surrogats LDL-C für koronare Ereignisse muss daher die Substanzklasse berücksichtigt werden [10]. Für Sebelipase alfa liegt eine solche Validierung nicht vor. Unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und der typischerweise deutlich erhöhten LDL-C-Werte bei Patienten mit LAL-Mangel wird in der vorliegenden Nutzenbewertung LDL-C als Surrogat unklarer Validität für koronare Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität berücksichtigt.
Endpunkt	Fatigue gemessen mit dem FACIT-Fatigue Fragebogen
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> In der Studie ARISE wurde der FACIT-Fatigue-Fragebogen (Version 4) von allen Patienten, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren, selbst ausgefüllt. Die Skala reicht von 0 bis 4 (0 = nie; 4 = sehr viel) und wird bei 13 Items 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. Die Fragebögen wurden grundsätzlich vor jeglicher anderen Studienmessung oder -untersuchung an dem gleichen Tag ausgegeben und ausgefüllt. Der Gesamtscore wurde nur berechnet, wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden (d.h. ein Minimum von 7 Items). <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung des LAL-Mangels liegen laut pU keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente für die Bestimmung der Symptomatik der chronischen Lebererkrankung, wie typischerweise Fatigue, bei Patienten mit LAL-Mangel vor. Aus diesem Grunde wurde der generische FACIT-Fatigue-Fragebogen in der Zulassungsstudie ARISE verwendet.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> FACIT-Fatigue ist ein Fatigue-spezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System (FACIT-) Fragebogens. Die Skala umfasst 13 Items, in welchen der individuelle Level von Fatigue während der üblichen Tagesaktivitäten in der vergangenen Woche gemessen wird. 1) I feel fatigued 2) I feel weak all over 3) I feel listless ("washed out") 4) I feel tired 5) I have trouble starting things because I am tired 6) I have trouble finishing things because I am tired 7) I have energy 8) I am able to do my usual activities 9) I need to sleep during the day 10) I am too tired to eat 11) I need help doing my usual activities 12) I am frustrated by being too tired to do the things I want to do 13) I have to limit my social activity because I am tired

Morbidität	
	Die Fragen werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = sehr müde bis 4 = überhaupt nicht müde) gemessen. Der schlechtmögliche Wert des Fragebogens liegt bei 65 und der bestmögliche bei 0 Punkten. Die FACIT-Fatigue-Skala ist eine von vielen verschiedenen FACIT-Skalen. Der generische Kern des FACIT-Fragebogens besteht aus den Domänen physisches Wohlbefinden (PWB), soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB). In der Studie LAL-CL02 wurde nur der Fatigue-spezifische Teil des Fragebogens, nicht aber der generische Teil verwendet. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der Endpunkt wird in der Endpunktkategorie Morbidität abgebildet. Fatigue kann grundsätzlich als ein patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden. Für die Population der Patienten mit LAL-Mangel wurde die Relevanz des Symptoms Fatigue jedoch vom pU nicht erläutert, so dass die Relevanz des Endpunkts für die vorliegende Patientenpopulation unklar ist. Für den FACIT-Fatigue liegen verschiedene Validierungsstudien für andere Krankheitsbilder vor, z.B. für Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, rheumatoider Arthritis und entzündlichen Darmerkrankungen [7,32,36]. Eine Validierung für Patienten mit LAL-Mangel oder einer vergleichbaren Erkrankung liegt nicht vor. Eine Responderanalyse mit einem Kriterium für die klinische Relevanz der Veränderung wurde vom pU nicht durchgeführt.
Endpunkt	Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Der pU ordnete diesen Endpunkt der Kategorie Morbidität zu. Die Blutproben zur Messung der 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. Fand die finale Untersuchung weniger als 10 Wochen (70 Tage) nach der ersten Dosis statt, wurde der Patient als Non-Responder in die Analyse einbezogen. Neben der Definition der Normalisierung des ALT Wertes als ALT-Wert $\leq$ ULN, wurde im Laufe der Erstellung des Studienberichts eine zusätzliche Analyse durchgeführt, in der eine Normalisierung zusätzlich als ein ALT-Wert $\leq$ 40 U/L oder eine Reduktion um mindestens 50 % definiert war. Diese zusätzlichen Kriterien wurden mit Veröffentlichungen von Lavine et al., 2011 und Dohil et al., 2011 [9,24] begründet.

Morbidity	
	Von Studienwoche 0 bis Studienwoche 32 enthielten die Berichte des zentralen Labors keine 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 > 5 x 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. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU argumentiert, dass erhöhte Werte für Transaminasen einheitlich in der Literatur für den LAL-Mangel in allen Altersgruppen beschrieben würden [4,35]. Serum-ALT sei ein allgemein anerkannter Biomarker für eine vorliegende Leberschädigung, der zur Charakterisierung und teilweise Diagnose von diversen chronischen Lebererkrankungen (u.a. virale Hepatitis B) herangezogen werde [11,26]. Die Menge an Serum-ALT korreliere jedoch nicht mit dem Ausmaß der Leberschädigung. Eine Erhöhung von $\geq 3 \times$ des Normalwerts (ULN) sei in gesunden Personen aber äußerst ungewöhnlich und daher ein allgemein akzeptiertes Anzeichen für eine Leberschädigung [15]. Bei NAFLD Patienten, die häufig eine ähnliche Symptomatik wie Patienten mit LAL-Mangel aufwiesen, sei ALT als ein Prognosefaktor für bereits vorhandene Fibrose beschrieben worden [21,39]. In einer Meta-Analyse sei eine Assoziation von einer ALT-Erhöhung mit Mortalität auf Grund einer Lebererkrankung in Patienten < 70 Jahren aufgezeigt worden [25]. Laut pU stelle eine Leberfunktionsstörung eines der vorrangigen klinischen Symptome dar, welches entscheidend zur Krankheitsprogression und frühen Mortalität beitrage, so dass eine klinisch relevante Normalisierung von ALT ein patientenrelevantes Behandlungsziel bei Patienten mit LAL-Mangel sei. Die Normalisierung der ALT-Werte sei deshalb als primärer Endpunkt der Studie ARISE gewählt worden, da dieser auf eine Reduktion der Leberschädigung und somit Linderung des Krankheitsbildes hindeute, was letztlich auch das Risiko schwerwiegender Komplikationen, wie beispielsweise Zirrhose, portale Hypertension und letztlich Leberversagen und womöglich Tod, reduziere [4,22,29].
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der Endpunkt ist nachvollziehbar operationalisiert. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU berichtet Serum-ALT-Werte als Surrogat-Endpunkt für Leberschädigungen. Ein Review von 135 Patienten mit CESD zeigte für alle Patienten, für die diese Werte vorlagen, erhöhte Transaminasen (ALT und AST). ALT und AST werden enzymdiagnostisch als Indikatoren einer Leberzellschädigung erhoben. In einem Review konnte ein Zusammenhang zwischen ALT Erhöhung und Mortalität gezeigt werden (ca. 24 % Anstieg in Mortalität aufgrund von Lebererkrankungen mit 5 U/L ALT Steigerung: HR 1,24, 95 % KI 1,23-1,25; basierend auf 3 Studien, $I^2=84\%$) [25]. Allerdings dient diese Meta-Analyse aufgrund methodischer Einschränkungen, etwa der fehlenden Berücksichtigung des Einflusses medikamentöser Interventionen, nicht als ausreichende Validierung für ALT als Surrogat für Mortalität. Auch die vom pU vorgelegten Studien zum Zusammenhang zwischen erhöhten ALT-Werten und Fibrose können ALT nicht als validen Surrogatendpunkt für Leberschädigungen bestätigen. Eine ausreichende Validierung der ALT-Normalisierung für Morbidity oder Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel liegt nicht vor. Der Endpunkt wird ergänzend in der Nutzenbewertung beschrieben.

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität in LAL-CL02 (ARISE)

Lebensqualität	
Endpunkt	Lebensqualität gemessen mit PedsQL-Fragebogen
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> In der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurde der PedsQL bis Studienwoche 20 erhoben. Dieser enthält vier multidimensionale Skalen mit insgesamt 23 Items: • körperliche Funktionsfähigkeit (8 Items) • emotionale Funktionsfähigkeit (5 Items) • soziale Funktionsfähigkeit (5 Items) • schulische Funktionsfähigkeit (5 Items) Es wurden der Gesamtscore (alle 23 Items) und zwei Summenskalen-Scores, eine Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) und eine Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Items) berichtet. 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 eines von drei Formblättern 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. Die Skalenscores sollten nur berechnet werden, wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden. Fehlten weniger als 50 % der Items, wurden die fehlenden Werte mittels Mittelwert der vorhandenen Items in der Skala imputiert. Der Gesamtscore berechnete sich aus der Summe aller nicht-fehlenden Itemantworten geteilt durch die Anzahl der Antwort über alle Skalen. Der Gesamtscore wurde nur berechnet wenn mindestens 3 Skalenscores vorlagen. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung des LAL-Mangels liegen laut pU keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente für die Bestimmung der Lebensqualität der chronischen Lebererkrankung vor. Aus diesem Grunde wurde der PedsQL in der Zulassungsstudie ARISE verwendet.
Einschätzung zur Qualität u. Patienten-relevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Das Inventory wurde in den 1990er Jahren als generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen entwickelt. Seither wurden für zahlreiche Erkrankungen spezifische Module entwickelt. Für LAL-Mangel liegt kein spezifisches Modul vor. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an. Die interne Konsistenz wurde an einer umfangreichen Stichprobe mit ca. 8.800 gesunden und ca. 850 chronisch kranken Kindern untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität bei Kindern (7-12 Jahre) wird mit 0,86 angegeben. Die interne Validität wurde an einer Stichprobe mit ca. 5.500 Kindern (ca. 570 davon chronisch krank) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit chronischen Erkrankungen konsistent eine niedrigere Lebensqualität berichten als gesunde Kinder. Zur

Lebensqualität	
	Änderungssensitivität liegen weitere Untersuchungen vor. Die MID wird mit 4,4 (Änderung im Gesamtscore für selbstberichtete Ergebnisse) bzw. mit 4,5 (Eltern-Fragebogen) angegeben [1]. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Die Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Beim PedsQL-Fragebogen handelt es sich um ein gut untersuchtes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen mit ausreichender Testgüte. Es liegen keine Daten zur Eignung des Instruments bei Patienten mit LAL-Mangel vor.
Endpunkt	Lebensqualität gemessen mit CLDQ
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Der CLDQ wurde von allen Patienten, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren, während des Screenings sowie an Studienwoche 10 und 20 während der doppelblinden Studienphase selbst ausgefüllt. Die Fragebögen wurden grundsätzlich vor jeder anderen Studienmessung oder -untersuchung an dem gleichen Tag ausgegeben und ausgefüllt. Es wurden die einzelnen Domänen (siehe Definition und Erhebung des Endpunkts) und der Gesamtscore dargestellt. Domänenscores wurden nur berechnet, wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden (d.h. mind. 2 von 3 Items, 3 von 5 Items, 4 von 8 Items). Der Gesamtscore wurde nur berechnet, wenn jeder einzelne Domänenscore vorlag. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung des LAL-Mangels liegen laut pU keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente für die Bestimmung der Lebensqualität der chronischen Lebererkrankung vor. Aus diesem Grunde wurde der CLDQ in der Zulassungsstudie ARISE verwendet.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der CLDQ ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung [41]. Der Fragebogen setzt sich aus 29 Items zusammen und umfasst folgende Domänen: abdominale Symptome (3 Items), Fatigue (5 Items), systemische Symptome (5 Items), Aktivität (3 Items), emotionale Funktion (8 Items), Beunruhigung/Sorgen (5 Items). Die Fragen werden auf einer Likert Skala von 1 = immer vorhanden bis 7 = nie vorhanden erfasst und nicht gewichtet. Ein höherer Score entspricht also einer besseren Lebensqualität. Als abdominale Symptome werden Blähungen, Bauchschmerzen und allgemeine abdominale Beschwerden erfasst. Als weitere systemische Symptome werden körperliche Schmerzen, Kurzatmigkeit, Muskelkrämpfe, trockener Mund und Juckreiz erfasst. Die Items des Fragebogens wurden zunächst von 60 Patienten und 20 Leberexperten entwickelt. Durch weitere 75 Patienten erfolgte eine erneute Konkretisierung und Reduktion der Items. Der endgültige Fragebogen mit 29 Items zeigte bei einer Messwiederholung nach 6 Monaten Intra-Klassen-Koeffizienten (ICC) von 0,63 für die Domäne abdominale Symptome, 0,72 für Fatigue, 0,23 für systemische Symptome, 0,43 für Aktivität, 0,68 für emotionale Funktion und 0,58 für Beunruhigung/Sorgen. Insgesamt wurde ein ICC von 0,59 erreicht. Die Änderungssensitivität wurde mittels global rating of change bestimmt und lag für die Domänen abdominale Symptome und Fatigue bei $r=0,90$ und $r=0,83$ und insgesamt

Lebensqualität	
	bei $r=0,84$. In den anderen Domänen wurde keine ausreichende Änderung erzielt, um statistische Signifikanz zu erreichen. Eine klinische Relevanzschwelle (MID) liegt für den CLDQ nicht vor. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Die Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV. Beim CLDQ handelt es sich um ein gut untersuchtes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung mit ausreichender Testgüte. Es liegen keine Daten zur Eignung des Instruments bei Patienten mit LAL-Mangel vor. Zwar ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass bei Patienten mit LAL-Mangel auch Lebererkrankungen auftreten, es wurde jedoch vom pU nicht gezeigt, dass alle Patienten der Studie LAL-CL02 (ARISE) eine chronische Lebererkrankung aufwiesen und Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion (Child-Pugh Klasse C) und Patienten mit vorhergegangener Stammzell- oder Lebertransplantation wurden aus der Studie ausgeschlossen. Der Fragebogen kann nur für die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen als validiert angesehen werden.

Tabelle 14: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit in LAL-CL02 (ARISE)

Sicherheit	
Endpunkt	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> UEs wurden definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht oder nicht. Bereits vorliegende Zustände, die sich während der Studie im Schweregrad verschlechtern, wurden ebenfalls als UEs berichtet. Die UEs wurden für den verblindeten Zeitraum berichtet vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Follow-up-Telefonat nach etwa 4 Wochen +/- 7 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation. Schwere, Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) und Bedeutung jedes UEs und SUEs wurden durch den Prüfarzt als mild, moderat oder schwer eingeschätzt. 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, 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. Zudem wurden die UEs hinsichtlich ihre Assoziation mit der Studienmedikation folgendermaßen eingeschätzt: nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht

Sicherheit	
	zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder zusammenhängend mit der Medikation. UEs, die als nicht oder wahrscheinlich nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurden, wurden 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). <i>SUEs umfassten folgende Ereignisse und Zustände</i> • Tod • unmittelbar lebensbedrohend • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen 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. <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i> Als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse wurden im Studienprotokoll IARs definiert. IARs waren definiert als Hypersensitivitätsreaktion und/oder UE innerhalb von 4 Stunden nach Beenden der Infusion, die vom Prüfarzt als mit der Verabreichung der Studienmedikation zusammenhängend oder wahrscheinlich zusammenhängend eingestuft wurden.

Sicherheit	
	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. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerO 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.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der Endpunkt ist nachvollziehbar operationalisiert. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Es handelt sich um einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV.

2.5.5 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz in der Studie LAL-CL03 und LAL-1-NH01

Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die Studienunterlagen der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt.

Tabelle 15: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität in LAL-CL03 und LAL-1-NH01

Mortalität	
Endpunkt	Überleben bis zum 12. Lebensmonat
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> <i>LAL-CL03</i> Anteil der Patienten, die bis zum 12. Lebensmonat leben. Ergänzend wurde eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt. <i>LAL-1-NH01</i> Anteil der Patienten, die bis zum 12. Lebensmonat leben. Der Zeitpunkt des Todes wurde aus den medizinischen Unterlagen der Patienten anhand des Sterbedatums oder des Alters zum Zeitpunkt des Todes ermittelt. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Säuglinge, die ohne das LAL-Enzym geboren werden, gedeihen nicht und versterben in den ersten 3 bis 12 Lebensmonaten. Die extreme Einlagerung von Fetten in verschiedenen Organsystemen, insbesondere in den Zellen der Leber und

Mortalität	
	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 6 Monaten einstellen, gelten als Indikator für einen rapid-progressiven Krankheitsverlauf des LAL-Mangels [19,34]. Aus diesem Grund wurde eine frühe Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten als Einschlusskriterium für die LAL-CL03-Studie eingeführt. 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 [34]. 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.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der Endpunkt ist nachvollziehbar operationalisiert. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Es handelt sich um einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV.
Endpunkt	Überleben bis zum 18. und 24. Lebensmonat
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> <i>LAL-CL03</i> Anteil der Patienten, die bis zum 18. und 24. Lebensmonat leben. Ergänzend wurde eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt. <i>LAL-1-NH01</i> Anteil der Patienten, die bis zum 18. Lebensmonat leben. Der Zeitpunkt des Todes wurde aus den medizinischen Unterlagen der Patienten anhand des Sterbedatums oder des Alters zum Zeitpunkt des Todes ermittelt. Überleben bis zum 24. Lebensmonat wurden in LAL-1-NH01 nicht erhoben. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Siehe Überleben bis zum 12. Lebensmonat.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der Endpunkt ist nachvollziehbar operationalisiert. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Es handelt sich um einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV.

