

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Sebelipase alfa (Kanuma®)*

Alexion Pharma Germany GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.11.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Sebelipase alfa und dem jeweiligen Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Anti-drug antibody
ALT	Alanin-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
CT	Computertomographie
EET	Enzymersatztherapie
EMA	European Medicines Agency
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
IAR	Infusions-assoziierte Reaktion
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LAL	Lysosomale saure Lipase (lysosomal acid lipase)
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol
MD	Mittelwertsdifferenz
mg	Milligramm
MN	Multiples of Normal
MRT	Magnetresonanztomographie
PASS	Post-authorisation Safety Study
PBO	Placebo
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
QOL	Quality of Life
SA	Sebelipase alfa
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form Health 36
U	Units

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	Unerwünschtes Ereignis
WFA	Weight for Age

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier****1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Alexion Pharma Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Landsberger Straße 300 80678 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Alexion Europe SAS
<b>Anschrift:</b>	103-105, Rue Anatole France 92300 Levallois-Perret France



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Sebelipase alfa</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Kanuma®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A16AB14</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>42064</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>11332426</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>E75.5</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I118949, I26030, I129032, I129594, I2427, I79427</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Kanuma wird angewendet zur langfristigen Enzyersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).	28. August 2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit LAL-Mangel	Nicht zutreffend.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Am 17. Dezember 2010 wurde Sebelipase alfa (Kanuma<sup>®</sup>) durch die Europäische Kommission eine orphan designation zugesprochen, d.h. der Status eines sog. Orphan Drug in der Behandlung des LAL-Mangels (EU/3/10/827). Da es sich bei Sebelipase alfa um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

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

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurden die Ergebnisse der offenen, einarmigen Interventionsstudien der Phase 2 LAL-CL03 (VITAL) und Phase 2/3 LAL-CL08 herangezogen und bei Verfügbarkeit entsprechender Daten mit der historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01 verglichen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter basierte auf den Studienunterlagen der randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten klinischen Zulassungsstudie der Phase 3 LAL-CL02 (ARISE). Zur weiteren Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für diese Patientengruppe wurden außerdem die Ergebnisse der offenen, einarmigen Interventionsstudie der Phase 2 LAL-CL06 betrachtet. Entsprechend des G-BA Beschlusses vom 17. März 2016 wurden zur weiteren Bewertung des Zusatznutzens beider Patientengruppen zudem die Analysen der Daten der im Patientenregister ALX-LALD-501 beobachteten Patienten berücksichtigt. Eine Übersicht aller im Nutzendossier zur Beurteilung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sowie dem abgeleiteten Ausmaß des Zusatznutzens für jede Patientengruppe ist in Tabelle 1-7 zu finden.

Tabelle 1-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Sebelipase alfa und dem jeweiligen Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben	Gesamtüberleben nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten	Erheblich	–
<b>Morbidität</b>			
Leberzirrhose	Ishak-Score Child-Pugh-Klasse	Zusatznutzen nicht belegt	Nicht quantifizierbar

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter
Hepatische Steatose	Leberfettanteil Anteil Patienten mit einer Fettleber	Zusatznutzen nicht belegt	Gering
Hepatomegalie	Lebervolumen Anteil Patienten mit Hepatomegalie	Nicht quantifizierbar	Gering
Splenomegalie	Milzvolumen Anteil Patienten mit Splenomegalie	Nicht quantifizierbar	Gering
Altersabhängiges Gewicht	Perzentile	Beträchtlich	Zusatznutzen nicht belegt <sup>a</sup>
Allgemeine kindliche Entwicklung	Denver II-Entwicklungstest	Nicht quantifizierbar	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>
Fatigue	FACIT-Fatigue	–	Zusatznutzen nicht belegt
ALT-Konzentration	ALT-Konzentration ALT-Normalisierung	Nicht quantifizierbar	Beträchtlich
Cholesterinspiegel	LDL-C-Konzentration HDL-C-Konzentration	Zusatznutzen nicht belegt	Gering
<b>Lebensqualität</b>			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	CLDQ-Fragebogen <sup>c</sup> PedsQL <sup>TM</sup> -Fragebogen <sup>d</sup> SF-36 <sup>e</sup>	–	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sicherheit</b>			
Unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusions-assoziierte Reaktionen, Immunogenität	Nicht quantifizierbar	Höherer oder geringerer Schaden nicht belegt
<p>FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ALT: Alanin-Aminotransferase; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol; CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; PedsQL<sup>TM</sup>: Pediatric Quality of Life Inventory; SF-36: Short Form Health 36</p> <p>a: Das altersabhängige Gewicht (WFA) wurde in der Studie LAL-CL06 bei Patienten &lt; 18 Jahre erhoben.</p> <p>b: Die allgemeine kindliche Entwicklung wurde in der Studie LAL-CL06 bei Patienten beurteilt, die nicht älter als 6 Jahre waren.</p> <p>c: Der CLDQ-Fragebogen wurde von Patienten ≥ 17 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor.</p>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter
<p>d: Der PedsQL™-Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von zwei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der globalen Patientenkohorte sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor. In der europäischen Kohorte konnten bei keinem Patienten Daten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung erhoben werden.</p> <p>e: Der SF-36-Fragebogen wurde bei Patienten im Alter von 5 bis &lt; 18 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor.</p>			

### Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

#### *Mortalität (Gesamtüberleben)*

Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa verstarben in den beiden Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 4/9 Patienten (44 %) bzw. 2/10 Patienten (20 %) mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, während im selben Beobachtungszeitraum in der historischen Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 alle 25 unbehandelten Patienten (100 %) verstarben. Die geschätzte Überlebensrate war unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bereits nach 12 Monaten signifikant höher als in der historischen Kontrollgruppe (LAL-CL03: Hazard Ratio = 0,17, 95 %-KI = [0,05; 0,59], p = 0,0017; LAL-CL08: Hazard Ratio = 0,04, 95 %-KI = [0,01; 0,29], p < 0,0001). Dieser statistisch signifikante Überlebensvorteil blieb im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollpatienten der LAL-1-NH01-Studie sowohl in der Studie LAL-CL03 (VITAL) (p = 0,0008) als auch in der Studie LAL-CL08 (p < 0,0001) im gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 60 Monaten bzw. bis zu 36 Monaten bestehen. Aufgrund dieser erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter lässt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten.

