

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sebelipase alfa (Kanuma®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.11.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 6 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 21 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 21 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 21 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 22 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 22 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Pharmakokinetische Parameter (Median (Min-Max)) bei Erwachsenen in Abhängigkeit der eingesetzten Dosen (aus der Studie LAL-CL04) | 13 |
| Tabelle 2-4: Pharmakokinetische Parameter (Median (Min-Max)) bei Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren in der Studie LAL-CL06..... | 15 |
| Tabelle 2-5: Pharmakokinetische Parameter (Median (Min-Max)) bei Patienten im Alter von 4 bis < 18 Jahren in der Studie LAL-CL06..... | 16 |
| Tabelle 2-6: Pharmakokinetische Parameter (Median (Min-Max)) bei Patienten \geq 18 Jahre in der Studie LAL-CL06 | 17 |
| Tabelle 2-7: Pharmakokinetische Parameter des Pop-PK-Modells in Abhängigkeit der Altersgruppe nach Behandlung mit 1 mg/kg Sebelipase alfa | 18 |
| Tabelle 2-8: Mittlere PK- und Expositionsparameter von Sebelipase alfa in Studie LAL-CL02..... | 20 |
| Tabelle 2-9: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 21 |
| Tabelle 2-10: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 22 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Lipidakkumulation in Lysosomen bei LAL-Mangel..... | 8 |
| Abbildung 2-2: Kristallstruktur von Sebelipase alfa..... | 10 |
| Abbildung 2-3: Sebelipase alfa wird von Makrophagen und Fibroblasten durch Endozytose aufgenommen und ist in den Lysosomen lokalisiert. | 11 |
| Abbildung 2-4: Sebelipase fungiert als Enzymersatz. | 11 |
| Abbildung 2-5: Sebelipase alfa korrigiert die Enzymaktivität in Fibroblasten eines Patienten mit schnell progredientem LAL-Mangel..... | 12 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------------------------|---|
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| AUC | Fläche unter der Kurve (area under the curve) |
| AUC _{0-last} | Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung |
| AUC _{0-inf} | Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis ins Unendliche extrapoliert |
| AUC _{0-inf} /Dosis | Dosis-korrigierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis ins Unendliche extrapoliert |
| AUC _t | Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung |
| AUC _t /Dosis | Dosis-korrigierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung |
| CAS | Chemical Abstracts Service |
| CE | Cholesterinester |
| CESD | Cholesterinester-Speicherkrankheit (cholesteryl ester storage disease) |
| CL | Clearance |
| C _{max} | Maximale Konzentration |
| C _{max} /Dosis | Dosis-korrigierte maximale beobachtete Konzentration |
| C _{max,ss} | Maximale Konzentration im stationären Zustand |
| EET | Enzymersatztherapie |
| FC | Freies Cholesterin |
| FFA | Freie Fettsäuren (free fatty acids) |
| h | Stunde |
| HDL | High-Density-Lipoprotein |
| HLH | Hämophagozytische Lymphohistiozytose |
| k. D. | Keine Daten |
| LAL | Lysosomale saure Lipase (lysosomal acid lipase) |
| LAL-D | Lysosomale saure Lipase-Mangel (lysosomal acid lipase deficiency) |
| LDL-C | Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| Min | Minimum |
| Max | Maximum |
| PK | Pharmakokinetisch, Pharmakokinetik |
| N | Anzahl der Patienten |
| n. b. | nicht berechnet |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| Q | periphere Clearance |
| SD | Standardabweichung |
| SmPC | Produktinformationen (Summary of Product Characteristics) |
| SREBP | Sterol Regulatory Element-Binding Protein |
| $t_{1/2}$ | Halbwertszeit |
| $t_{1/2\alpha}$ | Verteilungseliminations-Halbwertszeit |
| $t_{1/2\beta}$ | terminale Eliminationshalbwertszeit |
| TG | Triglyzeride |
| T_{max} | Zeit bis zur maximalen Konzentration |
| V_c | Zentrales Verteilungsvolumen |
| V_p | Peripheres Verteilungsvolumen |
| V_{ss} | Verteilungsvolumen im stationären Zustand |
| VLDL | Very-Low-Density-Lipoprotein |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|------------------------|
| Wirkstoff: | Sebelipase alfa |
| Handelsname: | Kanuma® |
| ATC-Code: | A16AB14 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|----------------|--|
| 11332426 | EU/1/15/1033/001 | 2 mg/ml, 20 mg | 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 20 mg Sebelipase alfa |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

LAL-Mangel ist eine sehr seltene, erbliche Stoffwechselerkrankung, die mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität einhergeht und Menschen vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter betrifft. Der schnell progrediente LAL-Mangel wurde früher bei Säuglingen als Wolman-Krankheit bezeichnet, während die langsamer progrediente Form des LAL-Mangels bei Kindern und Erwachsenen als Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESD) beschrieben wurde.