Tabelle 16: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität in LAL-CL03 und LAL-1-NH01

Morbidität	
Endpunkt	Altersabhängiges Gewicht (WFA)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> LAL-CL03 Die Gewichtsmessung zur Bestimmung des WFA wurde mittels 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 übereinstimmen, wurde notiert. Zur Vergleichbarkeit der Werte wurde eine Z-Transformation der Messwerte durchgeführt und die entsprechenden Perzentile gemäß normativer Daten der WHO bestimmt [40]. Das Gewicht wurde während der Screening-Phase und wöchentlich bis Woche 16 gemessen. Nach Woche 16 wurden alle 4 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. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU begründet die Patientenrelevanz des Endpunkts damit, dass Säuglinge mit LAL-Mangel häufig Malabsorption, Erbrechen und Diarrhöe aufweisen, die mit ausgeprägten frühen Gedeihstörungen mit einer verzögerten Gewichtsentwicklung in Zusammenhang stehen [19]. Gedeihstörungen, die sich bei den Säuglingen in den ersten sechs Monaten einstellen, seien ein Indikator für einen rapid-progressiven Krankheitsverlauf [19,34]. Eine normale Gewichtsentwicklung und Absorption von Nährstoffen in Säuglingen sei von entscheidender Bedeutung für die gesamtkörperliche Entwicklung.
	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der Endpunkt ist nachvollziehbar operationalisiert. Bei der Studie LAL-1-NH01 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, die an unterschiedlichen Zentren durchgeführt wurde. Die Methodik der Messung kann daher nicht als standardisiert angenommen werden. Es werden im Studienbericht keine Angaben zu der Durchführung der Gewichtsmessungen gemacht. WFA wurde im Zuge der Studie LAL-CL03 als ein Maß für das Gedeihen, bzw. für Gedeihstörungen der Patienten erfasst. Gedeihstörungen sind Verzögerungen der somatischen Entwicklung und ein typisches Symptom bei Patienten mit Wolman-Krankheit [19]. Gedeihstörungen sind kein eigenes Krankheitsbild sondern ein Symptom, dem unterschiedliche Krankheitsbilder zugrunde liegen können. Zu den pathogenetischen Faktoren dieser Krankheitsbilder können z.B. unzureichende Nahrungsaufnahme, mangelnde Digestion und Resorption von Nährstoffen (Malabsorption) und gesteigerter Energieumsatz zählen [18]. Die anthropometrischen Daten wurden in Perzentile eingeteilt, die von der WHO entwickelt wurden. Bei der referenzierten WHO Studie handelt es sich um eine Studie zu Wachstumsstandards von Kindern zwischen 0 bis 71 Monaten. Die Daten

Morbidität	
	wurden anhand von 8440 gesunden, gestillten Säuglingen und Kleinkindern aus unterschiedlichen ethnischen und kulturellen Hintergründen (Brasilien, Ghana, Indien, Norwegen, Oman und USA) erhoben. Ein fester cut-off, ab welchem eine Entwicklung als abnormal gilt, wurde nicht angegeben. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Kinder mit Gedeihstörungen haben ein erhöhtes Risiko u.a. für Minderwuchs, Verhaltensprobleme und Entwicklungsverzögerungen [23]. Gedeihstörungen sind vermutlich zusätzlich zu den Grunderkrankungen, die den Gedeihstörungen zugrunde liegen, ein beitragender Faktor für Folgesymptomaten und -erkrankungen und nicht maßgebliche Ursache. Das altersabhängige Gewicht der Patienten der Studie LAL-CL03 zu unterschiedlichen Zeitpunkten wird als Indikator für Gedeihstörungen berücksichtigt. Ein Vergleich von behandelten Patienten aus der Studie LAL-CL03 und unbehandelten Patienten aus der Studie LAL-1-NH01 wurde im Dossier post-hoc durchgeführt. Dieser Vergleich wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Zeitpunkte, zu denen die Messungen durchgeführt wurden, für die LAL-1-NH01-Studie nicht transparent sind und möglicherweise erheblich von den Zeitpunkten in der Studie LAL-CL03 abweichen. Das altersabhängige Gewicht wurde zu 3 Zeitpunkten zwischen den Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 verglichen. Der erste Zeitpunkt war für die Studie LAL-CL03 das Geburtsgewicht und für die Studie LAL-1-NH01 das WFA zur ersten dokumentierten Messung. Es kann davon ausgegangen werden, dass für die meisten Patienten die erste dokumentierte Messung dem Geburtsgewicht entspricht. Für die darauffolgenden Zeitpunkte ist die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung höher einzuschätzen. Zum zweiten Zeitpunkt wurde für die Studie LAL-CL03 das WFA zum Baseline verglichen mit dem WFA vor der Diagnose für die Patienten in LAL-1-NH01. Da bei den Patienten in der LAL-CL03-Studie die Diagnose LAL-Mangel bereits vorlag, wurden diese Kinder möglicherweise bereits z.B. mit Ernährungsumstellung vorthierapiert, während dies für die Kinder in der LAL-1-NH01-Studie möglicherweise nicht der Fall war. Der dritte Zeitpunkt, zu dem WFA verglichen wurde, war die Studienwoche 60 in LAL-CL03 und der letzte Zeitpunkt vor dem Tod für die Studie LAL-1-NH01. Auch der Vergleich dieser Zeitpunkte ist verzerrt, da davon ausgegangen werden kann, dass die Kinder zur letzten Messung vor dem Tod bereits ein erheblich reduziertes WFA aufwiesen. In die Berechnung des Mittelwerts des WFA vor Tod gehen, sofern die Daten vorliegen, alle Patienten ein, wohingegen zu Studienwoche 60 nur die Patienten betrachtet werden können, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren. Aufgrund dieser Verzerrungen wird auf einen Vergleich aus den Daten von LAL-CL03 und LAL-1-NH01 verzichtet.
Endpunkt	Lebervolumen und Milzvolumen
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> <i>LAL-CL03</i> In der LAL-CL03-Studie wurde die Messung des Lebervolumens sowie 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

Morbidität	
	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 importiert. Nach der Durchführung einer Qualitätssicherung stellte Biomedical Systems die maskierten Daten zur Überprüfung durch unabhängige Dritte 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 Körpergewichts als normal definiert. Milzvolumen wird in Vielfachen des Normalwertes (MN = multiples of normal) angegeben. Für das Milzvolumen wird 0,2 % des Körpergewichts als normal definiert. <i>LAL-1-NH01</i> In der LAL-1-NH01-Studie wurden Angaben zum Lebervolumen und 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 liegen nicht vor. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU argumentiert, dass in Folge von Einlagerung von Fetten in den Organen eine krankhafte Vergrößerung von insbesondere Leber und Milz und anschließender Fibrose der Gewebe beobachtet werden könne. Dies führe letztlich zu weitreichendem Zell-, Gewebe- und Organversagen [29]. Die massive Leber- und Milzvergrößerung und in Folge dessen ein Funktionsverlust der Organe seien eines der vorrangigen Symptome des LAL-Mangels jeden Alters und trügen wesentlich zu der frühen Mortalität der Säuglinge bei. Da Säuglinge mit LAL-Mangel eine massive Vergrößerung der Leber und Milz aufweisen würden [19,30,38], sei davon auszugehen, dass eine Reduktion des Leber- und Milzvolumens eine spürbare Abnahme der Beeinträchtigung für die Säuglinge bedeute.
Einschätzung zur Qualität u. Patienten- relevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Erhebliche Hepatosplenomegalie ist ein typisches Symptom bei Patienten mit Wolman Krankheit [19]. Eine Rationale für die Festlegung der Normalwerte der Leber- und Milzgröße auf 2,5 % bzw. auf 0,2 % des Körpergewichts wurde nicht angegeben. Diese Normwerte werden zum Teil auch in anderen Studien angewendet [42], eine Validierung des Wertes wurde jedoch nicht gezeigt. Im Studienbericht wie auch im Dossier werden zudem Angaben über die klinische Relevanz der Leber- und Milzvergrößerungen gemacht, wobei unklar ist, wie die klinische Relevanz beurteilt wurde. Diese Angaben werden daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Darüber hinaus wurde das Leber- und Milzvolumen auch bei Patienten als normal bzw. abnormal eingestuft, bei denen keine MN Werte vorlagen. Es ist unklar, welche Parameter dieser Einstufung zugrunde lagen, so dass auch diese Informationen nicht zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa in der Studie LAL-CL03 herangezogen werden. Bei der Studie LAL-1-NH01 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, die an unterschiedlichen Zentren durchgeführt wurde. Die Methodik der Messung des Leber- und Milzvolumens kann daher nicht als standardisiert angenommen werden.

Morbidität	
	<u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Es liegen nur sehr wenige Daten zum Leber- und Milzvolumen der Patienten der LAL-1-NH01-Studie vor. Diese Daten wurden mit unterschiedlichen Methoden (Röntgen, MRT, CT und/oder Ultraschall) erhoben. Darüber hinaus weichen die Zeitpunkte der Messungen zwischen den Studien voneinander ab. Ein Vergleich von behandelten Patienten aus der Studie LAL-CL03 und unbehandelten Patienten aus der Studie LAL-1-NH01 kann aufgrund der geringen Datenlage und der fehlenden Standardisierung des Messverfahrens in LAL-1-NH01 nicht als valide gelten und wurde in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Da es sich bei der Patientenpopulation in LAL-CL03 um Kinder im Säuglingsalter handelt, kann eine zusätzliche Erfassung patientenrelevanter Symptome, die im Zusammenhang mit einer Vergrößerung der Organe, bzw. der Reduktion der Organgröße stehen (z.B. Schmerzen), nur sehr eingeschränkt umgesetzt werden. Die Reduktion des Lebervolumens sowie die Reduktion des Milzvolumens werden daher als Indikatoren für eine Verbesserung der Symptomatik herangezogen.
Endpunkt	Denver II-Entwicklungstest
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Die Durchführung des Tests wurde im Laufe der Studie LAL-CL03 in Amendement 6 beschlossen. In der Studie LAL-1-NH01 wurde der Denver II-Entwicklungstest nicht erfasst. Der Denver II-Entwicklungstest wurde in der Studie LAL-CL03 bei Patienten, die älter als 1 Monat alt waren und deren Gesundheitszustand es zuließ, in der Screening-Phase und in Woche 24 durchgeführt. Ab Woche 24 wurde der Test alle 48 Wochen sowie in der Nachbeobachtungsphase durchgeführt. 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 Domänen wurden hierbei als „normal“, „auffällig“ oder „abnorm“ eingestuft. Die Ergebnisse wurden für jede Domäne gesondert ausgewertet und mit entsprechenden demographischen Normen verglichen. Ein Gesamtscore wurde nicht gebildet. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der Denver II-Entwicklungstest wurde durch den pU herangezogen, um die gesamtkörperliche Entwicklung der Säuglinge, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden, zu beurteilen.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der Denver II-Entwicklungstest (1992) ist eine Überarbeitung und Aktualisierung des Denver Developmental Screening Test, DDST (1967). Der Denver II-Entwicklungstest ist ein Test um die Entwicklung von Kindern im Alter von 1 Monat bis zum 6. Lebensjahr zu erfassen. Der Test umfasst 125 Items, die sich in die vier Bereiche „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „soziale Kontakte“ und „Sprache“ untergliedern und dauert etwa 10 bis 20 Minuten. In der Validierungsstudie von Denver II [17] wird der Entwicklungsstand eines Kindes als auffällig eingestuft, wenn sich im Vergleich zur Altersgruppe eine Entwicklungsverzögerung in einem Item zeigt (definiert als Nicht-Erreichen eines Items, das von 90 % der Referenzpopulation erreicht wird) und als „abnorm“ wenn ein Kind Entwicklungsstörungen in 2 oder mehr Items zeigt. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, welche Parameter für die Einstufung der Testergebnisse als normal, auffällig oder abnorm erfüllt sein mussten. Seit Juni 2015 wird der Denver II-Entwicklungstest nicht mehr gepflegt.

Morbidität	
	<u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Denver II wurde an mehr als 2000 Kindern validiert. Aus dieser US-amerikanischen Population wurden altersspezifische Normen für jedes Item entwickelt. Für die Test-Retest-Reliabilität liegen hohe Raten der Übereinstimmung vor. Für 59 % der Items zeigte sich eine hohe Interrater-Übereinstimmung mit einer Interrater-Reliabilität von $k \geq 0,75$ und für 23 % der Items zeigte sich eine akzeptable bis gute Interrater-Reliabilität von $k \geq 0,4$. Die Definition von auffälligen und abnormen Testergebnissen ist nicht ausreichend validiert und das Vorgehen bei der Einordnung der Testergebnisse in der Studie LAL-CL03 in die Kategorien normal, auffällig oder abnorm ist unklar. Grundsätzlich wird die motorische, soziale und sprachliche Entwicklung der Kinder als patientenrelevant angesehen. Die Validität der Ergebnisse aus dem Denver II-Entwicklungstest ist jedoch fraglich, da die Einteilung in die Kategorien normal, auffällig oder abnorm nicht ausreichend dargelegt wurde.

Tabelle 17: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit in LAL-CL03

Sicherheit	
Endpunkt	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Ein 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 stand. Die UEs wurden berichtet vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum letzten Follow-up-Besuch etwa 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation. UEs wurden durch Eltern oder Erziehungsberechtigte berichtet oder durch spezifische Fragen erfasst. Alle UEs wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 13.1) kodiert. Der Prüfarzt schätzte 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, Patienten benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung, 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.

Sicherheit	
	<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i> Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Studienprotokoll IARs definiert. Ein IAR wurde als UE definiert, wenn es entweder während der Infusion der Studienmedikation oder 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. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> 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.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der Endpunkt ist nachvollziehbar operationalisiert. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Es handelt sich um einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV.

2.5.6 Statistische Methoden

2.5.6.1 LAL-CL02 (ARISE)

Die Analyse der Endpunkte zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit erfolgte auf Basis der FAS-(Full Analysis Set) Population. Diese beinhaltete alle Patienten, die einer Behandlungsgruppe zugewiesen worden waren und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa oder Placebo erhalten hatten. Alle 66 Patienten erhielten auch eine Dosis der Studienmedikation in der Gruppe, zu der sie zugewiesen worden waren, so dass die FAS-Population der ITT-Population entspricht.

Supportiv wurde die PPS-(Per-Protocol Set) Population untersucht. In dieser waren Patienten der FAS-Population die 1) mindesten 9 vollständige Infusionen der Studienmedikation während der doppelblinden Studienperiode erhalten hatten, 2) ALT-Messungen zum Baseline und nach der Infusion zu Woche 20 vorweisen konnten, 3) eine Untersuchung innerhalb von 12 bis 21 Tagen nach der Infusion zu Woche 18 erhalten hatten, 4) keine Änderung der LLM vorgenommen hatten, 5) keine weiteren schweren Protokollverletzung, die die Interpretation der Ergebnisse der Transaminasen oder Lipide beeinflussen könnten, aufwiesen. Von den 66 Patienten der FAS-Population wurden 63 in die PPS-Population eingeschlossen, 34 (94 %) in der Sebelipase alfa-Gruppe und 29 (97 %) in der Placebo-Gruppe. Die Ergebnisse der PPS-Population entsprachen den Ergebnissen der FAS-Population, so dass die PPS-Population

der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gesondert betrachtet wird.

Der primäre Endpunkt, Normalisierung der ALT-Werte am Ende der doppelblinden Phase, wurde mittels exakten Tests nach Fisher bei $\alpha = 0,05$ berechnet. Wurde die letzte Messung weniger als 10 Wochen nach der ersten Dosis durchgeführt, wurde die Person als nicht-Responder in diese Analyse einbezogen. Lag zu Woche 20 kein Wert vor, wurde der Wert der letzten Messung herangezogen.

Im Anschluss an den primären Endpunkt wurden die sekundären Endpunkte hierarchisch in folgender Reihenfolge getestet:

1. Relative Reduktion (% von Baseline) des LDL-C
2. Relative Reduktion (% von Baseline) des Nicht-HDL-C
3. Anteil der Patienten mit abnormaler AST ($> \text{ULN}$) zu Baseline, die am Ende der doppelblinden Studienphase eine Normalisierung der AST erreichen
4. Relative Reduktion (% von Baseline) der Triglyzeride
5. Relativer Anstieg (% von Baseline) des HDL-C
6. Relative Reduktion (% von Baseline) im Leberfettgehalt
7. Anteil der Patienten mit Verbesserung der Leberhistologie
8. Relative Reduktion (% von Baseline) im Lebervolumen

Die formale statistische Hypothesentestung sollte beendet und keiner der folgenden Tests als statistisch signifikant betrachtet werden, sobald eine Hypothese aus der Sequenz nicht statistisch signifikant war ($\alpha = 0,05$). Bis auf den Endpunkt LDL-C fließen die sekundären Endpunkte nicht in die Nutzenbewertung ein, da sie als nicht patientenrelevant eingestuft wurden und werden daher nicht weiter betrachtet.

Bei statistischer Signifikanz wurden post-hoc für das Dossier zum Teil Hedges' g Werte berechnet.