#### *Morbidität*

##### *Hepatomegalie*

Anhand von bildgebenden Verfahren konnte unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter eine deutliche Reduktion des Lebervolumens beobachtet werden. In der LAL-CL03 (VITAL)-Studie betrug die Reduktion des Lebervolumens im Mittel -2,0 MN (SD = 0,2; Median = -2,0) bzw. -62,3 % (SD = 20,9; Median = -53,1), was eine deutliche Reduktion des Lebervolumens unter Behandlung mit Sebelipase alfa darstellt. In der Studie LAL-CL08 hatte sich das Lebervolumen im Durchschnitt um -1,0 MN (SD = 0,9; Median = -1,1) bzw. -28,8 % (SD = 24,3; Median = -32,0) reduziert. Auch in der europäischen Kohorte der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 beobachtet wurden, zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

deutliche Reduktion des Lebervolumens von durchschnittlich 2,2 MN (SD = 1,3; Median = 2,4) zur Baseline auf 1,6 MN (SD = 1,0; Median = 1,9) zur letzten Nachuntersuchung und somit um durchschnittlich -0,6 MN (SD = 0,8; Median = -0,5). Da für den Endpunkt Hepatomegalie keine Kontrollgruppe untersucht werden konnte, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich, sodass für den Endpunkt Hepatomegalie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sebelipase alfa abgeleitet wird.

*Splenomegalie*

Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa war bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter auch eine deutliche Reduktion des Milzvolumens und damit eine Verbesserung der Splenomegalie zu beobachten. In der LAL-CL03 (VITAL)-Studie konnte eine Reduktion des Milzvolumens von durchschnittlich -4,4 MN (SD = 4,7; Median = -4,4) bzw. -52,5 % (SD = 28,68; Median = -52,5) verzeichnet werden. In der LAL-CL08-Studie hatte sich das Milzvolumen bis zur letzten Messung im Durchschnitt um -3,9 MN (SD = 4,3; Median = -4,0) bzw. -25,1 % (SD = 58,9; Median = -51,8) reduziert. Bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter der europäischen Kohorte des Patientenregisters ALX-LALD-501 reduzierte sich das Milzvolumen unter der Behandlung mit Sebelipase alfa um durchschnittlich -2,2 MN (SD = 3,5, Median = -0,7). Da für den Endpunkt Splenomegalie keine Kontrollgruppe untersucht werden konnte, wird für den Endpunkt Splenomegalie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter abgeleitet.

*Altersabhängiges Gewicht (WFA)*

Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa konnte bei dem Endpunkt altersabhängiges Gewicht bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter studienübergreifend und im Patientenregister eine bedeutsame Verbesserung des altersabhängigen Gewichts und damit eine bedeutsame Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels beobachtet werden. Im Gegensatz zur historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01 nahmen die Patienten der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 unter der Behandlung mit Sebelipase alfa an Gewicht zu und erreichten während des Studienverlaufs ein normales altersabhängiges Gewicht. So wurde in der Studie LAL-CL03 (VITAL) eine durchschnittliche Erhöhung des altersabhängigen Gewichts um 42,5 Perzentile (SD = 55,8; Median = 42,5) auf im Mittel 43,7 Perzentile (SD = 47,5; Median = 43,7) beobachtet.

In der Studie LAL-CL08 betrug der Anstieg des altersabhängigen Gewichts im Mittel 44,0 Perzentile (SD = 32,8; Median = 46,4), sodass zur letzten Messung ein mittleres Perzentil von 56,5 (SD = 33,3; Median = 67,7) vorlag. Die Unterschiede in der Veränderung des altersabhängigen Gewichts relativ zur Baseline zwischen den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der beiden Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 und den historischen Kontrollpatienten der Studie LAL-1-NH01 waren statistisch signifikant ( $p \leq 0,0043$ ). Zudem waren die beobachteten therapeutischen Effekte von Sebelipase alfa von großem Ausmaß (Hedges' g von -1,47 bzw. -2,33) und sind somit als eine deutliche Verbesserung des

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

therapierelevanten Nutzens zu bewerten. Hieraus lässt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten.

Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde in der europäischen Patientenkohorte bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter ein Anstieg des altersabhängigen Gewichts um durchschnittlich 15,3 Perzentile (SD = 32,7; Median = 16,1) beobachtet. Zudem reduzierte sich der Anteil der Patienten mit einem altersabhängigen Gewicht unterhalb des 3. Perzentils von 25,0 % zur Baseline auf 8,3 % zur letzten Nachuntersuchung.

*Allgemeine kindliche Entwicklung (Denver II-Entwicklungstest)*

Bei dem Denver II-Entwicklungstest handelt es sich um einen standardisierten, altersentsprechenden Test, um die Entwicklung von Kindern im Alter von 1 Monat bis zum 6. Lebensjahr in den Bereichen Feinmotorik und Adaption, Grobmotorik, Sprachfähigkeit und soziale Kontakte zu erfassen und zu bewerten. Während zum Screening der LAL-CL03 (VITAL)-Studie ein Patient (33 %) einen auffälligen Entwicklungsstand in allen Bereichen aufwies, wiesen am Ende der Studie alle vier getesteten Patienten (100 %) eine altersentsprechende normale Entwicklung auf. In der LAL-CL08-Studie war mit 4/7 Patienten (57 %) der Anteil an Patienten mit auffälligem Entwicklungsstand beim Screening deutlich größer als in der LAL-CL03 (VITAL)-Studie. Dabei zeigten zur letzten verfügbaren Messung 3/7 Patienten (43 %) eine normale kindliche Entwicklung. Verschlechterungen der Entwicklung der Patienten wurden nicht beobachtet, was vor dem Hintergrund der progressiven Natur des LAL-Mangels als eine positive Entwicklung der Symptomatik zu werten ist. Aufgrund der limitierten Datenlage sowie der fehlenden Möglichkeit zum Vergleich mit einer Kontrollgruppe ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa im Hinblick auf den Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung jedoch nicht möglich, sodass ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet wird.

*ALT-Konzentration*

Da die ALT-Konzentration als Maß für die Schädigung der Leber auf zellulärer Ebene im natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels permanent erhöht ist, ist es notwendig, diesen Parameter kontinuierlich zu überwachen. Bei der Behandlung des LAL-Mangels wird daher eine Reduktion, im besten Fall eine Normalisierung der ALT-Konzentration angestrebt.

Bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa sowohl in der Studie LAL-CL03 (VITAL) als auch in der Studie LAL-CL08 eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentration über den Studienverlauf beobachtet. In der Studie LAL-CL03 reduzierte sich die ALT-Konzentration um durchschnittlich -36,4 U/L (SD = 46,31; Median = -16,0) bzw. -39,9 % (SD = 29,5; Median = -32,0). In der Studie LAL-CL08 betrug die mittlere Reduktion der ALT-Konzentration -8,8 U/L (SD = 26,12; Median = 1,5) bzw. -7,2 % (SD = 51,6; Median = 4,1). In der historischen Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 hingegen wurde ein Anstieg der durchschnittlichen ALT-Konzentration von 161,6 U/L (SD = 240,79; Median = 56,0) zur Baseline auf 203,7 U/L (SD = 248,6; Median = 77,0) zur letzten Messung beobachtet.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Auch bei den europäischen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 beobachtet wurden, wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentration von durchschnittlich 90,3 U/L (SD = 85,97, Median = 50,0) zur Baseline auf 50,44 U/L (SD = 48,07, Median = 33,0) zur letzten Nachuntersuchung beobachtet. Während zur Baseline 5/8 Patienten (62,5 %) eine erhöhte ALT-Konzentration aufwiesen, lag die ALT-Konzentration zur letzten Messung nur noch bei 3/9 der europäischen Patienten (33,3 %) am oberen Ende des Normbereichs oder darüber. Insgesamt lässt sich für den Endpunkt ALT-Konzentration daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

***Sicherheit***

Insgesamt traten in den klinischen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter überwiegend nicht schwere unerwünschte Ereignisse (UE) auf, die gut behandelbar waren und nicht zu einem Abbruch der Therapie führten. Auch die unter der Behandlung aufgetretenen Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) waren gut kontrollierbar, sodass Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter ein gutes Sicherheitsprofil aufweist. In der Studie LAL-1-NH01 zum natürlichen Krankheitsverlauf war eine systematische Erfassung unerwünschter Ereignisse nicht möglich, sodass hier nur das UE Tod dokumentiert werden konnte. Dabei traten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf deutlich weniger Todesfälle auf, sodass insgesamt für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet wird.

**Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter*****Morbidität******Leberzirrhose***

Fehlfunktionen der Leber sind maßgebliche Faktoren, die zu dem fatalen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels beitragen. Zu den ersten Anzeichen der Lebererkrankung zählen eine starke Vergrößerung des Lebervolumens und eine Zunahme des Leberfettanteils, im weiteren Krankheitsverlauf treten eine Leberfibrose und eine Leberzirrhose auf. Bei einer effizienten Therapie der Grunderkrankung kann sich die Prognose der Leberzirrhose deutlich verbessern. Das Ziel besteht darin, die Progression der Leberschädigung zu verhindern.

In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurden mit Hilfe des Ishak-Scores keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der mit Sebelipase alfa behandelten Patientengruppe und der Placebogruppe festgestellt. Die Beobachtungszeit von 20 Wochen ist jedoch für die Beurteilung der Regeneration der Leber nicht ausreichend lang. Bei Betrachtung der Änderung des Ishak-Scores innerhalb des deutlich längeren Beobachtungszeitraums der offenen Extensionsphase im Vergleich zur Baseline zeigten sich 3/12 der von Beginn der Studie mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (25 %, SA/SA-Gruppe) und 4/8 der Patienten, die zu Beginn der offenen Extensionsphase von Placebo auf Sebelipase alfa umgestellt wurden (50 %, SA/SA-Gruppe) eine deutliche Verbesserung des Ishak-Scores.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PBO/SA-Gruppe), mit einem unveränderten Ishak-Score und damit keiner Veränderung des Ausmaßes der Fibrose. Somit wurde bei diesen Patienten eine Progression der Leberschädigung verhindert. Darüber hinaus wurde bei 2/12 Patienten der SA/SA-Gruppe (17 %) und bei 3/8 Patienten der PBO/SA-Gruppe (38 %) eine Reduktion des Ishak-Scores um 1 Punkt und damit eine Verbesserung des Zustandes der Leber beobachtet. Bei 6/12 Patienten der SA/SA-Gruppe (50 %) reduzierte sich der Ishak-Score sogar um mindestens 2 Punkte. Über die längere Behandlungszeit mit Sebelipase alfa hatte sich somit bei der Mehrheit der Patienten das Ausmaß der Leberfibrose deutlich verbessert oder stabilisiert.

In der Studie LAL-CL06 zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa insbesondere ein Rückgang des Anteils der Patienten mit Leberzirrhose (Ishak-Score 6) von 27 % (8/30 Patienten) zur Baseline auf 12 % (2/17 Patienten) in Studienwoche 96. Ebenso war in der europäischen Kohorte des Patientenregisters ALX-LALD-501 bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ein Rückgang des Anteils an Patienten mit Leberzirrhose (Ishak-Score 6) von 12,5 % zur Baseline auf 0 % zur letzten Nachuntersuchung zu beobachten.

In der Studie LAL-CL06 wurde der Zustand der Leber der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter zusätzlich anhand der Child-Pugh-Klassifizierung beurteilt. Die Child-Pugh-Klassifizierung ist ein etabliertes Staging-Modell für die Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose bzw. Leberzirrhose und erlaubt eine Abschätzung der Schwere der Zirrhose, des Operationsrisikos und der Gesamtprognose (Überlebenswahrscheinlichkeit). Die Mehrheit der Patienten (89 %) wies bereits zur Baseline die Child-Pugh-Klasse A auf. Beim Großteil der Patienten der Studie LAL-CL06 zeigte sich über die Zeit keine Veränderung der Child-Pugh-Klassifizierung mit gleichbleibendem Leberzustand, wobei der Anteil der Patienten, die auch im weiteren Studienverlauf weiterhin die Child-Pugh-Klasse A aufwiesen, mit 89 % gleichbleibend hoch war. Bei diesen Patienten war somit unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine gleichbleibend gute Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 100 % zu verzeichnen. Ein Patient wies zur Baseline die Child-Pugh-Klasse C und somit eine ungünstige Prognose mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 35 % im kommenden Jahr auf. Die Leberfunktion und damit die Gesamtprognose dieses Patienten verbesserte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa hin zu Child-Pugh-Klasse A.

Insgesamt deuten die Ergebnisse an, dass unter einer langfristigen Therapie mit Sebelipase alfa eine Verbesserung des Leberzustandes von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter möglich ist. Dabei ist hervorzuheben, dass studienübergreifend und im Rahmen des Patientenregisters die Progression der Leberschädigung unter der Behandlung mit Sebelipase alfa verhindert werden konnte und sogar Verbesserungen des Zustandes der Leber zu beobachten waren. Aufgrund der für die Beurteilung der Regeneration der Leber nicht ausreichend langen Beobachtungszeit in der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 sowie der generell limitierten Datenlage war ein statistischer Vergleich mit einer Kontrollgruppe jedoch nicht möglich. Daher wird für den Endpunkt Leberzirrhose ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter abgeleitet.