Systemische progrediente Komplikationen des LAL-Mangels umfassen Gedeihstörungen und systemische Entzündungen (sekundäre HLH), Wachstumsbeeinträchtigungen, Hepato-/Splenomegalie, Leberfibrose/Leberzirrhose und Leberversagen, Dyslipidämie (erhöhtes LDL-Cholesterin, niedriges HDL-Cholesterin) sowie vorzeitige Atherosklerose und schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (1, 2). Der schnell progrediente LAL-Mangel, welcher sich bereits im Säuglingsalter mit einer schweren Gedeihstörung, gastrointestinalen Symptomen (Erbrechen, Diarrhoe mit Steatorrhoe und abdominelle Distension) und einer generalisierten Entzündungsreaktion manifestieren kann, ist ein medizinischer Notfall, der in den ersten Lebensmonaten schnell voranschreitet und unbehandelt in der Regel innerhalb der ersten 6 – 7 Lebensmonate zum Tod führt (3, 4).

LAL-Mangel ist eine autosomal-rezessive lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen genetischen Defekt verursacht wird, der zu einer signifikant verringerten oder vollständig fehlenden Aktivität des lebenswichtigen Enzyms lysosomale saure Lipase (LAL, *lysosomal acid lipase*) führt (5). Die fehlende LAL-Enzymaktivität beeinträchtigt den Lipidstoffwechsel stark, da sie zur lysosomalen Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden insbesondere in Leber, Milz, Darm sowie den Zellen der Blutgefäßwand und des Retikuloendothelialen Systems führt.

Lysosomale saure Lipase – LAL

Lysosomale saure Lipase (LAL) ist eine Serin-Hydrolase, die durch das Gen *LIPA* kodiert ist, welches sich auf dem Chromosomenabschnitt 10q23.2-q23.3 im menschlichen Genom befindet. LAL wird in verschiedenen Geweben vor allem in der Leber, der Milz und dem

Dickdarm exprimiert. Das Enzym ist in den Lysosomen der Zellen lokalisiert, in welchen es für die Hydrolyse von Cholesterinestern und Triglyzeriden zu freien Fettsäuren und freiem Cholesterin verantwortlich ist. Unter physiologischen Bedingungen werden Cholesterinester und Triglyzeride über Lipoproteine (z.B. LDL) im Blutkreislauf transportiert und über Lipoproteinrezeptoren von den Zellen aufgenommen. Sie werden anschließend in die Lysosomen der Zellen transportiert und dort gespalten. Im sauren Milieu der Lysosomen hydrolysiert die LAL Cholesterinester und Triglyzeride zu Cholesterin, freien Fettsäuren und Glycerin. Die freien Fettsäuren und das Cholesterin werden anschließend aktiv aus den Lysosomen heraus transportiert und u.a. im Energiestoffwechsel, für den Aufbau von Membranen sowie als Signalmoleküle verwendet (2).

Die freien Fettsäuren und Cholesterin interagieren mit Transkriptionsfaktoren (*Sterol Regulatory Element-Binding Proteins*, SREBPs), die direkt die Expression von Genen modulieren, die für die Aufnahme und Synthese von Cholesterin und Fettsäuren verantwortlich sind (2, 6). Deshalb ist die intrazelluläre Synthese von Cholesterin eng mit der zellulären Konzentration von freien Fettsäuren und Cholesterin verbunden.

LAL-Mangel

Mutationen im *LIPA*-Gen können zu einem teilweisen oder vollständigen Verlust der LAL-Aktivität führen. Es sind bis heute mehr als 100 Mutationen bekannt (7, 8). Der Genotyp korreliert jedoch nicht mit dem beobachteten Phänotyp (9).