Für den FACIT-Fatigue, den CLDQ und den PedsQL-Fragebogen wurden für jeden Untersuchungszeitpunkt deskriptive p-Werte der Gruppenunterschiede mit Wilcoxon-Rangsummentest für die Veränderung vom Baseline erhoben. Darüber hinaus wurden Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einer FACIT-Fatigue Gesamtpunktzahl <30 bei Studienbeginn und die Veränderung gegenüber Baseline für die Patienten bestimmt.

Subgruppen wurden laut Studienprotokoll nur dargestellt, wenn jede Behandlungsgruppe je Subgruppenkombination mindestens fünf Patienten beinhaltete. Die Subgruppenanalysen wurden unterstützend durchgeführt und haben keinen confirmatorischen Charakter. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die im klinischen Studienbericht dargelegten Subgruppenergebnisse für den Endpunkt ALT-Normalisierung deskriptiv berichtet. Subgruppenanalysen wurden im Dossier nicht dargestellt, da aufgrund der geringen Studienpopulation eine sehr geringe Aussagekraft der Subgruppenanalysen angenommen wurde.

2.5.6.2 LAL-CL03

Die Wirksamkeit von Sebelipase alfa wurde für das Primary Efficacy Set (PES) durchgeführt. Die PES-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben (FAS-Population) und die nicht älter als 8 Monate zum Zeitpunkt der ersten Infusion waren. FAS und PES-Population waren identisch und umfassten jeweils alle 9 Patienten. Die PPS-Population umfasste Patienten der FAS-Population, die mindestens 4 komplette Infusionen mit Sebelipase alfa erhalten hatten. Dies traf für 7 Patienten zu. Auswertungen zur Sicherheit von Sebelipase alfa wurden anhand der FAS-Population vorgenommen.

Der primäre Endpunkt, der Anteil der Patienten die bis zum 12. Lebensmonat überlebten, wurde einschließlich des exakten 95 % KI nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Es wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven von der Geburt bzw. von der ersten Sebelipase alfa-Infusion bis zum 12. Lebensmonat dargestellt sowie ein Kaplan-Meier-Schätzer und das exakte 95 % KI für das mediane Überleben nach der ersten Sebelipase alfa-Infusion berechnet. Der Anteil der Patienten die über den 12. Lebensmonat hinaus überlebten (18, 24, 30, 36 Monate) wurde ebenfalls über die Kaplan-Meier Methode geschätzt. Um einen Vergleich der Überlebensraten zwischen behandelten Patienten in der Studie LAL-CL03 und unbehandelten Patienten mit LAL-Mangel in der Studie LAL-1-NH01 zu ermöglichen, wurde der Anteil (einschließlich exaktes 95 % KI) der Patienten in LAL-1-NH01 berechnet, die bis zum 12. Lebensmonat überlebten. Hierzu wurde ebenfalls die Clopper-Pearson-Methode verwendet sowie Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Es waren im Protokoll und im statistischen Analyseplan keine statistischen Vergleiche zwischen den Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 geplant. Post-hoc wurden für das Dossier statistische Vergleiche (OR, RR, ARR mit 95 % KI und p-Wert) zwischen LAL-CL03 und LAL-1-NH01 für den Endpunkt Überleben bis zum 12. Lebensmonat durchgeführt sowie Hazard Ratios (HR) für die Überlebenszeitanalyse bestimmt. Der post-hoc Vergleich der relativen Risiken und Hazard Ratios wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Zudem wurden post-hoc auch deskriptive Vergleiche zwischen den Studien für weitere Endpunkte durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsmethoden und –zeitpunkte für WFA, Lebervolumen und Milzvolumen werden diese Vergleiche nicht als valide angesehen und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Anthropometrische Daten wurden mit Hilfe von alters- und geschlechtsnormierten Werten der WHO berechnet [40].

In der LAL-CL03-Studie wurden aufgrund der geringen Fallzahl der Studie keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Ergebnisse der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Allgemeine Angaben

Tabelle 18: LAL-CL02 (ARISE) - Allgemeine Angaben

Studie	Sebelipase alfa	Placebo
Randomisierte Patienten, n (%)	36 (100)	30 (100)
Patienten, die die doppelblinde Behandlungsperiode beendeten, n (%)	35 (97)	30 (100)
Patienten, die an der anschließenden Open-label-Periode teilnahmen, n (%)	35 (97)	30 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) aufgrund von UE, n (%)	1 (3) 1 (3)	0 (0) 0 (0)
Anzahl an Infusionen mit der Studienmedikation, n (%)		
2	1 (3)	0 (0)
10	0 (0)	1 (3)
11 ¹⁾	35 (97)	29 (97)

¹⁾ Vollständige Anzahl an Infusionen in der doppelblinden Behandlungsphase

Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse

Nur ein Patient aus der Sebelipase alfa-Gruppe beendete die doppelblinde Studienphase nicht (Tabelle 18). Kein Patient wechselte vorzeitig in die Open-label-Phase der Studie. Alle Patienten, die die doppelblinde Studienphase beendeten wechselten in die Open-label-Phase und alle diese Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Datenerfassung für den klinischen Studienbericht weiterhin Sebelipase alfa. Bei dem Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe, der die doppelblinde Behandlungsphase nicht beendete, handelte es sich um einen 13-Jährigen männlichen weißen Patienten, der nach der 2. Infusion der Studienmedikation eine mit der Infusion in Zusammenhang stehende Reaktion des Grades III erlebte, die als schwerwiegend eingestuft wurde. Dieser Patient wurde in der FAS-Population betrachtet, aber aufgrund der geringen Anzahl an Infusionen (< 9) aus der PPS-Population ausgeschlossen. Ein Patient in der Placebo-Gruppe erhielt die Infusion zu Woche 8 aufgrund einer Windpockenerkrankung nicht und erhielt damit nur 10 statt der vorgesehenen 11 Infusionen während der doppelblinden Behandlungsphase.

Morbidität

LDL-Cholesterin

Tabelle 19: LAL-CL02 (ARISE) – LDL-C

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

¹⁾ Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet

²⁾ Letzte Messung der doppelblinden Behandlungsphase (nach 20 Wochen). Für alle Patienten lagen Werte zu Woche 20 vor

³⁾ Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet

⁴⁾ post-hoc Berechnung

Abkürzungen: H'g: Hedges'g, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Wie Tabelle 19 zu entnehmen ist, wurde in der Sebelipase alfa-Gruppe eine größere mittlere prozentuale Veränderung im Vergleich zum Baseline erreicht als in der Placebo-Gruppe (-28,4 % vs. -6,2 %). Dies entsprach einem Unterschied von -22,2 % zwischen den Gruppen zu Gunsten von Sebelipase alfa. Der Unterschied war statistisch signifikant (p<0,0001).

Abbildung 1 zeigt die Veränderung des LDL-C vom Baseline bis zum letzten Messzeitpunkt in der doppelblinden Behandlungsperiode pro Patient. Drei Patienten in der Sebelipase alfa-Gruppe zeigten einen Anstieg von LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert. Keiner dieser Patienten erhielt LLM. Ein Patient mit einem Ausgangswert von 239 mg/dL hatte einen 46 %igen Anstieg, ein Patient mit einem Ausgangswert von 138 mg/dL hatte einen 12 %igen Anstieg und ein Patient mit einem Ausgangswert von 203 mg/dL hatten einen 2 %igen Anstieg vom Ausgangswert zum letzten Zeitpunkt der doppelblinden Behandlungsperiode.

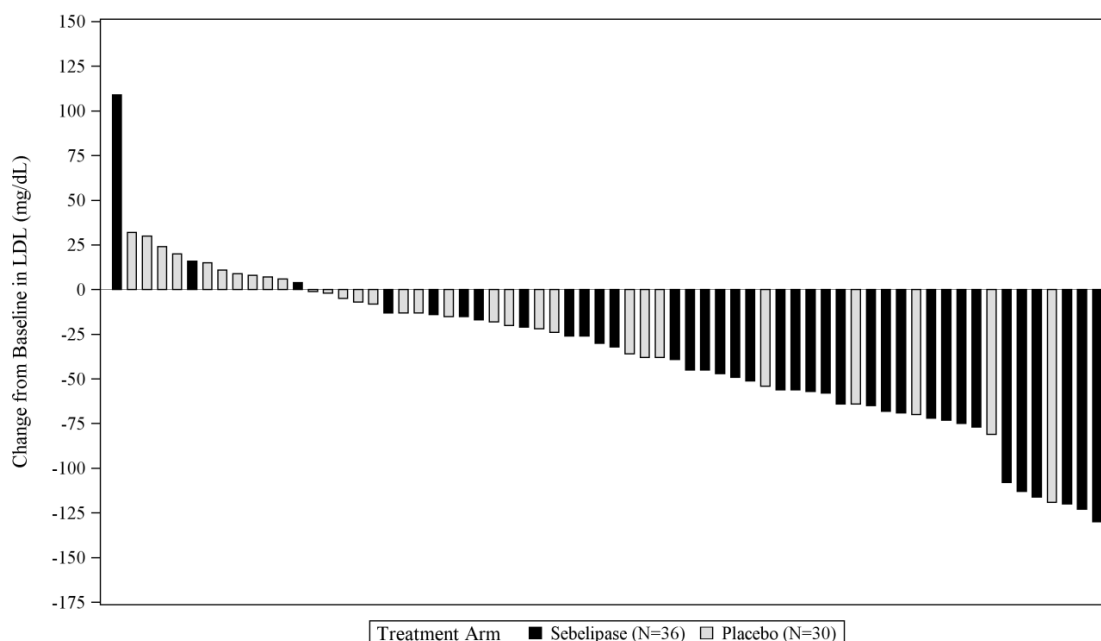


Abbildung 1: LAL-CL02 (ARISE) – Veränderung der LDL-C-Werte sortiert nach Ausmaß der Änderung

Fatigue gemessen mittels FACIT-Fatigue Fragebogen

Tabelle 20: LAL-CL02 (ARISE) – Fatigue (FACIT-Fatigue)

	Sebelipase alfa N=36	Placebo N=30	Behandlungsdifferenz MD p-Wert ³⁾
Gesamtscore zu Baseline ¹⁾			-0,2 p=0,8731
n	13	7	
MW (SD)	44,3 (6,55)	38,6 (12,66)	
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt ²⁾			-0,2 p=0,8731
n	13	7	
MW (SD)	44,2 (8,01)	38,6 (11,65)	
Veränderung			-0,2 p=0,8731
n	13	7	
MW (SD) ³⁾	-0,2 (4,62)	0,0 (2,71)	

Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin. Der Score hat eine Spanne von 0 bis 52, wobei ein Wert < 30 eine schwere Fatigue bedeutet

¹⁾ Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet

²⁾ Letzte Messung der doppelblinden Behandlungsphase (nach 20 Wochen). Für alle 20 Patienten war ein Wert nach 20 Wochen vorhanden

³⁾ Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet

Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, MD: Mittelwertdifferenz, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wurde allen Patienten vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies traf auf 20 Patienten zu, 13 im Sebelipase alfa-Arm und 7 im Placebo-Arm. Zu Baseline hatten alle Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe und 5 Patienten (71 %) in der Placebo-Gruppe einen Fatigue-Gesamtscore von ≥ 30 . Zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Phase hatten 11 Patienten (85 %) im

Sebelipase alfa-Arm und 6 Patienten (86 %) im Placebo-Arm einen Fatigue-Gesamtscore von ≥ 30 . Insgesamt zeigt sich keine statistisch signifikante Veränderung im Symptom Fatigue innerhalb oder zwischen den Behandlungsgruppen.

Primärer Endpunkt – Normalisierung der ALT-Werte (ergänzende Darstellung)

Tabelle 21: LAL-CL02 (ARISE) - Normalisierung der ALT-Werte

	Sebelipase alfa N=36	Placebo N=30	Behandlungsdifferenz MD (SE) [95 % KI] p-Wert ³⁾ falls p<0,05: Hedges'g ⁴⁾	
			absolut	prozentual
ALT U/L zu Baseline ¹⁾ , MW (SD)	105,1 (45,3)	99,0 (42,2)		
ALT U/L zum letzten Messzeitpunkt ²⁾ , MW (SD)	47,2 (23,2)	92,4 (43,4)	-51,20 (8,32) [-67,88; -34,62]	-46,84 (5,35) [-57,52; -36,16]
Veränderung U/L, MW (SD) absolut ³⁾	-57,9 (37,0)	-6,7 (29,2)	<0,0001 H'g = -1,50 [-2,06; -0,95]	<0,0001 H'g = -2,14 [-2,76; -1,52]
Veränderung U/L, MW (SD) prozentual ³⁾	-53,0 (16,3)	-6,1 (26,7)		
Anteil der Patienten mit Normalisierung ⁵⁾ , n (%)	11 (31)	2 (7)	ARR 24 %; p=0,0271 ⁷⁾	
Anteil der Patienten mit Normalisierung gemäß Lavine et al (2011) und Dohil et al. (2011) [9,24] ⁶⁾ , n (%)	24 (67)	2 (7)	ARR 60 %; p<0,0001 ⁷⁾	

¹⁾ Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet

²⁾ Letzte Messung der doppelblinden Behandlungsphase (nach 20 Wochen). Wenn der Wert zu Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte durchgeführte Messung herangezogen. Für alle Patienten der Placebo-Gruppe lagen Werte zu Woche 20 vor. Für 2 Patienten der Sebelipase alfa Gruppe lagen keine Werte zu Woche 20 vor und Werte aus der vorangegangenen Messung wurden ersetzt

³⁾ Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet

⁴⁾ post-hoc Berechnung

⁵⁾ $\leq$ ULN

⁶⁾ ALT-Wert $\leq$ 40 U/L oder eine Reduktion um mindestens 50 %

⁷⁾ Fisher's exact test

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase, ARR: absolute Risikoreduktion, H'g: Hedges'g, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, SAP: Statistischer Analyseplan, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, U/L: Units per Liter

Der primäre Endpunkt erreichte statistische Signifikanz mit einem Unterschied von 24 % und einem p-Wert von 0,0271 zum letzten Messzeitpunkt in der doppelblinden Behandlungsphase (Tabelle 21). Zwei Patienten in der Placebo-Gruppe wiesen eine Normalisierung der ALT-Werte auf (Tabelle 21; Abbildung 2). Diese beiden Patienten hatten zum Baseline die niedrigsten ALT-Werte der Patienten in der Placebo-Gruppe (50 U/L und 53 U/L). Eine deutliche Absenkung der ALT-Werte setzte in der Sebelipase alfa-Gruppe früh ein und hielt sich über den Verlauf der doppelblinden Studienphase (20 Wochen) (Abbildung 3).

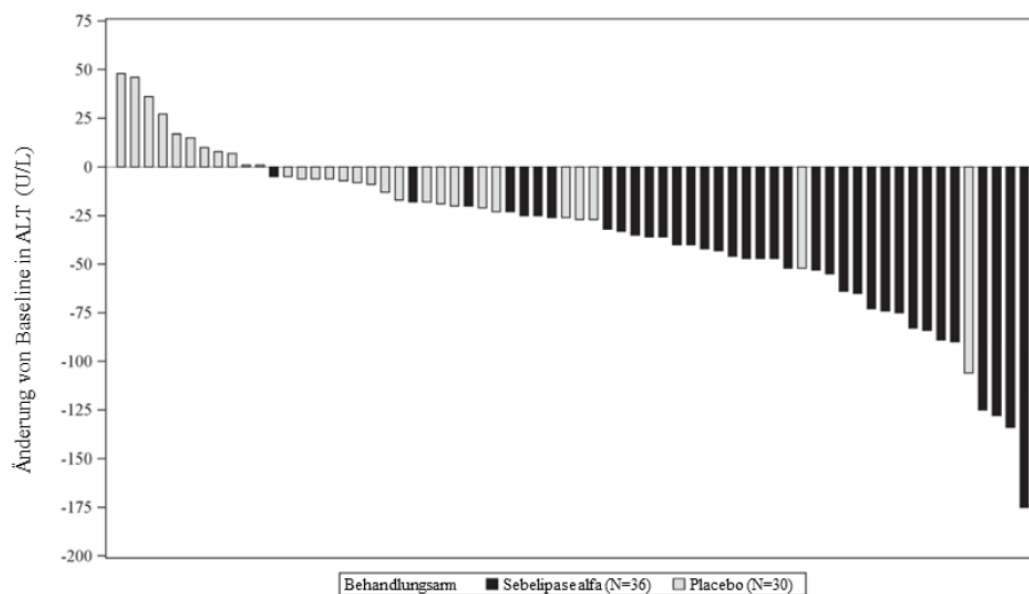


Abbildung 2: LAL-CL02 (ARISE) - Normalisierung der ALT-Werte sortiert nach Ausmaß der Änderung

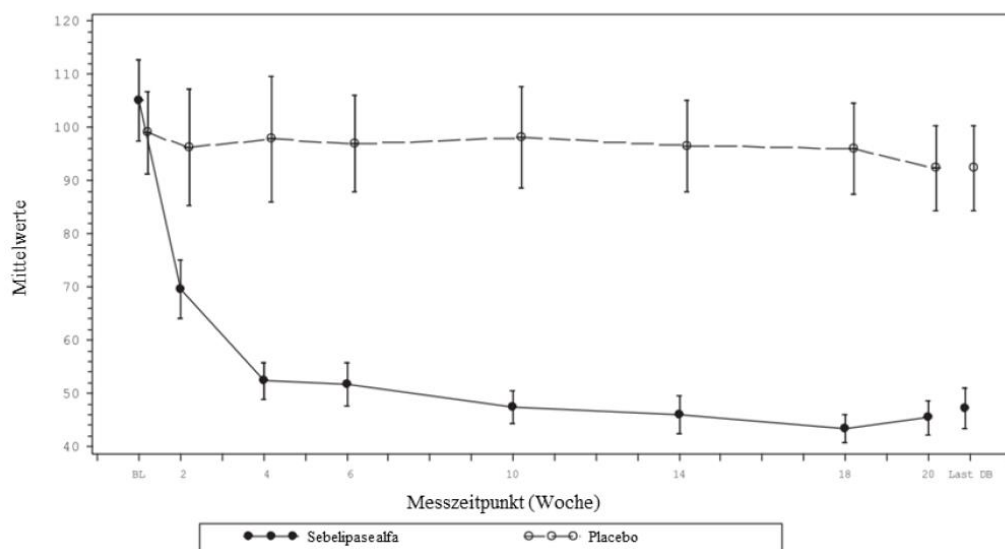


Abbildung 3: LAL-CL02 (ARISE) - Normalisierung der ALT-Werte (Zeitverlauf)

Lebensqualität

CLDQ

Tabelle 22: LAL-CL02 (ARISE) – CLDQ

Gesamtscore	Sebelipase alfa N=36	Placebo N=30	Behandlungsdifferenz MD p-Wert ³⁾
Gesamtscore zu Baseline ¹⁾			-0,20 p=0,8734
n	13	7	
MW (SD)	6,03 (0,79)	5,23 (1,44)	
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt ²⁾			
n	13	7	
MW (SD)	6,14 (0,83)	5,54 (1,29)	
Veränderung			
n	13	7	
MW (SD)	0,11 (0,43)	0,31 (0,79)	

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

¹⁾ Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet

²⁾ Letzte Messung der doppelblinden Behandlungsphase (nach 20 Wochen). Für alle 20 Patienten war ein Wert nach 20 Wochen vorhanden

³⁾ Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet

Abkürzungen: CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire, MD: Mittelwertdifferenz, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Der CLDQ wurde allen Patienten vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies traf auf 20 Patienten zu, 13 im Sebelipase alfa-Arm und 7 im Placebo-Arm. Weder in einer der einzelnen Domänen des CLDQ noch im Gesamtscore lag eine statistisch signifikante Änderung der Werte von Baseline zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Behandlungsphase vor.