### *Hepatische Steatose*

Eine Erhöhung des Leberfettanteils ist ein typisches Symptom des LAL-Mangels, was als ein frühes Anzeichen einer Leberschädigung gedeutet wird. In der RCT-Studie LAL-CL02 (ARISE) wurde unter Behandlung mit Sebelipase alfa innerhalb der Doppelblindphase eine mittlere Reduktion des Leberfettanteils um -31,98 % (SD = 26,76) erreicht, wohingegen sich der Fettanteil der Leber der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um -4,21 % (SD = 15,56) verringerte. Daher liegt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen zugunsten einer Therapie mit Sebelipase alfa hinsichtlich des Leberfettanteils vor (MD = -27,77 %;  $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g = -1,22$ ; 95 %-KI = [-1,75; -0,69]). Aufgrund dieser nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens lässt sich für den Endpunkt hepatische Steatose ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten.

Im PBO/SA-Behandlungsarm der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) ist der Leberfettgehalt zur letzten Nachuntersuchung stabil geblieben und hatte sich nur geringfügig um -0,93 % (SD = 37,23) reduziert. Bei den SA/SA-Patienten fiel die Reduktion des Leberfettanteils mit durchschnittlich -9,89 % (SD = 32,89) größer aus. In der Studie LAL-CL06 wurde die Reduktion des Leberfettanteils unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bestätigt. Der mittlere Baseline-Wert von 7,95 % (SD = 3,70) reduzierte sich um -11,61 % (SD = 28,27) auf 7,21 % (SD = 4,32). Darüber hinaus wurde in der europäischen Kohorte des Patientenregisters ALX-LALD-501 gezeigt, dass sich der Anteil der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten, die unter hepatischer Steatose litten, von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung reduzierte. So wiesen zur Baseline 43,5 % der europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Ultraschall eine Fettleber auf, während der Anteil der Patienten mit Fettleber zur letzten Nachuntersuchung nur noch 26,4 % betrug. Gleichzeitig stieg in der Patientengruppe der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Anteil der Patienten mit hepatischer Steatose von 28,6 % zur Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung auf 47,1 % an.

### *Hepatomegalie*

In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurde unter Behandlung mit Sebelipase alfa eine mittlere Reduktion des Lebervolumens um -10,28 % (SD = 10,51) erreicht, wohingegen sich das Lebervolumen der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um -2,66 % (SD = 10,11) verringerte. Damit liegt eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen zugunsten einer Therapie mit Sebelipase alfa hinsichtlich der Hepatomegalie vor (MD = -7,62 %;  $p = 0,0068$ ; Hedges'  $g = -0,73$ ; 95 %-KI = [-1,23; -0,23]). Somit zeigte sich eine Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels sowie eine nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, sodass sich für den Endpunkt Hepatomegalie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa ergibt.

In der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) fiel die Reduktion des Lebervolumens bei den SA/SA-Patienten bzw. den PBO/SA-Patienten ähnlich aus. Zur letzten verfügbaren Messung hatte sich das Lebervolumen in beiden Gruppen deutlich um durchschnittlich -24,04 % (SD = 15,79) bzw. -21,55 % (SD = 11,73) reduziert. Zur Baseline

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wiesen außerdem 33/36 SA/SA-Patienten (92 %) und 27/30 PBO/SA-Patienten (90 %) der Studie LAL-CL02 eine vergrößerte Leber auf. Über den Studienverlauf nahm der Anteil an Patienten mit einem normalisierten Lebervolumen kontinuierlich zu und lag bei der letzten verfügbaren Messung bei 13/36 SA/SA-Patienten (39 %) und bei 8/27 PBO/SA-Patienten (30 %).

In der Studie LAL-CL06 wurden die Ergebnisse der Studie LAL-CL02 (ARISE) bestätigt. Es zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion des Lebervolumens um durchschnittlich -0,38 MN (SD = 0,30; Median = -0,28) bzw. -21,7 % (SD = 9,8; Median = -19,7). Ähnliche Ergebnisse wurden auch im Patientenregister ALX-LALD-501 bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten erreicht. Hier wurde von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung in der europäischen Patientenkohorte eine Reduktion des Lebervolumens um durchschnittlich -0,34 MN (SD = 0,17; Median = -0,28) beobachtet. Außerdem wurde in dieser Patientengruppe unter der Behandlung mit Sebelipase alfa anhand von Ultraschalluntersuchungen ein Rückgang des Anteils der Patienten mit Hepatomegalie von 80,4 % zur Baseline auf 63,9 % zur letzten Nachuntersuchung verzeichnet. Im Gegensatz dazu war die Anzahl der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit Hepatomegalie konstant geblieben.

### *Splenomegalie*

Insgesamt zeigte sich studienübergreifend sowie im Patientenregister unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter eine deutliche Reduktion des Milzvolumens. In der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurde unter Behandlung mit Sebelipase alfa bis zum Ende der Doppelblindphase eine mittlere Reduktion des Milzvolumens um -6,75 % (SD = 13,59) erreicht, wohingegen das Milzvolumen der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel sogar um 5,79 % (SD = 12,21) anstieg. Daher liegt eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Reduktion des Milzvolumens vor (MD = -12,54 %;  $p = 0,0002$ ; Hedges'  $g = -0,95$  (95 %-KI = [-1,47; -0,44])). Damit zeigte sich hier eine Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels, die einer nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens entspricht. Daher ergibt sich auch für den Endpunkt Splenomegalie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa.

In der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurden diese Ergebnisse bestätigt. Dabei war bei der letzten verfügbaren Messung in der SA/SA-Gruppe eine mittlere Reduktion des Milzvolumens um -26,02 % (SD = 16,52) zu beobachten. In der PBO/SA-Gruppe, die in der Extensionsphase ebenfalls eine Behandlung mit Sebelipase alfa erhielten, hatte sich das Milzvolumen mit durchschnittlich -21,02 % (SD = 22,26) im Vergleich zur Baseline ebenfalls deutlich reduziert. Auch in der Studie LAL-CL06 konnte bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter über die gesamte Studiendauer unter der Behandlung mit Sebelipase alfa anhand von MRT-Messungen eine Reduktion des durchschnittlichen Milzvolumens im Vergleich zur Baseline beobachtet werden. So reduzierte sich das Milzvolumen in Studienwoche 96 um durchschnittlich -16,3 % (SD = 16,43 %; Median = -16,45 %).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Reduktion des Milzvolumens trat auch bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501 ein. Hier war eine Verringerung um durchschnittlich -0,96 MN (SD = 1,17 MN; Median = -0,55 MN) zu beobachten. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden zudem die Anzahl und der Anteil der Patienten ermittelt, die unter Splenomegalie litten. Anhand von Ultraschallmessungen zeigte sich, dass sich der Anteil an Patienten mit einer Splenomegalie bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten deutlich reduzierte. Zur Baseline hatten 22/46 Patienten (47,8 %) eine Splenomegalie, während der Anteil der von Splenomegalie betroffenen Patienten zur letzten Nachuntersuchung nur noch 17/72 Patienten (23,6 %) betrug. Bei den europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten stieg der Anteil der Patienten mit Splenomegalie dagegen bis zur letzten Nachuntersuchung an. So wurde in dieser Patientengruppe zur Baseline bei 6/21 Patienten (28,6 %) und zur letzten Nachuntersuchung bei 8/17 Patienten (47,1 %) eine Splenomegalie festgestellt.

*ALT-Konzentration*

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Sebelipase alfa zu einer deutlichen Verbesserung bis hin zu einer Normalisierung der Serum-ALT-Konzentration, was sich sowohl anhand der absoluten Veränderung der ALT-Konzentration relativ zur Baseline als auch anhand des Anteils an Patienten mit einer ALT-Normalisierung zeigte. In der Sebelipase alfa-Gruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) betrug die mittlere prozentuale Änderung der ALT-Werte der Patienten von Baseline bis zum letzten Wert der doppelblinden Behandlungsphase -53,0 % (SD = 16,3 %), wohingegen in der Placebo-Gruppe nur eine Reduktion der ALT-Werte um durchschnittlich -6,1 % (SD = 26,7 %) ermittelt wurde. Die mittlere prozentuale Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen von -46,8 % (95 %-KI = [-57,5; -36,2]) mit einem Hedges' g von -2,14 (95 %-KI = [-2,76; -1,52]) war somit statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ) und klinisch relevant. Eine Responder-Analyse bestätigt die signifikante Reduktion der ALT-Werte mittels Sebelipase alfa. Mit einem RR von 4,58 (95 %-KI = [1,101; 19,087];  $p = 0,0365$ ) bzw. von 10,0 (95 %-KI = [2,570; 38,911],  $p = 0,0009$ ) erreichten in der Sebelipase alfa-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine ALT-Normalisierung als in der Placebo-Gruppe. Damit liegt für den Endpunkt ALT-Konzentration ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter vor.

In der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) hatte sich die ALT-Konzentration der SA/SA-Patientengruppe zur letzten verfügbaren Messung bei 20/36 Patienten (56 %) normalisiert. In der PBO/SA-Patientengruppe trat unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei 11/30 Patienten (37 %) eine Normalisierung der ALT-Konzentration zur letzten verfügbaren Messung ein. Dabei hatte sich bis zur letzten verfügbaren Messung die ALT-Konzentration der Patienten der SA/SA-Gruppe um durchschnittlich -51,8 % (SD = 29,0) und bei den Patienten der PBO/SA-Gruppe im Mittel um -40,1 % (SD = 37,9) und damit deutlich reduziert. In der Studie LAL-CL06 lag die mittlere ALT-Konzentration der Patienten zur Baseline bei 74,6 U/L (SD = 42,54 U/L; Median = 63,5 U/L). Zur letzten verfügbaren Messung in Studienwoche 144 lag die ALT-Konzentration nur noch bei durchschnittlich

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

38,2 U/L (SD = 15,28; Median = 34,0) und der Anteil der Patienten mit normaler ALT-Konzentration erhöhte sich von der Baseline bis Studienwoche 144 von 26 % auf 68 %.

Wie in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 konnte auch im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 unter der Behandlung mit Sebelipase alfa die ALT-Konzentration reduziert werden. So wurde in der europäischen Kohorte der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zur letzten Nachuntersuchung eine durchschnittliche Reduktion der ALT-Konzentration von -40,4 % (SD = 33,5 %; Median = -53,3 %) beobachtet. Auch der Anteil der Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration reduzierte sich von 98,6 % auf 50,0 %. Im Gegensatz dazu erhöhte sich die mittlere ALT-Konzentration der europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten leicht von einem Baseline-Wert von 62,97 U/L (SD = 33,28 U/L; Median = 54,0 U/L) auf 66,79 U/L (SD = 40,14 U/L; Median = 59,0 U/L) zur letzten Nachuntersuchung mit einem gleichbleibend hohen Anteil an Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration von 78,1 %. Die Vorteile von Sebelipase alfa hinsichtlich des Eintretens einer ALT-Normalisierung waren statistisch signifikant ( $p = 0,0003$ ).

### *Cholesterinspiegel*

LAL-Mangel ist durch eine Dyslipidämie mit erhöhter LDL-C Konzentration und erniedrigter HDL-C Konzentration gekennzeichnet. In der Gesamtschau der Ergebnisse des Endpunkts Cholesterinspiegel zeigte sich, dass unter Sebelipase alfa mit einer Reduktion der LDL-C-Konzentration, bei gleichzeitiger Erhöhung der HDL-C-Konzentration, eine Verringerung der für die Erkrankung LAL-Mangel charakteristischen Dyslipidämie erzielt werden kann.

In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) reduzierte sich die LDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten im Mittel nur geringfügig um -6,4 % (SD = 12,98) auf 213,3 mg/dL (SD = 65,88). In der Sebelipase alfa-Gruppe war dagegen eine deutlich größere mittlere Reduktion der LDL-C-Konzentration von -28,47 % (SD = 22,3) zu beobachten. Die Behandlungsdifferenz zwischen Placebo und Sebelipase alfa betrug im Mittel -22,61 % (SD = 4,61) und war statistisch signifikant und klinisch relevant ( $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g = -1,17$ ; 95 %-KI = [-1,70; -0,64]). Sebelipase alfa führte somit zu einer deutlichen Reduktion der Konzentration von LDL-C. Bis zum Ende der Doppelblindphase in Studienwoche 20 verringerte sich die HDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten um durchschnittlich -0,63 % (SD = 12,43). In der Sebelipase alfa-Gruppe hingegen stieg die HDL-C-Konzentration im Mittel um 18,91 % (SD = 16,42) an. Die Behandlungsdifferenz zwischen Placebo und Sebelipase alfa betrug 19,55 % (SD = 3,64) und war damit statistisch signifikant und klinisch relevant ( $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g = 1,31$ ; 95 %-KI = [0,77; 1,85]). Sebelipase alfa erhöhte im Vergleich zu Placebo somit deutlich die Konzentration von HDL-C. Insgesamt wird daher für den Endpunkt Cholesterinspiegel ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter abgeleitet.