PedsQL

Tabelle 23: LAL-CL02 (ARISE) – PedsQL-Fragebogen

Gesamtscore	Sebelipase alfa N=36	Placebo N=30	Behandlungsdifferenz MD p-Wert ³⁾
Gesamtscore zu Baseline ¹⁾			-1,75 p=0,6908
n	23	23	
MW (SD)	83,37 (13,74)	81,01 (15,55)	
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt ²⁾			
n	22	23	
MW (SD)	81,92 (12,93)	80,38 (13,46)	
Veränderung			
n	22	23	
MW (SD)	-2,38 (7,75)	-0,63 (9,49)	

Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin. Die Skala beinhaltet Werte von 0 bis 100

¹⁾ Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet

²⁾ Letzte Messung der doppelblinden Behandlungsphase (nach 20 Wochen). Für zwei der 23 Patienten der Sebelipase alfa Gruppe lag kein Wert zu Woche 20 vor. Für einen Patienten konnte der Wert aus Woche 10 ersetzt werden, für den anderen Patienten lag auch aus Woche 10 kein Wert vor. Für alle 23 Patienten der Placebo-Gruppe lagen Daten zu Woche 20 vor

³⁾ Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet

Abkürzungen: PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, MD: Mittelwertdifferenz, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Der PedsQL wurde allen Patienten vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und einschließlich 17 Jahre alt waren. Dies traf auf 46 Patienten zu, 23 im Sebelipase alfa-Arm und 23 im Placebo-Arm. Weder in einer der einzelnen Domänen des PedsQL noch im Gesamtscore lag eine statistisch signifikante Änderung der Werte von Baseline zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Behandlungsphase vor.

Sicherheit

Tabelle 24: LAL-CL02 (ARISE) – Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte während der verblindeten Behandlungsphase

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

¹⁾ Der p-Wert wurde post-hoc mittels Wald-Test aus einem log-binomalen Modell bestimmt (für n > 0)

²⁾ Einsetzen von 0,5 statt 0,0 zur Berechnung der Risk Ratio. Der p-Wert wurde mittels Gauß-Tests bestimmt

Abkürzungen: IAR: infusionsassoziierte Reaktion, KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis

Die häufigsten (> 10 % der Patienten) UEs unter den 36 Patienten in der Sebelipase alfa-Gruppe, die während der doppelblinden Studienperiode berichtet wurden, waren Kopfschmerzen (10 Patienten, 28 %), Pyrexie (7 Patienten, 19 %), Durchfall, oropharyngeale und Infektionen der oberen Atemwege (jeweils 6 Patienten, 17 %) und Nasenbluten und Nasopharyngitis (jeweils 4 Patienten, 11 %). Ereignisse, die mit einer Differenz von > 5 % häufiger in der Sebelipase alfa-Gruppe auftraten als in der Placebo-Gruppe waren Kopfschmerzen (28 % [10 von 36] im Vergleich zu 20 % [6 von 30]) und oropharyngeale Schmerzen (17 % [6 von 36 Patienten] im Vergleich zu 3 % [1 von 30 Patienten]).

Tabelle 25: LAL-CL02 (ARISE) – UEs mit Inzidenz ≥5 % in einem Behandlungsarm

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Sebelipase alfa (N=36) n (%)	Placebo (N=30) n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (44)	11 (37)
Durchfall	6 (17)	5 (17)
Unterleibsschmerzen	3 (8)	1 (3)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Sebelipase alfa (N=36) n (%)	Placebo (N=30) n (%)
Obstipation	3 (8)	1 (3)
Übelkeit	3 (8)	2 (7)
Erbrechen	3 (8)	3 (10)
Schmerzen im Oberbauch	2 (6)	2 (7)
Gastritis	2 (6)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (44)	20 (67)
Infektion der oberen Atemwege	6 (17)	6 (20)
Nasopharyngitis	4 (11)	3 (10)
Rhinitis	2 (6)	3 (10)
Sinusitis	2 (6)	0
Mandelentzündung	2 (6)	4 (13)
Pharyngitis	0	5 (17)
Virale Infektionen der Atemwege	0	2 (7)
Varicella	0	2 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (44)	9 (30)
Oropharyngeale Schmerzen	6 (17)	1 (3)
Nasenbluten	4 (11)	6 (20)
Husten	3 (8)	3 (10)
Rhinorrhoe	2 (6)	1 (3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (36)	10 (33)
Fieber (Pyrexie)	7 (19)	6 (20)
Kraftlosigkeit (Asthenie)	3 (8)	1 (3)
Fatigue	0	2 (7)
Impfbedingte Schmerzen	0	2 (7)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (33)	7 (23)
Kopfschmerzen	10 (28)	6 (20)
Synkope	2 (6)	0
Verletzungen und Vergiftungen, Verfahrenskomplikationen	7 (19)	6 (20)
Bewegungsschmerzen	1 (3)	3 (10)
Hauterkrankungen	6 (17)	6 (20)
Ausschlag	1 (3)	3 (10)
Untersuchungen	5 (14)	3 (10)
erhöhte Körpertemperatur	2 (6)	1 (3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	4 (11)	2 (7)
Gelenkschmerz (Arthralgie)	2 (6)	1 (3)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (11)	1 (3)
Angststörung (anxiety)	2 (6)	0

Abkürzungen: PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term), SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Die meisten UEs wurden vom Prüfarzt als mild bis moderat bewertet. Bei 3 (8 %) der 36 Patienten in der Sebelipase alfa-Gruppe und 1 (3 %) der 30 Patienten in der Placebo-Gruppe trat mindestens 1 schweres UE auf. In der Sebelipase alfa-Gruppe traten folgende schwere UEs bei einem Patienten in Folge einer schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktion auf: Schwere Angstzustände, Brustbeschwerden, Atemnot, Kehlkopfödem, Übelkeit, Hautausschlag und erhöhte Körpertemperatur. Der Patient erhielt nach diesem Vorfall nach der zweiten Infusion die Studienmedikation nicht mehr. Zwei weitere schwere UEs in der Sebelipase alfa-Gruppe waren ein Fall von nicht schwerwiegender Sinusitis und ein Fall von Schmerz nach einer Leberbiopsie.

Es traten keine Todesfälle während der doppelblinden Behandlungsperiode auf. Die Häufigkeit von SUEs war gering, mit 5 % (3 von 66) im gesamten Patientenkollektiv. Es wurden keine SUEs berichtet, die bei mehr als einer Person auftraten. SUEs, die bei Patienten im Sebelipase alfa-Arm berichtet wurden, waren Gastritis und IAR (jeweils 1 Patient, 3 %). Das einzige SUE im Placebo-Arm war ein Verkehrsunfall (1 Patient, 3 %).

Ein Patient im Sebelipase alfa-Arm beendete die Studie aufgrund eines UE vorzeitig (IAR nach der 2. Infusion). Darüber hinaus brach kein Patient die Therapie aufgrund eines UE ab.

Im Studienprotokoll wurden IARs als UE von besonderem Interesse definiert. Während der doppelblinden Studienphase erlebten 2 (6 %) der 36 Patienten in der Sebelipase alfa-Gruppe insgesamt 10 IARs und 4 (13 %) der 30 Patienten in der Placebo-Gruppe erlebten insgesamt 5 IARs. In der Sebelipase alfa-Gruppe traten bei einem Patienten IARs bei der 1. und 2. Infusion der Studienmedikation auf. Dieser Patient erlebte nach der 1. Infusion zunächst einen milden und nicht schwerwiegenden Hautausschlag und nach der 2. Infusion eine schwere und schwerwiegende IAR wie oben beschrieben, die zum Studienabbruch führte. Ein anderer Patient erlebte eine IAR mit dem Start der 7. Infusion der Studienmedikation. Dieser Patient wies leichte Ödeme an der Infusionsstelle auf. Die Infusion wurde gestoppt und die Ödeme klangen ab. Keine zusätzliche Behandlung war erforderlich. Der Patient erhielt die vier nachfolgenden Infusionen der Studienmedikation in der doppelblinden Studienperiode ohne Prämedikation und ohne Wiederauftreten von Ödemen. In der Placebo-Gruppe waren die IARs, die bei 4 Patienten auftraten erhöhte Körpertemperatur/Pyrexie (2 Patienten, 7 %) und einzelne Fälle von Gelenkschmerzen, Atemnot und Müdigkeit. Ein Patient erlebte 2 IARs (Gelenkschmerzen und Müdigkeit). Die restlichen 3 Probanden hatten nur 1 IAR: Pyrexie, erhöhte Körpertemperatur und Atemnot. Alle diese Ereignisse wurden vom Prüfarzt als mild und nicht schwerwiegend beurteilt.

Subgruppenanalysen

Der Anteil der Sebelipase alfa-behandelten Patienten, die eine ALT-Normalisierung erreichten, war 21 % (3 von 14) bei Patienten <12 Jahre, 11 % (1 von 9) bei Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahre und 54 % (7 von 13) in der Altersgruppe ≥ 18 Jahre. Insgesamt zeigte sich für Patienten ≥12 Jahre auch in den sekundären Endpunkten ein nominal größerer Effekt als für Patienten <12 Jahre, wobei die Subgruppen so klein waren, dass eine abschließende Bewertung des Einflusses des Alters nicht möglich ist.

Die Analyse der Subgruppen mit den Merkmalen Geschlecht, Ethnie, Lebervolumen zum Baseline und ALT-Wert zum Baseline zeigte keine Unterschiedlichen Ergebnisse.

2.6.2 Ergebnisse der Studie LAL-CL03

Allgemeine Angaben

8 der 9 in der Studie LAL-CL03 behandelten Patienten erhielten die Sebelipase alfa-Infusionen unter dem Studienprotokoll der Studie. Ein Patient in Frankreich erhielt eine Notfalltherapie mit Sebelipase alfa unter einer ATU und wurde erst später in die Studie LAL-CL03 aufgenommen. Es handelt sich um den ersten Patienten, der eine Therapie mit Sebelipase alfa erhielt. Der Patient wurde diagnostiziert, bevor Studienzentren in Frankreich für die Studie gewonnen werden konnten.

Bis zum Datenschnitt für den Studienbericht hatten 6 (67 %) der Patienten eine Sebelipase alfa-Therapie bis mindestens zum 12. Lebensmonat erhalten. 3 Patienten (33 %) waren vor dem Erreichen des 12. Lebensmonats verstorben. Kein Patient beendete die Studienmedikation aus einem anderen Grund als Tod vorzeitig vor dem Erreichen des 12. Lebensmonats. Alle 6 Patienten, die bis zum 12. Lebensmonat überlebt hatten, erhielten die Studienmedikation zum Zeitpunkt des Daten-cut-offs weiterhin.

Von den 9 Patienten erhielten 8 Sebelipase alfa mit einer Anfangsdosis von 0,35 mg/kg wöchentlich. 6 von diesen 8 Patienten eskalierten anschließend wie im Protokoll vorgesehen auf eine Dosis von 1 mg/kg in Woche 2 (dritte Infusion). Die beiden anderen Patienten starben nach der ersten Infusion von Sebelipase alfa. Der Patient, der Sebelipase alfa unter ATU erhielt, erhielt zunächst eine Anfangsdosis von 0,2 mg/kg und trat nach Dosisescalation mit einer Dosierung von 1 mg/kg wöchentlich der Studie LAL-CL03 bei. Ein Patient starb nach zwei Infusionen mit 1 mg/kg Sebelipase alfa. Einschließlich des Patienten, der Sebelipase alfa zunächst unter ATU erhalten hatte, eskalierten 6 Patienten von 1 mg/kg wöchentlich auf 3 mg/kg wöchentlich aufgrund unzureichenden Ansprechens. Ein Patient eskalierte die Dosis anschließend auf 5 mg/kg wöchentlich aufgrund eines weiterhin vorliegenden suboptimalen Ansprechens in Zusammenhang mit dem Nachweis des Vorliegens neutralisierender Antikörper.

Zum Datenschnitt für den Studienbericht lag die Gesamtdauer der Exposition mit Sebelipase alfa bei 478 Wochen mit einem Median von 60,3 Wochen pro Patient (0,1 bis 164,7 Wochen). Im Median lag die Gesamtanzahl an Infusionen pro Patienten bei 61 (1 bis 146) und der Großteil der Infusionen wurde mit einer Dosierung von 1 mg/kg (Median 10 Infusionen, 2 bis 86) und 3 mg/kg (Median 54 Infusionen, 18 bis 64) verabreicht.

3 Patienten verpassten eine oder mehrere Infusionen. Ein Patient verpasste 3 Infusionen aufgrund von Krankheit und 2 Patienten verpassten jeweils eine Infusion aufgrund organisatorischer Umstände. Unterbrechungen oder Modifikationen während einer Infusion wurde für 5 der 9 behandelten Patienten berichtet, Großteils zur Vermeidung von infusionsbezogenen Reaktionen.

Mortalität

Überleben bis zum 12. Lebensmonat

Tabelle 26: LAL-CL03 und LAL-1-NH01 – Überleben bis zum 12. Lebensmonat

	LAL-CL03		LAL-1-NH01		RR ⁵⁾
	N	Anteil Überlebender n (%) [exaktes 95 % KI]	N	Anteil Überlebender n (%) [exaktes 95 % KI]	[95 % KI] p-Wert ⁶⁾
PES	9 ¹⁾	6 (67) [29,93; 92,51]	21 ³⁾	0 (0) [0; 16,11]	28,60 ⁷⁾ [1,778;459,930] p = 0,0180
			25 ⁴⁾	1 (4,0) [0,10; 20,35]	16,67 [2,312;120,128] p = 0,0052
PPS	7 ²⁾	6 (86) [42,13; 99,64]	21 ³⁾	0 (0) [0; 16,11]	35,75 ⁷⁾ [2,262;565,028] p = 0,0111
			25 ⁴⁾	1 (4,0) [0,10; 20,35]	21,43 [3,067;149,718] p = 0,0020

¹⁾ PES entspricht der ITT (alle eingeschlossenen Patienten)

²⁾ Patienten, die mindestens 4 vollständige Infusionen erhalten haben (Sensitivitätsanalyse)

³⁾ Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation), die frühe Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwiesen

⁴⁾ Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten

⁵⁾ Post-hoc berechnete Werte

⁶⁾ Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus einem log-binomialen Modell bestimmt (für n > 0)

⁷⁾ Einsetzen von 0,5 statt 0,0 zur Berechnung der Risk Ratio. Der p-Wert wurde mittels Gauß-Test bestimmt

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, PES: Primary Efficacy Set, PPS: Per-Protocol Set, RR: Relatives Risiko

In der Studie LAL-CL03 überlebten 6 von 9 Patienten in der PES-Population und 6 von 7 Patienten in der PPS-Population bis zum 12. Lebensmonat. In der historischen, retrospektiven Studie LAL-1-NH01 überlebte in der Gruppe der Patienten mit Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten (n=21) keiner bis zum 12. Lebensmonat und in der Gruppe der Patienten, die keine Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufweisen mussten überlebte 1 Patient (Tabelle 26).

Das mediane Sterbealter der 3 verstorbenen Säuglinge lag bei 3 Monaten (Spanne: 2,8 bis 4,3 Monate). Die Todesursachen waren Leberversagen, intraperitoneale Blutung und Herzstillstand. Die Säuglinge verstarben nach einer bis vier Infusionen mit Sebelipase alfa. Die Todesursache wurde jeweils nicht mit der Behandlung mit Sebelipase alfa in Zusammenhang gebracht.

In Abbildung 4 werden die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von der Geburt bis zum Tod für die ersten 12 Lebensmonate dargestellt. Post-hoc berechnete der pU HRs von 0,147 (95 % KI [0,042; 0,517], p= 0,0008) für den Vergleich mit den Patienten aus LAL-1-NH01 mit Gedeihstörungen (n=21) und von 0,172 (95 % KI [0,050; 0,586], p=0,0017) für den Vergleich mit den Patienten aus LAL-1-NH01 die keine Gedeihstörungen aufweisen mussten (n=25).

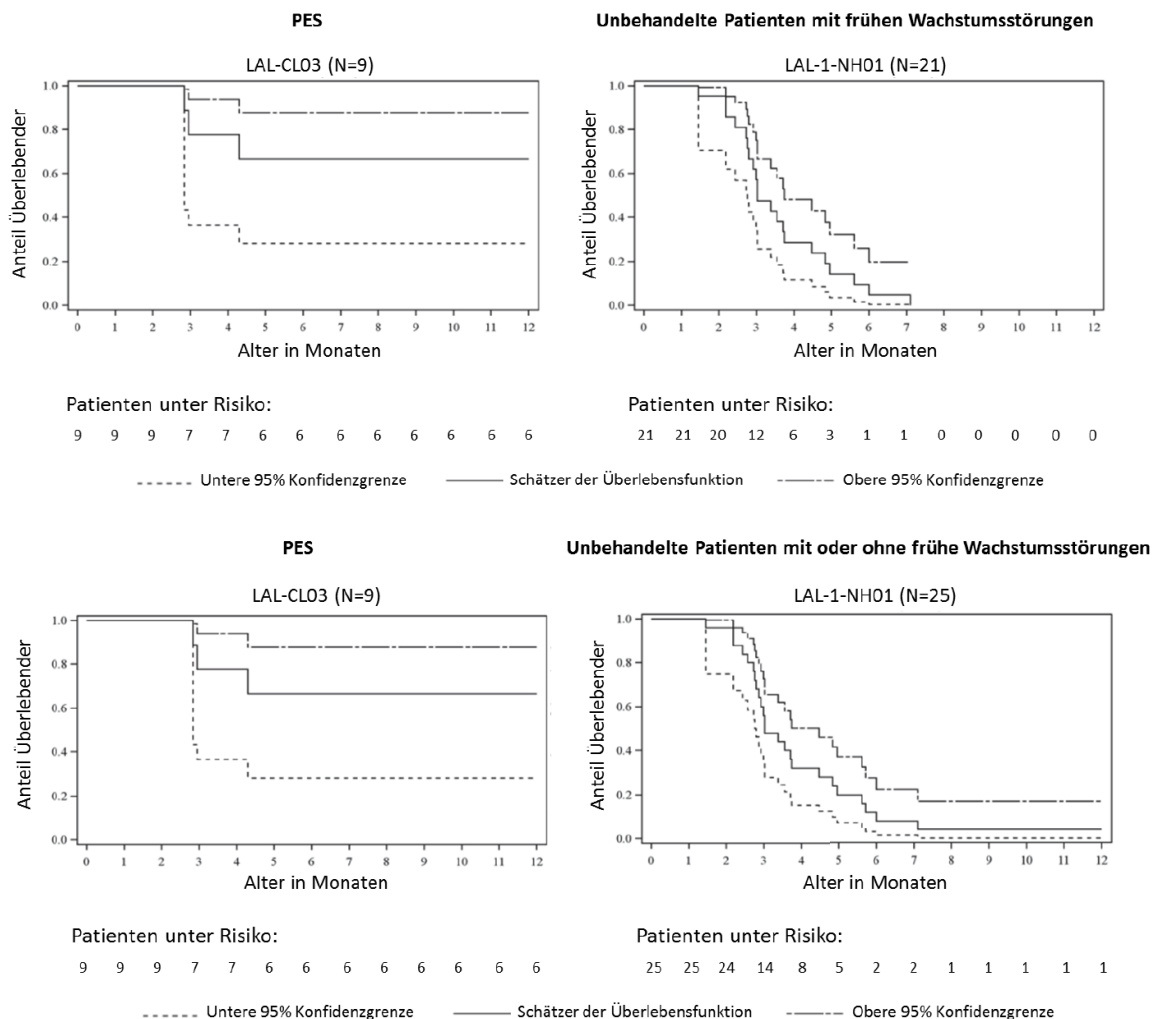


Abbildung 4: LAL-CL03 und LAL-1-NH01 - Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von der Geburt bis zum Tod

Überleben über den 12. Lebensmonat hinaus

6 der 9 Patienten in der PES waren zum Zeitpunkt des Daten-cut-offs für den klinischen Studienbericht am Leben (10. Juni 2014). Das Alter dieser Patienten zu diesem Zeitpunkt war 12, 16, 16, 20, 25 und 42 Monate. Außer den 3 Patienten, die vor dem 12. Lebensmonat verstorben waren, waren keine weiteren Patienten verstorben. 2 der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers bereits (bzw. fast) das dritte Lebensjahr erreicht und ein Patient befand sich im vierten Lebensjahr.

Ein Patient der Studie LAL-1-NH01, der keine Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwies, starb nach 19 Monaten. Alle anderen Patienten aus der Studie LAL-1-NH-01 verstarben vor dem 12. Lebensmonat.

Morbidität

Altersabhängiges Gewicht

Tabelle 27: LAL-CL03 – Altersabhängiges Gewicht (WFA) und Änderung von Baseline: Perzentile

Zeitpunkt	PES	Altersabhängiges Gewicht Perzentile		Änderung von Baseline Perzentile	
		MW (SD)	Median (Spannweite)	MW (SD)	Median (Spannweite) p-Wert ²⁾
Baseline ¹⁾	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

¹⁾ letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion

²⁾ Der p-Wert wurde post-hoc mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet

Abkürzungen: MW: Mittelwert, PES: Primary Efficacy Set, SD: Standardabweichung

Für 8 Patienten der LAL-CL03-Studie lagen Baseline-Werte für WFA vor. Für 2 Patienten lagen nur Werte aus der Screening-Phase bzw. zu Baseline vor. Diese beiden Patienten waren bereits nach einer Infusion mit Sebelipase alfa verstorben. Zu Baseline lag das mediane WFA-Perzentil bei 3 % (n=8) mit einer Spanne von 0 % bis 11,5 % bei den 7 Patienten mit frühen Gedeihstörungen und bei 77 % bei dem Patienten, der noch keine frühe Gedeihstörungen aufwies (Patient 01-003). Zu Baseline hatten damit 97 % der gesunden Säuglinge aus der WHO Studie [40] ein höheres altersabhängiges Gewicht als Patienten der LAL-CL03-Studie (Tabelle 27).

Abbildung 5 zeigt die individuelle WFA-Entwicklung der sieben Patienten, für die Daten zu Baseline und Post-Baseline der Studie LAL-CL03 vorlagen.

Alle 6 Patienten, die über Behandlungswoche 4 hinaus überlebten, zeigten Verbesserungen der WFA Perzentile während der Behandlung mit Sebelipase alfa. 3 dieser Patienten erreichten WFA Perzentile an der Grenze zu oder oberhalb des 25. Perzentils und 1 Patient erreichte ein WFA Perzentil oberhalb der 90. Perzentils. Der Patient, der ohne Gedeihstörung in die Studie eingeschlossen worden war, blieb bis zum Daten-cut-off bei einem WFA über dem 75. Perzentil, nachdem anfänglich ein Rückgang vor der Eskalation auf 3 mg/kg beobachtet wurde. Der Patient mit dem niedrigsten WFA Perzentil zur Geburt erlebte eine Verbesserung des WFA, blieb aber unterhalb des 10. Perzentils.

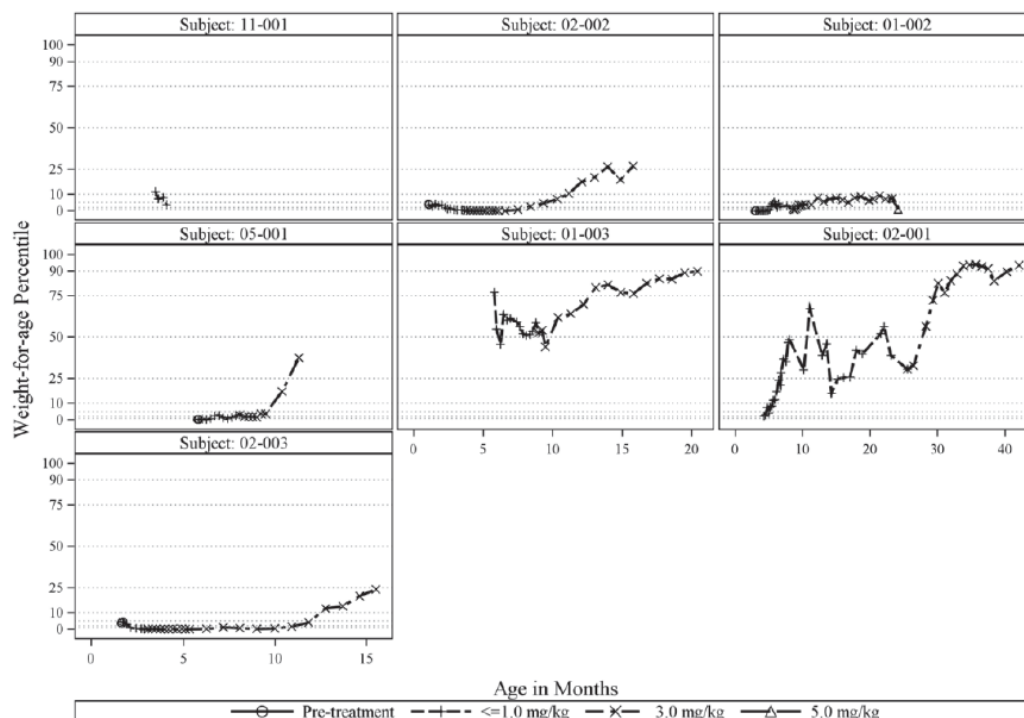


Abbildung 5: LAL-CL03 - Individuelle Verlaufskurven der WFA-Perzentile

Lebervolumen

Angaben zur Lebergröße zu Baseline und Post-Baseline lagen aus der Ultraschalluntersuchung für zwei Patienten vor und wurden als Vielfaches des Normalwertes (MN) angegeben. Ein Patient wies zu Baseline ein MN von 4,176 auf. Dieser Patient erreichte ein MN von 2,16 nach 4 Wochen und blieb bis Woche 72 stabil mit 2,19 MN. Ein weiterer Patient wies zum Baseline 3,43 MN auf. Der Wert reduzierte sich zu Woche 12 auf 1,59 MN und zu Woche 24 auf 1,34 MN.

MRT-Daten zum Lebervolumen lagen von 6 Patienten vor, wobei nur bei 3 Patienten Daten zum Screening und mindestens einem weiteren Datenpunkt zu Post-Baseline vorlagen. Ein Patient zeigte eine vergrößerte Leber im Vergleich zu Normalwerten während des Screenings (2,92 MN). Das Lebervolumen verringerte sich zu Woche 14 auf 1,41 MN und blieb bis Woche 52 auf diesem Wert stabil. Ein weiterer Patient wies zum Screening einen Wert von 1,87 MN auf, der sich im Laufe der Studie nicht nennenswert veränderte. Ein dritter Patient hatte einen Baselinewert von 2,68 MN, der sich zum Messzeitpunkt nach 24 Wochen nicht veränderte und zu Woche 52 auf 2,00 MN sank.

Milzvolumen

Angaben zur Milzgröße zu Baseline und Post-Baseline lagen aus der Ultraschalluntersuchung für zwei Patienten vor (die gleichen Patienten, für die auch die Lebergröße vorlag) und wurden als MN angegeben. Ein Patient wies zu Baseline ein MN von 10,59 auf. Dieser Patient

erreichte ein MN von 10,26 nach 4 Wochen und wies ein reduziertes Milzvolumen zu Woche 72 mit 2,88 MN auf. Ein weiterer Patient wies zum Baseline 3,42 MN auf. Der Wert reduzierte sich zu Woche 12 auf 3,19 MN und zu Woche 24 auf 1,41 MN.

MRT-Daten zum Milzvolumen lagen von 6 Patienten vor, wobei nur bei 3 Patienten Daten zum Screening und mindestens einem weiteren Datenpunkt zu Post-Baseline vorlagen. Ein Patient zeigte eine vergrößerte Milz im Vergleich zu Normalwerten während des Screenings (4,94 MN). Das Milzvolumen verringerte sich bis Woche 24 auf 4,22 MN und auf 3,62 MN zu Woche 112. Nach dem Wechsel auf ein zweiwöchiges Dosierungsregime verschlechterte sich der Wert zu Woche 148 auf 4,85 MN. Ein weiterer Patient wies zum Screening einen Wert von 5,53 MN auf, der sich im Laufe der Studie zu Woche 24 auf 3,18 MN verbesserte und zu Woche 52 wieder leicht auf einen Wert von 3,59 MN anstieg. Ein dritter Patient hatte einen Baselinewert von 4,05 MN und erreichte zu Woche 14 einen Wert von 1,87 MN der anschließend stabil blieb.

Denver II-Entwicklungstest

Drei Patienten wurden mit dem Denver II-Entwicklungstest zum Screening getestet. Ein Patient, der nach vier Infusionen von Sebelipase alfa starb, konnte nicht in den Domänen Grobmotorik und soziale Kontakte getestet werden und zeigte eine normale Feinmotorik und Adaption und Sprache zum Screening-Zeitpunkt. Ein weiterer Patient zeigte keine Auffälligkeiten und ein dritter Patient hatte auffällige Testergebnisse für alle vier Bereiche zum Screeningzeitpunkt. Für 2 dieser 3 Patienten lagen Daten zu einem späteren Zeitpunkt vor (Studienwoche 24). Der Patient mit Auffälligkeiten in allen Domänen zum Screening wurde auch zu Woche 24 weiterhin in allen Domänen als auffällig bewertet. Der Patient, der zum Screening keine Auffälligkeiten gezeigt hatte, zeigte eine auffällige Grobmotorik in Studienwoche 24.

Für insgesamt 5 Patienten lagen keine Ergebnisse zum Screening oder Studienbeginn sondern lediglich zu Post-Baseline vor (Studienwoche 24). Der Bereich Grobmotorik war auffällig bei 3 Patienten und normal bei 2 Patienten. Die Bereiche Sprache, Feinmotorik und Adaption und soziale Kontakte waren bei 4 Patienten normal und bei einem Patienten auffällig. Fast alle Auffälligkeiten zu Post-Baseline wurden im Bereich Grobmotorik beobachtet, während die anderen Bereiche als normal beurteilt wurden. Ein Patient, für den keine Werte zum Screening vorlagen, hatte in allen Kategorien zu Woche 24 die Einstufung normal.

Sicherheit

Die Sicherheit wurde für alle Patienten der FAS-Population (alle 9 Patienten) erhoben und beinhaltete Ereignisse, die bis zum Zeitpunkt des Daten-cut-offs am 10. Juni 2014 eingetreten waren.

Für den Patienten, der Sebelipase alfa zunächst unter ATU erhielt, wurden nicht-schwerwiegende UE zunächst nicht berichtet, da der Prüfarzt nicht verpflichtet war, diese Informationen zu melden. Bei der Betrachtung der UE nach Zeitintervallen, wurden keine Ereignisse für diesen Patienten für Woche 0 bis Woche 39 (Zeitraum der Behandlung unter ATU) berichtet. Bei Betrachtung der UE nach Schweregrad, wurden für diesen Patienten die

Ereignisse mit dem höchsten Schweregrad dokumentiert, die unter der Behandlung in den Studien LAL-CL05 und/oder LAL-CL03 aufgetreten waren.