Auch in der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Mittel mit -19,7 % (SD = 33,6) bei den SA/SA-Patienten und -18,1 % (SD = 33,69) bei den PBO/SA-Patienten eine deutliche Reduktion der LDL-C-Werte beobachtet. In der offenen Extensionsphase zeigte sich unter der Behandlung mit

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sebelipase alfa mit durchschnittlich 31,6 % (SD = 28,97) in der SA/SA-Patientengruppe und 34,8 % (SD = 29,93) in der Placebogruppe außerdem ebenfalls ein deutlicher Anstieg der HDL-C-Werte. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa wurde auch in der Studie LAL-CL06 sowohl eine Reduktion der LDL-C-Konzentration als auch eine Erhöhung der HDL-C-Konzentration beobachtet. Diese Effekte zeigten sich schon zu Studienwoche 48 und blieben über die gesamte Studiendauer bestehen. So hatte sich in der Studienwoche 144 die LDL-C-Konzentration der Patienten im Mittel um -31,2 % (SD = 20,5 %; Median = -34,3 %) reduziert und die HDL-C-Konzentration im Mittel um 39,7 % (SD = 36,7 %; Median = 30,3 %) erhöht. Außerdem war eine deutliche Erhöhung des Anteils an Patienten mit normaler LDL-C- oder HDL-C-Konzentration zu beobachten. So wiesen zur Baseline 63 % der Patienten eine erhöhte LDL-C-Konzentration und 71 % der Patienten eine erniedrigte HDL-C-Konzentration auf. Damit zeigte die Mehrzahl der Patienten der Studie LAL-CL06 eine für den LAL-Mangel charakteristische Dyslipidämie. In Studienwoche 144 wiesen dagegen 53 % der Patienten eine normale LDL-C-Konzentration und 63 % der Patienten eine normale HDL-C-Konzentration auf. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa trat somit eine deutliche Verbesserung der Dyslipidämie bis hin zu einer Normalisierung des Cholesterinspiegels ein.

Diese Ergebnisse wurden im Patientenregister ALX-LAL-D-501 bestätigt. So reduzierte sich bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten die LDL-C-Konzentration bis zur letzten Nachuntersuchung deutlich um durchschnittlich -16 % (SD = 31,2 %; Median = -22,8 %). Während zur Baseline noch die LDL-C-Werte von 56/67 Patienten (83,6 %) oberhalb der Normwertgrenze lagen, reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit erhöhtem LDL-C bis zur letzten Nachuntersuchung auf 34/65 Patienten (52,3 %). Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten waren dagegen keine wesentlichen Veränderungen der LDL-C-Konzentration zu beobachten. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf die HDL-C-Konzentration. Dabei wurde bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten bis zur letzten Nachuntersuchung eine signifikant stärkere Erhöhung der HDL-C-Konzentration beobachtet als bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ( $p = 0,0392$ ). Auch der Anteil der Patienten mit erniedrigtem HDL-C reduzierte sich bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten deutlich von 42/70 Patienten (60 %) auf 23/67 Patienten (34,3 %).

### ***Sicherheit***

Auch bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter weist Sebelipase alfa ein gutes Sicherheitsprofil auf und wurde von den Patienten gut vertragen. Insgesamt traten in den klinischen Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 unter der Behandlung mit Sebelipase alfa auch bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nur bei wenigen Patienten schwere UE bzw. Therapie-assoziierte UE auf, die gut behandelbar waren, bei gleichzeitig geringen Gesamtraten von IAR. Zudem traten innerhalb der Beobachtungszeiträume keine Todesfälle auf. In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, sodass ein höherer oder geringerer Schaden von Sebelipase alfa für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht belegt ist.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit LAL-Mangel	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

LAL-Mangel ist eine sehr seltene, schwerwiegende und progressiv verlaufende Erkrankung. Es existieren derzeit neben Sebelipase alfa keine sicheren und wirksamen Therapien zur Behandlung des LAL-Mangels. Bis zur Verfügbarkeit von Sebelipase alfa erfolgte die Behandlung rein symptomatisch und beinhaltete eine Kombination aus Ernährungsmanagement und dem Einsatz lipidsenkender Medikamente. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung konnten auch mehrere therapeutische Verfahren eingesetzt werden bis hin zu einer Lebertransplantation und/oder Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Diese Therapien setzen jedoch nicht an der zugrundeliegenden Ursache des LAL-Mangels an und haben keinen wesentlichen Einfluss auf den progressiven Krankheitsverlauf im Gesamtorganismus.

Trotz der Seltenheit des LAL-Mangels und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurde ein umfangreiches klinisches Studienprogramm entwickelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter und bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach den höchsten methodischen Standards zu untersuchen. So wurde in der randomisierten, kontrollierten Studie LAL-CL02 (ARISE) der besten verfügbaren Evidenzstufe der



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

therapeutische Effekt von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter über einen Zeitraum von 20 Wochen im Vergleich zu Placebo beurteilt. Im Rahmen der offenen Extensionsphase dieser Studie, in der alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wurden die Patienten insgesamt bis zu 256 Wochen (ca. 5 Jahre) behandelt und beobachtet. Unterstützende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa in dieser Patientengruppe liefert zudem die offene, einarmige Studie LAL-CL06, in der weitere 31 Patienten in einem Alter von mindestens 8 Monaten über eine Dauer von bis zu 144 Wochen (ca. 3 Jahre) mit Sebelipase alfa behandelt wurden.

In den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren bzw. bis zu 3 Jahren untersucht. Diese langen Beobachtungszeiten ermöglichen valide Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter. Da diese Patientengruppe durch einen schnell progredienten und fatalen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist und betroffene Säuglinge ohne Behandlung in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten versterben, wurde aufgrund von ethischen Aspekten in den beiden klinischen Studien auf eine parallele Kontrollgruppe verzichtet. Die Forderung nach (parallel) vergleichenden Studien ist bei dieser spezifischen Krankheitskonstellation unangemessen. Auch laut der EMA (ICH E10) ist eine Verwendung einer externen Kontrolle nur in Situationen indiziert, in denen die Behandlung einen dramatischen Effekt hat und der natürliche Krankheitsverlauf in hohem Maße vorhersehbar ist. Die Verwendung externer Kontrollen sollte sich auf objektive Endpunkte beschränken, die verlässlich für jeden Patienten vorhergesagt werden können. Zusätzlich sollten mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt werden (z.B. Baseline-Charakteristika, Diagnostik und Begleittherapie) und nur sehr wenige oder keine Vergleichstherapien vorhanden sein.