Tabelle 28: LAL-CL03 – Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte nach Alter der Patienten

Patienten mit...	Alle behandelten Patienten nach Alter, n (%)						
	Gesamt (N=9)	0 bis 3 Monate ¹⁾ (N=9)	>3 bis 6 Monate ¹⁾ (N=6)	>6 bis 12 Monate ¹⁾ (N=6)	>12 bis 18 Monate (N=5)	>18 bis 24 Monate (N=2)	>24 Monate (N=1)
UE	9 (100)	8 (89)	5 (83)	5 (83)	4 (80)	2 (100)	1 (100)
IAR ²⁾	4 (44)	3 (33)	2 (33)	3 (50)	2 (40)	1 (50)	1 (100)
SUE	8 (89)	7 (78)	4 (67)	3 (50)	1 (20)	2 (100)	0
Dosierungsanpassung durch UEs ³⁾	5 (56)	3 (33)	1 (17)	1 (17)	1 (20)	1 (50)	0
Studienabbruch durch UE	0	0	0	0	0	0	0
Tod ⁴⁾	3 (33)	3 (33)	0	0	0	0	0

¹⁾ Daten zu nicht-schwerwiegenden UEs waren nicht verfügbar für einen Patienten (02-001) von Studienwoche 0 bis 39 (etwa Monat 9)

²⁾ IAR schließt alle Ereignisse ein, die während einer Sebelipase alfa-Infusion oder innerhalb von vier Stunden nach einer Sebelipase alfa-Infusion auftraten, und die durch einen Prüfarzt als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden

³⁾ Anpassungen in der Dosierung umfassen eine Verminderung der Dosis, eine Unterbrechung der Dosierung sowie ein dauerhaftes Einstellen der Infusionen

⁴⁾ Entspricht dem Endpunkt Mortalität

Abkürzungen: IAR: infusionsassoziierte Reaktion, KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis

Insgesamt wurden bis zum Daten-cut-off 279 UEs für die 9 (100 %) Patienten berichtet. Die meisten dieser UEs fielen in die SOC gastrointestinale Erkrankungen (53 Ereignisse, 8 Patienten [89 %]) gefolgt von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (20 Ereignisse, 6 Patienten [67 %]) und Erkrankungen der Haut und des Unterzellgewebes (18 Ereignisse, 6 Patienten [67 %]). Die am häufigsten berichteten UEs (PT) waren Erbrechen (20 Ereignisse, 6 Patienten [67 %]), Durchfall (17 Ereignisse, 6 Patienten [67 %]), Pyrexie (26 Ereignisse, 5 Patienten [56 %]), Rhinitis (7 Ereignisse, 5 Patienten [56 %]), Anämie (5 Ereignisse, 4 Patienten [44 %]) und Husten (11 Ereignisse, 3 Patienten [33 %]).

Tabelle 29: LAL-CL03 – UEs, die bei mehr als einem Patienten auftraten

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Ereignisse n (%)	Patienten n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53	8 (89)
Erbrechen	20	6 (67)
Durchfall	17	6 (67)
Zahnen	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)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Ereignisse n (%)	Patienten n (%)
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	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)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44	5 (56)
Fieber	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)

Abkürzungen: PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term), SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Drei Patienten hatten UEs des CTCAE-Grades 5 (fatale Ereignisse) (Tabelle 28). Diese Ereignisse wurden als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet.

UEs des CTCAE-Grades 4 wurden für 3 Patienten berichtet. Ein Patient hatte eine Grad 4 Bradykardie 6 Tage nach der ersten Dosis von Sebelipase alfa (0,35 mg/kg), die zum Zeitpunkt des Todes des Patienten durch Leberversagen am Tag 6 noch vorlag und als nicht-schwerwiegend und nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurde. Ein weiterer Patient, der eine Anamnese von Gelbsucht und Anämie hatte, erlebte eine Grad 4 Thrombozytopenie in Verbindung mit einer Grad 3 Anämie beginnend an Tag 1 (0,35 mg/kg). Diese UEs waren noch zum Zeitpunkt des Todes des Patienten aufgrund von Herzstillstand an Tag 26 vorhanden und wurden als nicht-schwerwiegend und nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Der dritte Patient hatte eine Anamnese von Erbrechen und erlebte unregelmäßige Perioden von Erbrechen und

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Sebelipase alfa

schwerwiegender Diarrhö. Der Patient hatte darüber hinaus Grad 4 SUEs von Dehydrierung und metabolischer Azidose ab Tag 105 (3 mg/kg wöchentlich). Diese Ereignisse konnten ab Tag 109 nach Behandlung gelöst werden und wurden als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

4 (44 %) Patienten hatten UEs mit einem maximalen CTCAE-Schweregrad 3. Dies betraf am häufigsten Ereignisse innerhalb der SOCs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (3 [33 %] Patienten), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (2 [22 %] Patienten), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (2 [22 %] Patienten) und Gefäßerkrankungen (2 [22 %] Patienten). Für einen Patienten wurden UEs des Grades 3 als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft, davon 2 Episoden von Tachykardie und eine Episode der Blässe. Ein Tachykardie-Ereignis und das Blässe-Ereignis wurden als schwerwiegend beurteilt und alle diese Ereignisse wurden als IARs eingestuft.

Es wurden insgesamt 31 SUEs bei 8 (89 %) Patienten berichtet. Ein Patient erlebte ein SUE, dass als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurde. Dieser Patient erlebte eine schwerwiegende IAR des Grades 3 mit Tachykardie und Blässe und Grad 2 Schüttelfrost und Fieber an Tag 84 (Woche 12) während der Behandlung mit Sebelipase alfa in einer Dosis von 3 mg/kg wöchentlich. Alle 4 SUEs wurden am selben Tag nach Unterbrechung der Infusion und Verabreichung von Antihistamin, Paracetamol und IV Natriumchlorid gelöst. Drei Patienten starben an den Folgen von SUEs (siehe oben). Die 5 anderen Patienten mit SUEs wurden zum Zeitpunkt des Daten-cut-offs weiterhin mit Sebelipase alfa behandelt und die SUEs lagen nicht mehr vor.

Die Sebelipase alfa-Dosierung wurde im Laufe der Studie für 5 Patienten (56 %) angepasst (Dosierungsunterbrechung oder Reduktion der Dosis). Bei keinem Patienten wurde die Dosis dauerhaft aufgrund von UEs reduziert.

Im Studienprotokoll wurden IARs als UEs von besonderem Interesse definiert. 4 der 9 Patienten (44 %) (bzw. 4 der 6 Patienten [67 %], die mehr als vier Infusionen erhalten haben [PPS-Population]) entwickelten insgesamt 47 IARs. Als häufigste UE wurden in diesem Zusammenhang Fieber (Pyrexie), Erbrechen und Tachykardie beobachtet. 3 Patienten hatten wiederkehrende IARs nach Infusionen mit 1 mg/kg und 3 mg/kg der Studienmedikation, die als moderat bis schwer eingestuft wurden. Die meisten IARs, die im Laufe der Studie beschrieben wurden, waren mild (CTCAE-Grad 1). Moderate bis schwere IARs (CTCAE-Grad 2 bis 3) wurden für 3 Patienten mit einer Studienmedikation von 3 mg/kg berichtet. Zwei Patienten hatten jeweils eine moderate IAR (Nesselsucht bzw. ein Ödem an der Infusionsstelle). Ein weiterer Patient erlebte 9 moderate bis schwere IARs: Moderates Fieber und schwere Tachykardie in Studienwoche 6, moderater Schüttelfrost, moderates Fieber sowie schwere Blässe und Tachykardie in Studienwoche 12 und moderater Schüttelfrost, moderates Fieber sowie moderate verringerte Sauerstoffsättigung in Studienwoche 34. Alle IARs konnten durch eine Unterbrechung der Infusion, eine Reduzierung der Infusionsrate und/oder durch konventionelle Maßnahmen mit Antipyretika und Antihistaminika kontrolliert werden. Keine der IAR führte zu einem Studienabbruch. Eine Vorbehandlung zur Vermeidung von IARs war routinemäßig nicht vorgesehen, wurde jedoch bei den 3 Patienten mit wiederkehrenden IARs durchgeführt.

2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Studie LAL-CL02 (ARISE) insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen für Kinder und Erwachsene mit LAL-Mangel und aus der Studie LAL-CL03 einen erheblichen Zusatznutzen für Kinder im Säuglingsalter ab. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

„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.

LAL-CL02 (ARISE)

Sebelipase alfa führt zu einer signifikanten Reduktion der ALT-Werte. Dieser Endpunkt wird, auch unter der Bezugnahme der Responder-Raten (ALT-Werte $\leq$ ULN und ALT-Werte $\leq$ 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.

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

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

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 Enzyersatztherapie ableiten.

LAL-CL03

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. [...]

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. [...]

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.“

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Sebelipase alfa

Sebelipase alfa ist zugelassen als langfristige Enzyzersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit LAL-Mangel. Die empfohlene Anfangsdosis bei Säuglingen (< 6 Monate) mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel beträgt 1 mg/kg, verabreicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion [2]. Eine Dosissteigerung auf einmal wöchentlich 3 mg/kg sollte je nach klinischem Ansprechen in Betracht gezogen werden [2]. Die empfohlene Dosis bei Kindern und Erwachsenen, die vor dem Alter von 6 Monaten keinen rasch fortschreitenden LAL-Mangel haben, beträgt 1 mg/kg, verabreicht einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion [2].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa wurde in zwei klinischen Studien untersucht, die der Zulassung zugrunde lagen, LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL03.

3.2 Design und Methodik der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Bei der Studie LAL-CL02 (ARISE) handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Studie der Phase 3 zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (≥ 4 Jahre). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Normalisierung der ALT-Werte. Der Nutzenbewertung liegt die 20-wöchige doppelblinde Behandlungsphase zugrunde, während welcher insgesamt 11 Infusionen Sebelipase alfa zu 1 mg/kg verabreicht wurden. Es wurden 36 Patienten im Sebelipase alfa-Arm und 30 Patienten im Placebo-Arm behandelt. Nur ein Patient (Sebelipase alfa-Gruppe) beendete die doppelblinde Studienphase nicht.

Insgesamt unterschieden sich die Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe und des Placebo-Arms zum Baseline nicht wesentlich. Die Patienten im Sebelipase alfa-Arm hatten zum Baseline seltener Hepatomegalie und erhöhte Transaminasen als die Patienten im Placebo-Arm (47 vs. 70 %; 33 vs. 43 %) sowie geringere LDL-C-Werte. LDL-C-Werte > 190 mg/dl zu Beginn der Studie traten bei 50 % der Patienten in der Sebelipase alfa-Gruppe und bei 67 % in der Placebo-Gruppe auf. Unterschiede zwischen den Gruppen zum Baseline wurden für Cholesterin und nicht-HDL-C beobachtet, mit höheren Mittelwerten in der Placebo-Gruppe als in der Sebelipase alfa-Gruppe. Der durchschnittliche Ausgangswert des Cholesterins lag bei 252,5 mg/dl (6,53 mmol/l) im Sebelipase alfa-Arm und bei 296,7 mg/dl (7,67 mmol/l) im Placebo-Arm, und der mittlere Ausgangswert des Nicht-HDL-C lag bei 220,5 mg/dl (5,7 mmol/l) im Sebelipase alfa-Arm und bei 263,8 mg/dl (6,8 mmol/l) im Placebo-Arm. Die Werte zum Baseline könnten auf einen leicht besseren Gesundheitszustand der Patienten im Sebelipase alfa-Arm zum Baseline hindeuten, ein nennenswerter Einfluss auf die Endpunkte der Studie wird dadurch jedoch nicht erwartet.

Die Zulassungspopulation stimmt mit der Studienpopulation der Studie LAL-CL02 (ARISE) bei Kindern und Erwachsenen überein.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

3.3 Design und Methodik der Studie LAL-CL03

Bei der Studie LAL-CL03 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Studie der Phase 2/3. Ziel 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. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Überleben bis zum 12. Lebensmonat. Es wurde eine Behandlungsdauer von mindestens 18 Monaten erwartet. Patienten konnten Sebelipase alfa darüber hinaus bis zu 4 Jahren erhalten. Es wurden 9 Patienten in der Studie LAL-CL03 mit Sebelipase alfa behandelt. Zum Datenschnitt für den Studienbericht lag die Gesamtdauer der Exposition mit Sebelipase alfa bei 478 Wochen mit einem Median von 60,3 Wochen pro Patient (0,1 bis 164,7 Wochen). Im Median lag die Gesamtanzahl an Infusionen pro Patienten bei 61 (1 bis 146) und der Großteil der Infusionen wurde mit einer Dosierung von 1 mg/kg (Median 10 Infusionen, 2 bis 86) und 3 mg/kg (Median 54 Infusionen, 18 bis 64) verabreicht.

Die Zulassungspopulation stimmt mit der Studienpopulation der Studie LAL-CL 03 bei Kindern im Säuglingsalter überein. In der Studie LAL-CL03 betrug die Anfangsdosis 0,35 mg/kg wöchentlich und wurde auf 1 mg/kg wöchentlich eskaliert. Patienten, die basierend auf im Protokoll definierten Kriterien nach 4 Infusionen mit 1 mg/kg wöchentlich ein suboptimales Ansprechen aufwiesen, kamen für eine weitere Dosis Eskalation auf 3 mg/kg wöchentlich in Frage. Im Laufe der Durchführung der Studie wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass eine Dosissteigerung bis 5 mg/kg wöchentlich für Patienten möglich war, für die Hinweise auf ein anhaltendes suboptimales Ansprechen oder Verlust der Wirksamkeit in Verbindung mit neutralisierenden Antikörpern vorlagen. Zwei Patienten verstarben vor der Eskalation auf 1 mg/kg und ein Patient starb nach 2 Infusionen mit 1 mg/kg. Alle anderen 6 Patienten eskalierten auf 3 mg/kg wöchentlich aufgrund unzureichenden Ansprechens. Ein Patient eskalierte die Dosis anschließend auf 5 mg/kg wöchentlich aufgrund eines weiterhin vorliegenden suboptimalen Ansprechens in Zusammenhang mit dem Nachweis des Vorliegens neutralisierender Antikörper. Die Eskalation auf 5 mg/kg wird in der Fachinformation von Sebelipase alfa aufgrund der geringen Datenlage nicht empfohlen [2].

Ein Patient wurde unter Amendment 8 aufgenommen. Dieser Patient wies keine frühen Gedeihstörungen gemäß Definition der Studie auf, es lag jedoch ein schwerer und rapid-progressiver Krankheitsverlauf vor. Dieser Patient hatte die Sebelipase alfa Therapie zunächst unter einer Temporary Use Authorisation (ATU) erhalten.

Als Referenz für das Überleben bis zum 12. Lebensmonat bei Patienten im Säuglingsalter wurde für die einarmige Studie LAL-CL03 eine historische Kontrolle aus der Studie LAL-1-NH01 herangezogen. LAL-1-NH01 ist eine retrospektive Studie mit dem Ziel, das Krankheitsbild und den Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter zu untersuchen. Eine Intervention wurde nicht durchgeführt. Der pU begründet die externe bzw. historische Kontrolle nachvollziehbar mit dem vorliegenden fatalen Krankheitsverlauf und den fehlenden Behandlungsmöglichkeiten. Vergleiche für andere Endpunkte als Gesamtüberleben, die post-hoc für das Dossier erstellt wurden, wurden Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsmethoden und -zeitpunkte sowie der geringen Datenlage nicht als valide angesehen und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Da in der

LAL-CL03-Studie durch Amendment 8 ein Patient in die Studie aufgenommen wurde, der das Kriterium der frühen Gedeihstörung nicht erfüllte, wurden zwei historische Kontrollen aus den Daten der LAL-1-NH01-Studie gebildet: 1) unbehandelte Patienten, die frühe Gedeihstörungen aufwiesen (n=21) und 2) unbehandelte Patienten, die keine frühen Gedeihstörungen aufweisen mussten (n=25).

Da es sich bei der Studie LAL-CL03 um eine nicht randomisierte, einarmige Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3.4 Wirksamkeit in der Studie LAL-CL02 (ARISE)

LDL-Cholesterin

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird LDL-C als Surrogat unklarer Validität für koronare Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität berücksichtigt. In der Sebelipase alfa-Gruppe wurde zum Ende der doppelblinden Studienperiode eine größere mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zum Baseline erreicht als in der Placebo-Gruppe (-28,4 % [von 190 mg/dL auf 139 mg/dL] vs. -6,2 % [von 230 mg/dL auf 213 mg/dL]). Dies entsprach einem Unterschied von -22,2 % zwischen den Gruppen zu Gunsten von Sebelipase alfa. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Fatigue gemessen mittels FACIT-Fatigue

Der patientenrelevante Endpunkt Fatigue wurde mittels des validierten FACIT-Fatigue Fragebogens erhoben. Insgesamt zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung im Symptom Fatigue zwischen den Behandlungsgruppen.

Primärer Endpunkt – Normalisierung der ALT-Werte

Der primäre Endpunkt erreichte statistische Signifikanz mit einem Unterschied von 24 % und einem p-Wert von 0,0271 zum letzten Messzeitpunkt in der doppelblinden Behandlungsphase. Eine deutliche Absenkung der ALT-Werte setzte früh ein und hielt sich über den Verlauf der doppelblinden Studienphase.

Der pU berichtet Serum-ALT-Werte als Surrogat-Endpunkt für Leberschädigungen. In einer Meta-Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen ALT-Erhöhung und Mortalität gezeigt werden (ca. 24 % Anstieg in Mortalität aufgrund von Lebererkrankungen mit 5 U/L ALT-Steigerung: HR 1,24, 95 % KI 1,23-1,25; basierend auf 3 Studien, $I^2=84\%$) [26]. Eine ausreichende Validierung der ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität (z.B. Fibrose) oder Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel liegt nicht vor. Der Endpunkt wird ergänzend in der Nutzenbewertung herangezogen.

3.5 Lebensqualität in der Studie LAL-CL02 (ARISE)

CLDQ

Beim CLDQ handelt es sich um ein gut untersuchtes Instrument zur Messung des patientenrelevanten Endpunkts Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung mit ausreichender Testgüte. Weder in einer der einzelnen Domänen des CLDQ noch im Gesamtscore lag eine statistisch signifikante Änderung der Werte von Baseline zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Behandlungsphase vor.

PedsQL

Beim PedsQL-Inventory handelt es sich um ein gut untersuchtes Instrument zur Messung des patientenrelevanten Endpunkts Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen mit ausreichender Testgüte. Weder in einer der einzelnen Domänen des PedsQL noch im Gesamtscore lag eine statistisch signifikante Änderung der Werte von Baseline zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Behandlungsphase vor.

3.6 Sicherheit in der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Die häufigsten UEs unter den 36 Patienten in der Sebelipase alfa-Gruppe, die während der doppelblinden Studienperiode berichtet wurden, waren Kopfschmerzen (10 Patienten, 28 %), Pyrexie (7 Patienten, 19 %) und Durchfall, oropharyngeale und Infektionen der oberen Atemwege (jeweils 6 Patienten, 17 %). Ereignisse, die mit einer Differenz von > 5 % häufiger in der Sebelipase alfa-Gruppe auftraten als in der Placebo-Gruppe waren Kopfschmerzen (28 % [10 von 36] im Vergleich zu 20 % [6 von 30]) und oropharyngeale Schmerzen (17 % [6 von 36 Patienten] im Vergleich zu 3 % [1 von 30 Patienten]).

Bei 3 (8 %) der 36 Patienten in der Sebelipase alfa-Gruppe und 1 (3 %) der 30 Patienten in der Placebo-Gruppe trat mindestens ein schweres UE auf. Es traten keine Todesfälle während der doppelblinden Behandlungsperiode auf. Die Häufigkeit von SUEs lag bei 5 % (3 von 66) im gesamten Patientenkollektiv. SUEs, die bei Patienten im Sebelipase alfa-Arm berichtet wurden, waren Gastritis und IAR (jeweils 1 Patient, 3 %). Das einzige SUE im Placebo Placebo-Arm war ein Verkehrsunfall (1 Patient, 3 %).

Im Studienprotokoll wurden IARs als UEs von besonderem Interesse definiert. Während der doppelblinden Studienphase erlebten 2 (6 %) der 36 Patienten in der Sebelipase alfa-Gruppe insgesamt 10 IARs und 4 (13 %) der 30 Patienten in der Placebo-Gruppe erlebten insgesamt 5 IARs. In der Sebelipase alfa-Gruppe traten bei einem Patienten IARs bei der ersten und zweiten Infusion der Studienmedikation auf. Dieser Patient erlebte nach der zweiten Infusion eine schwerwiegende IAR, die zum Studienabbruch führte. Der andere Patient mit IAR im Sebelipase-Arm konnte die Behandlung fortsetzen und alle anderen IARs wurden vom Prüfarzt als mild und nicht schwerwiegend eingestuft.

Alle Patienten, die die doppelblinde Studienphase beendeten, wechselten in die Open-label-Phase und alle diese Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Datenerfassung für den klinischen

Studienbericht weiterhin Sebelipase alfa. Zusätzliche Daten zum Sicherheitsprofil aus dem Open-label-Zeitraum waren bisher konsistent mit den Daten aus der doppelblinden Studienphase. Zwei (7 %) Patienten, die zuvor in der Placebo-Gruppe waren und Sebelipase alfa in der offenen Studienphase erhielten erlebten milde IARs, die nicht zu einem Abbruch der Studienmedikation führten und bei späteren Infusionen nicht mehr auftraten. Ein Patient in der Placebo/Sebelipase alfa-Gruppe erlebte ein SUE (milde Gastroenteritis).

3.7 Wirksamkeit in der Studie LAL-CL03

Primärer Endpunkt: Überleben bis zum 12. Lebensmonat

In der Studie LAL-CL03 überlebten 6 von 9 Patienten bis zum 12. Lebensmonat. In der historischen, retrospektiven Studie LAL-1-NH01 überlebte in der Gruppe der Patienten mit Gedeihstörungen (n=21) keiner bis zum 12. Lebensmonat und in der Gruppe der Patienten, die keine Gedeihstörungen aufweisen mussten (n=25) überlebte ein Patient bis zum 12. Lebensmonat. Die Behandlung mit Sebelipase alfa führte im Vergleich zur historischen Kontrolle der Patienten mit Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten (n=21) zu einer Verbesserung der Überlebensrate von Säuglingen mit LAL-Mangel von RR: 28,60; 95 % KI [1,1778; 459,930]; p = 0,0180 und im Vergleich zu Patienten, die keine Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufweisen mussten (n=25) zu einer Verbesserung von RR: 16,67; 95 % KI [2,312; 120,128]; p = 0,0052.

6 der 9 Patienten in der Studie LAL-CL03 waren zum Zeitpunkt des Daten-cut-offs für den klinischen Studienbericht am Leben (10. Juni 2014). Das Alter dieser Patienten zu diesem Zeitpunkt war 12, 16, 16, 20, 25 und 42 Monate. Ein Patient der Studie LAL-1-NH01 überlebte über den 12 Lebensmonat hinaus. Dieser Patient starb nach 19 Monaten.

Altersabhängiges Gewicht (WFA)

WFA wurde im Zuge der Studie LAL-CL03 als ein Maß für das Gedeihen, bzw. für Gedeihstörungen der Patienten erfasst. Zu Baseline lag das mediane WFA-Perzentil bei 3 % (n=8) mit einer Spanne von 0 % bis 11,5 % bei den 7 Patienten mit frühen Gedeihstörungen und ein WFA-Perzentil von 77 % bei dem Patienten, der noch keine frühen Gedeihstörungen aufwies. 97 % gesunder Säuglinge aus einer Studie der WHO wiesen ein höheres altersabhängiges Gewicht auf als Patienten der LAL-CL03-Studie [40]. Alle 6 Patienten, die über Behandlungswoche 4 hinaus überlebten, zeigten Verbesserungen der WFA Perzentile während der Behandlung mit Sebelipase alfa. Drei dieser Patienten erreichten WFA Perzentile an der Grenze zu oder oberhalb des 25. Perzentils, ein Patient oberhalb des 75. Perzentils und ein Patient erreichte ein WFA oberhalb des 90. Perzentils. Der Patient mit dem niedrigsten WFA-Perzentil zur Geburt erlebte eine Verbesserung des WFA, blieb aber unterhalb des 10. Perzentils.

Lebervolumen

Da es sich bei der Patientenpopulation in LAL-CL03 um Kinder im Säuglingsalter handelt, kann eine zusätzliche Erfassung patientenrelevanter Symptome, die im Zusammenhang mit einer Vergrößerung der Organe, bzw. der Reduktion der Organgröße stehen (z.B. Schmerzen), nur sehr eingeschränkt umgesetzt werden. Die Reduktion des Lebervolumens sowie die Reduktion des Milzvolumens werden daher als Indikatoren für eine Verbesserung der Symptomatik herangezogen.

MRT-Daten zum Leber- und Milzvolumen lagen von 6 Patienten vor, wobei nur bei 3 Patienten Daten zu Screening und mindestens einem weiteren Datenpunkt zu Post-Baseline vorlagen.

Lebervolumen: Ein Patient zeigte eine vergrößerte Leber im Vergleich zu Normalwerten während des Screenings (2,92 MN). Das Lebervolumen verringerte sich zu Woche 14 auf 1,41 MN und blieb bis Woche 52 auf diesem Wert stabil. Ein weiterer Patient wies zum Screening einen Wert von 1,87 MN auf, der sich im Laufe der Studie nicht nennenswert veränderte. Ein dritter Patient hatte einen Baselinewert von 2,68 MN, der sich zum Messzeitpunkt nach 24 Wochen nicht veränderte und zu Woche 52 auf 2,00 MN sank.

Milzvolumen: Ein Patient zeigte eine vergrößerte Milz im Vergleich zu Normalwerten während des Screenings (4,94 MN). Das Milzvolumen verringerte sich bis Woche 24 auf 4,22 MN und auf 3,62 MN zu Woche 112. Nach dem Wechsel auf ein zweiwöchiges Dosierungsregime verschlechterte sich der Wert zu Woche 148 auf 4,85 MN. Ein weiterer Patient wies zum Screening einen Wert von 5,53 MN auf, der sich im Laufe der Studie zu Woche 24 auf 3,18 MN verbesserte und zu Woche 52 wieder leicht auf einen Wert von 3,59 MN anstieg. Ein dritter Patient hatte einen Baselinewert von 4,05 MN und erreichte zu Woche 14 einen Wert von 1,87 MN der anschließend stabil blieb.

Denver II-Entwicklungstest

Drei Patienten wurden mit dem Denver II-Entwicklungstest zum Screening getestet. Für insgesamt 5 Patienten lagen keine Ergebnisse zu Screening oder Studienbeginn sondern lediglich zu Post-Baseline vor (Studienwoche 24). Für 2 der 3 Patienten mit Ergebnissen zum Screeningzeitpunkt lagen Daten zu einem späteren Zeitpunkt vor (Studienwoche 24). Ein Patient, der zum Screening in allen Domänen Auffälligkeiten zeigte, wurde auch zu Woche 24 weiterhin in allen Domänen als auffällig bewertet. Ein Patient, der zum Screening keine Auffälligkeiten gezeigt hatte, zeigte eine auffällige Grobmotorik in Studienwoche 24.

Grundsätzlich wird die motorische, soziale und sprachliche Entwicklung der Kinder als patientenrelevant angesehen. Die Validität der Ergebnisse aus dem Denver II-Entwicklungstest ist jedoch fraglich, da die Einteilung in die Kategorien normal, auffällig oder abnorm nicht ausreichend dargelegt wurde.

3.8 Lebensqualität in der Studie LAL-CL03

Eine Auswertung zur Lebensqualität wurde weder in der Zulassungsstudie noch in weiteren, vom pU vorgelegten Unterlagen, durchgeführt.

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Sebelipase alfa

3.9 Sicherheit in der Studie LAL-CL03

Bis zum Daten-cut-off wurden 279 UEs für die 9 (100 %) Patienten berichtet. Die am häufigsten berichteten UEs waren Erbrechen (20 Ereignisse, 6 Patienten [67 %]), Durchfall (17 Ereignisse, 6 Patienten [67 %]) und Pyrexie (26 Ereignisse, 5 Patienten [56 %]). UEs des CTCAE-Grades 4 wurden für 3 Patienten berichtet (Bradykardie, Thrombozytopenie, Dehydrierung und metabolische Azidose). 4 (44 %) Patienten hatten UEs mit einem maximalen CTCAE-Schweregrad 3. Dies betraf am häufigsten Ereignisse innerhalb der SOCs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (3 [33 %] Patienten), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (2 [22 %] Patienten), Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (2 [22 %] Patienten) und Gefäßerkrankungen (2 [22 %] Patienten).

Es wurden insgesamt 31 SUEs bei 8 (89 %) Patienten berichtet. Ein Patient erlebte ein SUE, dass als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurde. Dieser Patient erlebte eine schwerwiegende IAR des Grades 3 mit Tachykardie und Blässe und Grade 2 Schüttelfrost und Fieber an Tag 84 (Woche 12) während der Behandlung mit Sebelipase alfa in einer Dosis von 3 mg/kg wöchentlich. Alle 4 SUEs wurden am selben Tag nach Unterbrechung der Infusion und Verabreichung von Antihistamin, Paracetamol und IV Natriumchlorid gelöst. Drei Patienten starben an den Folgen von SUEs (Leberversagen, intraperitoneale Blutung und Herzstillstand). Die 5 anderen Patienten mit SUEs wurden zum Zeitpunkt des Daten-cut-offs weiterhin mit Sebelipase alfa behandelt und die SUEs lagen nicht mehr vor.

Im Studienprotokoll wurden IARs als UE von besonderem Interesse definiert. 4 der 9 Patienten (44 %) entwickelten insgesamt 47 IARs. Als häufigste UE wurden in diesem Zusammenhang Fieber (Pyrexie), Erbrechen und Tachykardie beobachtet. Moderate bis schwere IARs (CTCAE-Grad 2 bis 3) wurden für drei Patienten mit einer Studienmedikation von 3 mg/kg berichtet (moderate Nesselsucht bzw. ein Ödem an der Infusionsstelle, moderates Fieber und schwere Tachykardie, moderater Schüttelfrost, moderates Fieber, schwere Blässe, moderate verringerte Sauerstoffsättigung). Alle IARs konnten durch eine Unterbrechung der Infusion, eine Reduzierung der Infusionsrate und/oder durch konventionelle Maßnahmen mit Antipyretika und Antihistaminika kontrolliert werden.

3.10 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Aufgrund der kurzen Laufzeit der Studie und dem langsamen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels bei Kindern und Erwachsenen wurde in der Studie LAL-CL02 (ARISE) Mortalität nicht erfasst. Als primärer Endpunkt wurde die Normalisierung der ALT untersucht. Eine ausreichende Validierung der ALT-Normalisierung für Morbidität oder Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel liegt nicht vor. Der Endpunkt wurde ergänzend in der Nutzenbewertung beschrieben. Die Endpunkte Anstieg der HDL-C Werte, Reduktion des Leber- und Milzvolumens und Reduktion des Leber- und Milzfettanteils wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da für sie keine Validierungen als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vorliegen. Im Folgenden werden die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte

Dyslipidämie, Lebertvolumen und -fettanteil sowie Milzvolumen und –Fettanteil der Studie LAL-CL02 (ARISE) kurz zusammengefasst.

Dyslipidämie: Die Behandlung mit Sebelipase alfa führte im Vergleich zu Placebo in der Studie LAL-CL02 (ARISE) zu einer statistisch signifikant größeren mittleren prozentualen Änderung des LDL-C-Spiegels vom Ausgangswert bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (-28 % vs. 6 %). Die Ergebnisse für Nicht-HDL-C (-28 % versus 7 %, $p < 0,0001$) und Triglyceride (-25 % versus -11 %, $p = 0,0375$) waren vergleichbar. Zudem wurde ein statistisch signifikanter Anstieg des HDL-C-Spiegels zugunsten der Sebelipase alfa-Gruppe beobachtet (20 % versus 0,3 %, $p < 0,0001$).

Lebertvolumen und –fettanteil: Zu Baseline betrug das Lebertvolumen aller Patienten im Mittel das 1,5-fache des Normalen. Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe wiesen eine mittlere Reduktion des Lebertvolumens um 10,3 % auf (von 1,4 % auf 1,3 %). Die Behandlungsdifferenz war statistisch signifikant (-7,6 %, $p = 0,0068$). Der mittlere Fettanteil der Leber betrug zu Baseline 8 %. In der Sebelipase alfa-Gruppe wurde eine mittlere Reduktion des Leberfettanteils um 32 % erreicht (von 8,7 % auf 5,2 %), im Vergleich zu 4 % in der Placebo-Gruppe. Die Behandlungsdifferenz war statistisch signifikant (-28 %, $p < 0,0001$). Symptome, die mit einer vergrößerten Leber in Zusammenhang stehen, wurden nicht zusätzlich erfasst.

Milzvolumen und –fettanteil: Zu Baseline betrug das Milzvolumen aller Patienten im Mittel das 3-fache des Normalen. Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe wiesen eine mittlere Reduktion des Lebertvolumens um 6,8 % (von 3,4 % auf 3,0 %) auf. Die Behandlungsdifferenz war statistisch signifikant (-12,5 %, $p = 0,0002$). Zu Baseline betrug der mittlere Fettanteil der Milz der Patienten 1,4 %. In der Sebelipase alfa-Gruppe wurde eine mittlere Reduktion des Milzfettanteils um 38,7 % erreicht (von 1,5 % auf 1,1 %), im Vergleich zu einem Anstieg von 24,7 % in der Placebo-Gruppe. Die Behandlungsdifferenz war statistisch signifikant (-14 %, $p < 0,0001$). Symptome, die mit einer vergrößerten Milz in Zusammenhang stehen, wurden nicht zusätzlich erfasst.

Die Ergebnisse für Lebertvolumen und Milzvolumen sind statistisch signifikant jedoch in ihrem Ausmaß gering. Mit Organvolumen in Zusammenhang stehende patientenrelevante Endpunkte wie Oberbauchbeschwerden oder Schmerzen wurden nicht erhoben. Damit bleiben Stellenwert und Validität der Endpunkte Lebertvolumen und Milzvolumen unklar. Gleiches gilt für die Endpunkte Leberfettanteil und Milzfettanteil. Bis auf Fatigue wurden keine Symptome als Wirksamkeitsendpunkte berichtet und die Relevanz des Symptoms Fatigue für Patienten mit LAL-Mangel ist unklar. Insgesamt liegen damit nur wenige patientenrelevante Endpunkte für die Beurteilung von Sebelipase alfa bei Kindern und Erwachsenen vor (LDL-C, Fatigue, Lebensqualität, Sicherheit).