Um dennoch einen Vergleich der Effekte von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter mit jenen ohne Behandlung zu ermöglichen, wurden die Daten aus den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 mit den Daten der Patienten aus der retrospektiven historischen Kohortenstudie LAL-1-NH01 zum natürlichen Krankheitsverlauf verglichen. Somit wird im Nutzendossier die bestverfügbare Evidenz für die Population der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter vorgelegt und die Aussagekraft der in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 gewonnenen Ergebnisse ist als hoch einzuschätzen.

Im nicht-interventionellen Patientenregister ALX-LALD-501 werden sowohl Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter als auch Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter beobachtet. Alle Patienten wurden im Rahmen regulärer ärztlicher Konsultationen untersucht und je nach Entscheidung des behandelnden Arztes gemäß der aktuell gültigen Fachinformation mit Sebelipase alfa behandelt oder nicht. Damit liefert das Patientenregister ALX-LALD-501 direkte Evidenz aus der klinischen Praxis und Versorgungsrealität.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter**

Basierend auf der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf ergibt sich für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter insgesamt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa.

Zudem wurde sowohl in den klinischen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 als auch im Patientenregister ALX-LALD-501 unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion des Leber- und Milzvolumens und damit eine Verbesserung der Hepato- und der Splenomegalie sowie eine Reduktion und Normalisierung der ALT-Konzentration beobachtet. Die allgemeine kindliche Entwicklung der Patienten verlief in den klinischen Studien normal bzw. verschlechterte sich nicht, was vor dem Hintergrund der progressiven Natur des LAL-Mangels ebenfalls als eine positive Entwicklung der Symptomatik zu werten ist. Außerdem zeigte sich studienübergreifend und im Patientenregister eine bedeutsame Verbesserung des altersabhängigen Gewichts und damit eine bedeutsame Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels, die einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa entspricht.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter**

Bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter führt die Behandlung mit Sebelipase alfa zu einer deutlichen Verbesserung bis hin zu einer Normalisierung der Serum-ALT-Konzentration. Dieser therapeutische Effekt ist in seinem Ausmaß als groß zu bewerten. Daher ergibt sich insgesamt für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa.

Sowohl studienübergreifend als auch im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 zeigte sich in dieser Patientengruppe unter Behandlung mit Sebelipase alfa zudem eine Verbesserung der hepatischen Steatose, der Hepato- und Splenomegalie und der Dyslipidämie und damit eine Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels, die jeweils einem Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa entspricht. Außerdem waren bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter unter der Behandlung mit Sebelipase alfa ein Verhindern der Progression der Leberschädigung (Leberfibrose oder -zirrhose) und sogar Verbesserungen des Zustandes der Leber zu beobachten. So reduzierte sich unter Sebelipase alfa-Behandlung der Anteil der Patienten mit einer Leberzirrhose und es waren Verbesserungen des Ishak-Scores um mindestens 2 Punkte zu beobachten. Zudem blieb die anhand der Child-Pugh-Klassifizierung ermittelte Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten von 100 % unter der Behandlung gleichbleibend gut. Bei einem Patienten war sogar eine Verbesserung der Prognose von einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 35 % auf 100 % zu verzeichnen. Diese Ergebnisse spiegeln einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sebelipase alfa beim Endpunkt Leberzirrhose wider.

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

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

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

Lysosomale Saure Lipase (LAL)-Mangel ist eine sehr seltene, potenziell lebensbedrohliche und progressive lysosomale Speicherkrankheit. Ursache ist ein Defekt im Gen *LIPA*, welches für das Enzym lysosomale saure Lipase (LAL, lysosomal acid lipase) kodiert. Aufgrund der fehlenden bzw. geringen Enzymaktivität kommt es zu einer progressiven Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in lebenswichtigen Organen, insbesondere in Leber und Milz sowie in Blutgefäßen, Knochenmark, Darm, Nebennieren und anderen Geweben. Es wird geschätzt, dass sich bei der Mehrheit der Patienten (87 %) mit LAL-Mangel Gewebeschäden in mehr als einem Organ zeigen, welche zu einer sehr heterogenen Reihe von Symptomen führen. Die progressive Speicherung von Lipiden führt letztendlich zu Leberzirrhose mit portaler Hypertension, Leberversagen, einer beschleunigten Entwicklung von Atherosklerose und anderen verheerenden systemischen Komplikationen.

Der LAL-Mangel ist genetisch bedingt und tritt in allen Altersgruppen auf. Ein kompletter Verlust der Enzymaktivität führt zu einem bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitenden Phänotyp. Säuglinge, die an rasch fortschreitendem LAL-Mangel leiden, sterben unbehandelt in der Regel in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten an dem schweren Verlauf der Erkrankung unter den Zeichen eines Multiorganversagens. Der Krankheitsverlauf des LAL-Mangels, der sich erst im Kindes- und Erwachsenenalter manifestiert, variiert klinisch stark und ist nicht vorhersehbar. Das klinische Erkrankungsalter liegt in der Regel bei etwa 4 bis 20 Jahren. Wie auch bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, manifestiert sich die Erkrankung hauptsächlich in der Leber und der Milz. Neben den leberbezogenen Komplikationen (u.a. Hepatomegalie, Fibrose, Zirrhose) entwickeln die Patienten kardiovaskuläre Risiken auf Grund der jahrelang persistierenden Dyslipidämie. In 50 % der Todesfälle, die auf Leberversagen zurückzuführen waren, waren die Patienten unter 21 Jahre alt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Neben der Behandlung mit Sebelipase alfa gibt es bislang keine wirksamen Therapien gegen den LAL-Mangel, die an der Ursache der Symptome ansetzen. Bis zur Verfügbarkeit von Sebelipase alfa erfolgte die Behandlung ausschließlich symptomatisch und beinhaltete eine Kombination aus Ernährungsmanagement und dem Einsatz lipidsenkender Medikamente. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung konnten ebenfalls verschiedene therapeutische Verfahren eingesetzt werden. Zu diesen Maßnahmen gehörten die Splenektomie, die Ligatur von Ösophagusvarizen und die Lebertransplantation, um die Symptome zu lindern oder das Endorganversagen zu beheben. Dabei kann eine Lebertransplantation zwar ein drohendes Leberversagen abwenden, das Fortschreiten der Multiorgankrankheit kann jedoch bei den meisten Patienten nicht verhindert werden und ein hepatisches Rezidiv des LAL-Mangels zu einem späteren Zeitpunkt ist nicht ausgeschlossen. Eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen wurde ebenfalls durchgeführt, heilt aber ebenfalls nicht den zugrundeliegenden Gendefekt und bedeutet erhebliche zusätzliche Risiken für den Patienten. Daher ist die Stammzelltransplantation lediglich als eine experimentelle Notfallmaßnahme bei rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, nicht aber bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter zu betrachten.

Unabhängig vom individuellen Verlauf des LAL-Mangels leiden alle unbehandelten Patienten an progressiven, oft schweren Symptomen und einer verkürzten Lebenserwartung. Für Patienten mit rasch fortschreitender Verlaufsform ist die Situation noch kritischer, da die Erkrankung in den ersten Lebensmonaten zum Tode führt. Eine richtige Diagnose und eine entsprechende individuelle Behandlung für LAL-defiziente Patienten ist daher von größter Bedeutung. Aus diesem Grund benötigen alle Patienten mit LAL-Mangel eine spezifische Behandlung, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt und einen langfristigen Ersatz für das defekte Enzym bietet. Dieses Ziel wird momentan nur durch Sebelipase alfa erreicht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit LAL-Mangel	5 – 63

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit LAL-Mangel	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	Erheblich	5 – 7
		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter	Beträchtlich	29 – 56

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit LAL-Mangel	Bis 31. Dezember 2020 <sup>b</sup> : 184.327,00 € – 7.373.080,00 €  Ab 1. Januar 2021: 189.095,14 € – 7.563.805,60 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Kosten pro Packung bis 31. Dezember 2020 beziehen sich auf den aktuellen Stand der Lauer-Taxe vom 15. November 2020 unter Berücksichtigung des bis zum 31. Dezember 2020 reduzierten Mehrwertsteuersatzes von 16 %. Da ab dem 1. Januar 2021 der reguläre Mehrwertsteuersatz von 19 % wieder in Kraft tritt, sind die Kosten für Sebelipase alfa zusätzlich für den Zeitraum ab dem 1. Januar 2021 dargestellt.</p> <p>Am 20. November 2020 genehmigte die Europäische Kommission eine Änderung des Typs 2, nach der bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (Säuglinge im Alter von &lt; 6 Monaten) je nach klinischem Ansprechen eine Dosissteigerung auf bis zu 5 mg/kg wöchentlich in Betracht gezogen werden soll. Bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter soll gemäß dieser Änderung des Typs 2 je nach klinischem Ansprechen eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden. Die hier gemachten Angaben beziehen sich auf die empfohlenen Dosierungen gemäß der bereits zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers genehmigten Änderung des Typs 2.</p>		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend <sup>b</sup> .				
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals**

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

### **Diagnostik**

Es liegen keine gesonderten Anforderungen zur Diagnostik vor.

### **Behandlungsdauer**

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

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

### **Dosierung**

#### ***Säuglinge (< 6 Monate alt)***

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

#### ***Kinder und Erwachsene***

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.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Dosierung gemäß der zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers genehmigten Änderung des Typs 2**

Am 20. November 2020 genehmigte die Europäische Kommission eine Änderung des Typs 2, nach der bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (Säuglinge im Alter von < 6 Monaten) je nach klinischem Ansprechen eine Dosissteigerung auf bis zu 5 mg/kg wöchentlich in Betracht gezogen werden soll. Bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter soll gemäß dieser Änderung des Typs 2 je nach klinischem Ansprechen eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden.

**Art der Anwendung**

Kanuma ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Das gesamte Infusionsvolumen sollte über etwa 2 Stunden verabreicht werden. Eine 1-stündige Infusion kann in Betracht gezogen werden, nachdem die entsprechende Verträglichkeit beim Patienten bestätigt wurde. Die Infusionszeit kann im Falle einer Dosissteigerung verlängert werden. Kanuma sollte durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden.

**Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

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

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): LAL-Mangel-Registerstudie: Nichtinterventionelle, multizentrische, prospektive Registerstudie für Krankheiten und klinische Behandlungsergebnisse für Patienten mit Mangel an lysosomaler saurer Lipase, um die Krankheit, ihre Progression und zusammenhängende Komplikationen besser zu verstehen und die langfristige Wirksamkeit (Normalisierung der Leberfunktion) und Sicherheit von Kanuma (insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, und die Entwicklung von ADA, die das Ansprechen auf das Arzneimittel potenziell beeinflussen) gemäß dem vereinbarten Prüfplan zu bewerten.	Zwischenberichte voraussichtlich jährlich  Studienabschlussbericht voraussichtlich Jan. 2027
Studie LAL-CL08: eine offene Phase-2-Studie an Säuglingen mit fortschreitendem LAL-Mangel zur Untersuchung langfristiger Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten. Die Wirksamkeitsziele sind die Bewertung der Leberfunktion im Laufe der Zeit bis zu 3 Jahre und des Überlebens nach 12 Monaten. Die Sicherheitsziele sollten sich auf Überempfindlichkeitsreaktionen, insbesondere die Entwicklung von ADA, die das Ansprechen auf das Arzneimittel beeinflussen, konzentrieren.	Studienabschlussbericht voraussichtlich Juli 2019

Das nicht-interventionelle Patientenregister ALX-LALD-501 wurde im Februar 2016 initiiert. Im vorliegenden Nutzendossier werden die bis zum 1. Juni 2020 erhobenen Daten präsentiert. Die Studie LAL-CL08 wurde im Juni 2014 initiiert. Der letzte Patient schloss die Studie im Oktober 2018 ab. Der finale Studienbericht wurde im April 2019 erstellt. Zusätzlich wurde die klinische Studie LAL-CL06 initiiert, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Sebelipase alfa in einer Patientenpopulation ab einem Alter von 8 Monaten untersucht sowie die Entwicklung und Auswirkung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern auf das Ansprechen von Sebelipase alfa. Im vorliegenden Nutzendossier werden die Daten des finalen Datenschnitts der Studie zum Ende

der 144-wöchigen Behandlungsperiode dargestellt.