Für Patienten im Säuglingsalter liegen Daten zur Mortalität vor. In dieser Population versterben die Patienten meist bereits innerhalb der ersten 12 Lebensmonate. Aufgrund der fehlenden Therapieoptionen wurde in der Studie LAL-CL03 keine Kontrollgruppe gebildet sondern eine historische Kontrolle gewählt und deren Daten den Patientenakten entnommen. Die historische Kontrolle unterliegt einem erheblichen Verzerrungspotential, da die Datenerhebung mit unterschiedlichen Methoden, zu unterschiedlichen Zeitpunkten und unter

Berücksichtigung unterschiedlicher Parameter durchgeführt wurde. Die Patienten der LAL-1-NH01-Studie wurden nach dem 1. Januar 1985 diagnostiziert. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der historischen Kontrolle eingeschlossenen Kinder aufgrund des allgemeinen medizinischen Fortschritts unter heutigen Bedingungen ein längeres Überleben hätten erreichen können. Zudem hatten die in LAL-CL03 eingeschlossenen Kinder bereits mindestens bis zum Einschluss überlebt. Das mittlere Alter bei der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation lag bei 3,4 Monaten, wobei der jüngste Patient 1,1 Monate und der älteste Patient 5,8 Monate alt war. Hinsichtlich des Überlebens zeigte sich im Vergleich zur historischen Kontrolle unter Berücksichtigung des erheblichen Verzerrungspotentials eine zum Teil deutliche Verlängerung des Überlebens über den 12. Lebensmonat hinaus. 6 der 9 Kinder waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung am Leben. Zu diesem Zeitpunkt waren 4 Kinder über 18 Monate alt und ein Kind hatte bereits den 42. Lebensmonat erreicht. Von den 25 Kindern der historischen Vergleichsgruppe waren 24 vor dem 12. Lebensmonat verstorben und ein Kind verstarb im 19. Lebensmonat. Zwar deuten die Daten auf einen Überlebensvorteil der Kinder durch die Behandlung mit Sebelipase alfa hin, in der Studie LAL-CL03 fehlen jedoch weiterführende, hinreichend aussagekräftige Angaben über den Gesundheitszustand der Kinder. Die Daten aus dem Denver II-Entwicklungstest liegen nicht für alle Patienten vor und sind nicht aussagekräftig genug, um eine Einschätzung über den Gesundheitszustand der Kinder ableiten zu können.

Die Patienten müssen lebenslang mit Sebelipase alfa behandelt werden, da die Gendefekte durch die Therapie nicht behoben werden. Die vorliegenden Daten lassen jedoch keine Rückschlüsse auf Langzeitwirkungen über 36 Monate hinaus zu. In den fortlaufenden klinischen Studien werden weitere Langzeitdaten erhoben und die EMA forderte darüber hinaus die Einrichtung eines Patientenregisters, um Langzeitdaten zur Wirksamkeit zu erfassen.

3.11 Zusammenfassende Einschätzung der Sicherheit

In Studie LAL-CL02 (ARISE) wiesen 5 der 35 Patienten in der Sebelipase alfa-Gruppe, für die Daten zur Verfügung standen, mindestens einen positiven Anti-Wirkstoff-Antikörper (ADA)-Titer während der doppelblinden Behandlungsperiode auf. Im Allgemeinen waren die ADA-Titer niedrig und wurden nicht anhaltend. Während der doppelblinden Behandlungsperiode hatten 3 Patienten positive ADA-Titer nur zu einem einzigen Zeitpunkt, und 2 Patienten hatten positive Titer bei mehr als einem Zeitpunkt. Zwei der 5 Patienten mit einem positiven ADA-Titer waren zu Woche 4 positiv (erster Post-Baseline-Zeitpunkt) und am Ende der doppelblinden Behandlungsperiode in Woche 20 hatte nur ein Patient einen positiven Titer. Keiner der Patienten in der Placebo-Gruppe hatte einen positiven ADA-Titer während der doppelblinden Behandlungsperiode.

In Studie LAL-CL03 hatten 4 der 7 Probanden, für die Daten vorlagen einen positiven ADA-Titer zu mindestens einem Zeitpunkt. Bei einem Patienten zeigte sich ein positiver ADA-Titer zuerst in Woche 5, bei 2 Patienten in Woche 8 und bei einem Patienten in Woche 59. Drei der Patienten erhielten Sebelipase alfa in einer Dosis von 1 mg/kg wöchentlich und ein Patient

erhielt 3 mg/kg wöchentlich. Die Titer der Anti-Wirkstoff-Antikörper gingen bei 3 der 4 Patienten während der weiteren Behandlung auf Werte unter der Nachweisgrenze zurück. Zwei der 4 Patienten, die positiv getestet wurden, waren ebenfalls positiv auf neutralisierende Antikörper getestet worden

Einer dieser 2 Patienten zeigte mögliche Anzeichen eines Effektes von ADA auf das klinische Ansprechen mit suboptimalen Wachstumsraten, auch nach Dosiserhöhung auf 3 mg/kg wöchentlich. Bei diesem Patienten wurde die Dosierung auf 5 mg/kg gesteigert.

Die EMA geht nicht von einem Einfluss von ADA auf Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa aus, macht jedoch darauf aufmerksam, dass zu endgültigen Beurteilung des Einflusses von Immunogenität zu wenige Daten vorliegen [14].

Insgesamt waren schwere UE selten und die Behandlung mit Sebelipase alfa wurde von der EMA als sicher eingestuft [14]. Vor allem bei Kindern im Säuglingsalter ist die Datenlage jedoch sehr gering. Die EMA forderte die Erfassung weiterer Sicherheitsaspekte vor allem zu Überempfindlichkeitsreaktionen, Anaphylaxie und ADAs im Zuge eines Patientenregisters.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Sebelipase alfa sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselstörungen oder chronischen Lebererkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Sebelipase alfa ist zugelassen als langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten aller Altersgruppen mit LAL-Mangel. Die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa basiert auf den zulassungsbegründenden Studien LAL-CL02 (ARISE) bei Kindern und Erwachsenen ≥ 4 Jahre und LAL-CL03 bei Kindern im Säuglingsalter. Die Studie LAL-CL02 (ARISE) ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, verblindete, 20-wöchige, klinische Studie der Phase 3 und Studie LAL-CL03 ist eine nicht randomisierte, offene, einarmige Studie der Phase 2/3.

LAL-CL02 (ARISE) - Kinder und Erwachsene

Die Ergebnisse der Studie LAL-CL02 (ARISE) werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Sebelipase alfa ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ($\uparrow$) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ($\downarrow$) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ($\leftrightarrow$) gezeigt werden konnte.

Tabelle 30: LAL-CL02 (ARISE) - Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt	Sebelipase alfa (N=36) vs. Placebo (N=30)	Effekt
Morbidität		
Veränderung LDL-C (mg/dL), MW (SD) prozentual ¹⁾	-28,5 (22,3) vs. -6,3 (13,0)	$\uparrow\uparrow$
FACIT-Fatigue, Veränderung zwischen Baseline und letztem Messzeitpunkt nach 20 Wochen, MW ^{2),3)}	-0,2 (n=13) vs. 0 (n=7)	$\leftrightarrow$
Lebensqualität		
CLDQ, Veränderung zwischen Baseline und letztem Messzeitpunkt nach 20 Wochen, MW ^{3),4)}	0,11 (n=13) vs. 0,31 (n=7)	$\leftrightarrow$
PedsQL-Fragebogen, Veränderung zwischen Baseline und letztem Messzeitpunkt nach 20 Wochen, MW ^{5),6)}	-2,38 (n=22) vs. -0,63 (n=23)	$\leftrightarrow$
Sicherheit		
Schwere UE, n (%)	3 (8) vs. 1 (3)	$\leftrightarrow$
SUE, n (%)	2 (6) vs. 1 (3)	$\leftrightarrow$
IAR, n (%)	2 (6) vs. 4 (13)	$\leftrightarrow$

¹⁾ Der Baselinewert lag in der Sebelipase alfa-Gruppe bei 189,9 mg/dL und sank auf 138,8 (66,4) mg/dL und in der Placebo-Gruppe bei 229,5 mg/dL und sank auf 213,3 mg/dL

²⁾ Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin. Der Score hat eine Spanne von 0 bis 52, wobei ein Wert < 30 eine schwere Fatigue bedeutet. Der Baselinewert lag in der Sebelipase alfa-Gruppe bei 44,3 und in der Placebo-Gruppe bei 38,6

³⁾ Der Fragebogen wurde allen Patienten vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies traf auf 20 Patienten zu, 13 im Sebelipase alfa-Arm und 7 im Placebo-Arm

⁴⁾ Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin. Die Skala beinhaltet Werte von 0 bis 7

⁵⁾ Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin. Die Skala beinhaltet Werte von 0 bis 100

⁶⁾ Für 2 der 23 Patienten der Sebelipase alfa Gruppe lag kein Wert zu Woche 20 vor. Für einen Patienten konnte der Wert aus Woche 10 ersetzt werden, für den anderen Patienten lag auch aus Woche 10 kein Wert vor. Für alle 23 Patienten der Placebo-Gruppe lagen Daten zu Woche 20 vor

Abkürzungen: CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire, FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, IAR: infusionsassoziierte Reaktion, LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, MD: Mittelwertdifferenz, MW: Mittelwert, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, SD: Standardabweichung, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis

LAL-CL03 - Kinder im Säuglingsalter

Da es sich um eine einarmige Studie handelt, werden die Ergebnisse der Studie LAL-CL03 deskriptiv zusammengefasst. In der Studie LAL-CL03 war der primäre Endpunkt Überleben bis zum 12. Lebensmonat. 6 von 9 Patienten erreichten diesen Endpunkt. Als Referenz für das Überleben bis zum 12. Lebensmonat bei Patienten im Säuglingsalter wurde für die einarmige Studie LAL-CL03 eine historische Kontrolle herangezogen. Aus der Kontrollpopulation überlebte ein Patient über den 12. Lebensmonat hinaus. Sechs der 9 Patienten in der Studie LAL-CL03 waren zum Zeitpunkt des Daten-cut-offs für den klinischen Studienbericht am Leben. Das Alter dieser Patienten zu diesem Zeitpunkt war 12, 16, 16, 20, 25 und 42 Monate.

Alle 6 Patienten, die über Behandlungswoche 4 hinaus überlebten, zeigten Verbesserungen des altersabhängigen Gewichts (WFA) während der Behandlung mit Sebelipase alfa. Drei Patienten erreichten WFA-Perzentile an der Grenze zu oder oberhalb des 25. Perzentils, ein Patient oberhalb des 75. Perzentils und 1 Patient oberhalb des 90. Perzentils. Ein Patient blieb unterhalb des 10. Perzentils.

Für Leber- und Milzvolumen lagen MRT-Daten für nur 3 Patienten vor. Hier zeigte sich in der Tendenz eine Verringerung des Organvolumens.

Insgesamt waren schwere UE selten und die Behandlung mit Sebelipase alfa wurde von der EMA als sicher eingestuft [14]. Bei Kindern im Säuglingsalter ist die Datenlage sehr gering, auch in Hinblick auf die Auswirkungen von Anti-Wirkstoff-Antikörpern auf Wirksamkeit und Sicherheit.

Referenzen

1. Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). In: PROQOLID. Lyon (FRA): Mapi Research Trust 2015; <http://www.proqolid.org>, Zugriff am 25.11.2015.
2. **Alexion**. KANUMA 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation (Stand: 28.08.2015). Frankfurt/Main (GER): Rote Liste Service 2015; <http://www.fachinfo.de/>, Zugriff am 25.11.2015.
3. **Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R**. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376 (9753): 1670-81.
4. **Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ**. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol 2013; 58 (6): 1230-43.
5. **Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen**. Therapeutische Hämapheresen (selektive Verfahren mit Plasmadifferentiierung): Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V vom 25.07.2003. Köln (GER): Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen 2003; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>, Zugriff am 24.11.2015.
6. **Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, Lobritto SJ, Malinova V, McLin VA, Raiman J, Di Rocco M, Santra S, Sharma R, Sykut-Cegielska J, Whitley CB, Eckert S, Valayannopoulos V, Quinn AG**. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 61 (6): 619-25.
7. **Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J**. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32 (5): 811-9.
8. **Cummings MH, Watts GF**. Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in cholesteryl ester storage disease. Clin Chem 1995; 41 (1): 111-4.
9. **Dohil R, Schmeltzer S, Cabrera BL, Wang T, Durelle J, Duke KB, Schwimmer JB, Lavine JE**. Enteric-coated cysteamine for the treatment of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33 (9): 1036-44.
10. **European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)**. Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: Surrogate Endpoints. Copenhagen (DEN): EUnetHTA 2013; <http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Surrogate%20Endpoints.pdf>, Zugriff am 17.12.2015.
11. **European Medicines Agency (EMA)**. Guideline on the clinical evaluation of medicinal products intended for treatment of Hepatitis B. London (GBR): EMA 2006;

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003462.pdf, Zugriff am 24.11.2015.
12. **European Medicines Agency (EMA)**. Assessment report for fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, and gemfibrozil containing medicinal products EMEA/H/A-1238. London (GBR): EMA 2011; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Fibrates_31/WC500141411.pdf, Zugriff am 17.12.2015.
 13. **European Medicines Agency (EMA)**. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders; draft EMA/CHMP/718840/2012. London (GBR): EMA 2012; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136391.pdf, Zugriff am 17.12.2015.
 14. **European Medicines Agency (EMA)**. Kanuma: European public assessment report EMEA/H/C/004004/0000. London (GBR): EMA 2015; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004004/WC500192717.pdf, Zugriff am 24.11.2015.
 15. **Food and Drug Administration (FDA)**. Guidance for industry: Drug-induced liver injury. Premarketing clinical evaluation. Silver Spring (USA): FDA 2009; <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf>, Zugriff am 25.11.2015.
 16. **Fouchier SW, Defesche JC**. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24 (4): 332-8.
 17. **Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B**. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics* 1992; 89 (1): 91-7.
 18. **Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)**. Gedeihstörung: S1-Leitlinie (AWMF-Nr. 068/002, Stand: 04/2007). Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2007; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-002_S1_Gedeihstoerung_04-2007_04-2011.pdf, Zugriff am 26.11.2015.
 19. **Grabowski G, Charnas L, Du H**. Lysosomal acid lipase deficiencies: The Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Valle ALB, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A (Eds.): *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease - Scriver's OMMBID*. New York: McGraw-Hill 2012.
 20. **Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, Murray MF**. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. In: Pagon RA, Ardinger HH (Eds). *GeneReviews*. Seattle (USA): University of Washington 1993; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/>, Zugriff am 25.11.2015.
 21. **Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, Goodman Z, Younossi Z**. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7 (11): 1224-9, 1229.

22. **Hulkova H, Elleder M.** Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012; 60 (7): 1107-13.
23. **Krugman SD, Dubowitz H.** Failure to thrive. *Am Fam Physician* 2003; 68 (5): 879-84.
24. **Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Unalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR.** Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305 (16): 1659-68.
25. **Liu Z, Ning H, Que S, Wang L, Qin X, Peng T.** Complex association between alanine aminotransferase activity and mortality in general population: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2014; 9 (3): e91410.
26. **Liu Z, Que S, Xu J, Peng T.** Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *Int J Med Sci* 2014; 11 (9): 925-35.
27. **Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A.** 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. *Eur Heart J* 2013; 34 (45): 3478-90a.
28. **Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH.** Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 111 (12): 1795-803.
29. **Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, Jones S, Coric M, Calandra S, Hamilton J, Eagleton T, Ros E.** Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014; 235 (1): 21-30.
30. **Shenoy P, Karegowda L, Sripathi S, Mohammed N.** Wolman disease in an infant. *BMJ Case Rep* 2014; 2014
31. **Shirley M.** Sebelipase Alfa: First Global Approval. *Drugs* 2015; 75 (16): 1935-40.
32. **Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger KM.** Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Qual Life Res* 2011; 20 (10): 1737-44.
33. **Soufi M, Kurt B, Klaus G, Schäfer JR.** Familiäre Hypercholesterinämie - eine häufige monogenetische Ursache der koronaren Herzkrankheit. *Herzmedizin* 2009; 26 (3): 115-22.

34. **Synageva BioPharma.** A retrospective natural history study of patients with lysosomal acid lipase deficiency / Wolman phenotype: study LAL-1-NH01; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
35. **Synageva BioPharma.** 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: study LAL-CL03; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
36. **Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE.** Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (11-12): 1328-36.
37. **Tolar J, Petryk A, Khan K, Bjoraker KJ, Jessurun J, Dolan M, Kivisto T, Charnas L, Shapiro EG, Orchard PJ.** Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43 (1): 21-7.
38. **Uniyal KJ, Colaco MP, Bharath NS, Pradhan MR, Murthy AK.** Wolman's disease. *Indian Pediatr* 1995; 32 (2): 232-5.
39. **Weiss J, Rau M, Geier A.** Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111 (26): 447-52.
40. **World Health Organization (WHO).** 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. Genf (SUI): WHO 2006; http://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf?ua=1, Zugriff am 26.11.2015.
41. **Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D.** Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999; 45 (2): 295-300.
42. **Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Elstein D, Paz A, Brill-Almon E, Chertkoff R.** A Multicenter, Double-Blind, Randomized Safety and Efficacy Study of Two Dose Levels of Taliglucerase Alfa in Pediatric Patients with Gaucher Disease [Poster]. 2013 Lysosomal Disease Network (LDN) 9th Annual WORLD Symposium; 12.-15.02.2013; Orlando, USA. http://www.protalix.com/resources/WORLD-Peds-Encore_Poster_FINAL_2.8.13-1.pdf, Zugriff am 04.12.2015.