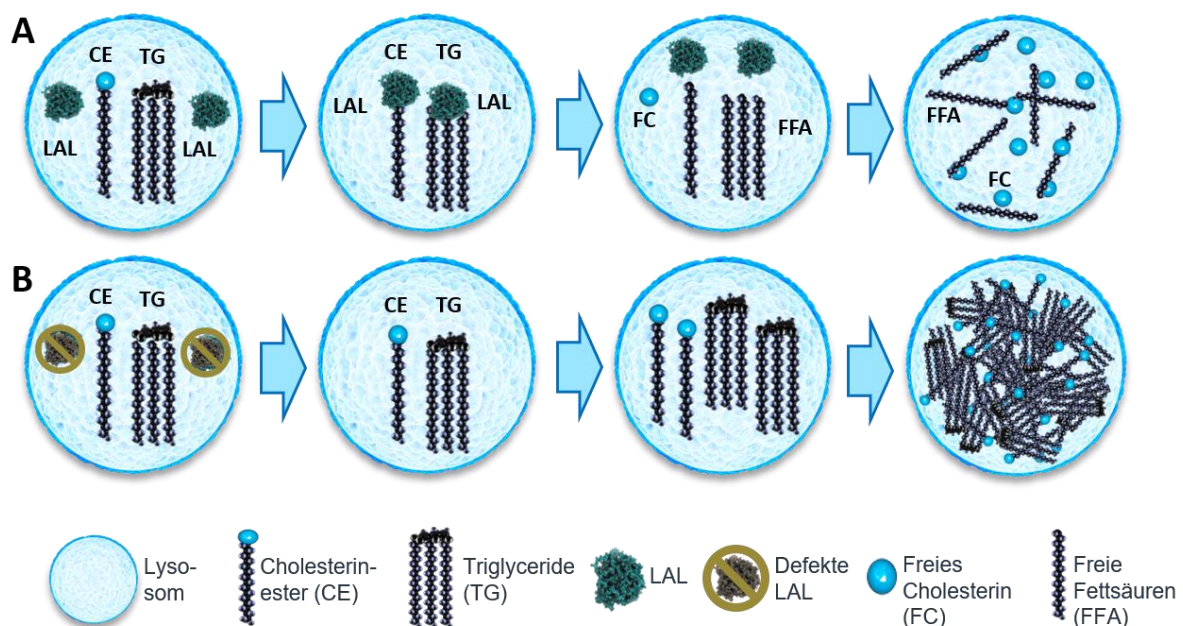


Abbildung 2-1: Lipidakkumulation in Lysosomen bei LAL-Mangel.

A) In gesunden Lysosomen katalysiert LAL die Hydrolyse von Cholesterinestern (CE) und Triglyzeriden (TG) zu freiem Cholesterin (FC) und freien Fettsäuren (FFA, free fatty acids), welche die Lysosomen verlassen können. B) In Zellen mit LAL-Defizienz werden Cholesterinester und Triglyzeride nicht abgebaut und reichern sich in den Lysosomen an. Abbildung auf Grundlage der Informationen von (2, 9-11) erstellt.

In Zellen mit verringerter oder fehlender LAL-Aktivität werden Cholesterinester und Triglyzeride, die u.a. an LDL gebunden sind, weiterhin in die Lysosomen transportiert. Dort werden sie allerdings nicht durch die LAL hydrolysiert und reichern sich somit in den Lysosomen an (Abbildung 2-1). Die Größe der Lysosomen sowie der gesamten Zellen nimmt daher zu, dadurch werden z.B. immunkompetente Zellen aktiviert.

Bei Patienten mit LAL-Mangel werden Cholesterinester und Triglyzeride nicht zu freien Fettsäuren und freiem Cholesterin hydrolysiert, was zu einer verringerten zytosolischen Konzentration an freien Fettsäuren und freiem Cholesterin führt. Der Mangel an zytosolischem Cholesterin führt zu einer SREBP-vermittelten permanenten Aktivierung der endogenen Cholesterinsynthese und zu einer Hochregulierung des LDL-Rezeptors an der Zelloberfläche. Aufgrund der massiv erhöhten Produktion von Cholesterin und Cholesterinestern in der Leber ist die Konzentration von LDL-C im Plasma massiv erhöht (8). Die Hochregulierung der LDL-Rezeptoren erhöht die Lipid-Endozytose über die LDL-Rezeptoren und die damit verbundene Einlagerung der Lipide in die Lysosomen. Diese werden mit Lipiden überladen, insbesondere in den Hepatozyten, aber auch in Zellen anderer Organe wie der Milz oder Zellen des Retikuloendothelialen Systems. Dies führt zu einer krankhaften Vergrößerung der Organe wie Leber und Milz mit nachfolgender Leberfibrose/Leberzirrhose bis hin zum Leberversagen (2, 12, 13).

LAL-Mangel tritt als Krankheitskontinuum mit zwei hauptsächlich differenzierten Verlaufsformen auf: Patienten mit schnell progredientem LAL-Mangel, der bereits im frühen Säuglingsalter symptomatisch wird, sterben in der Regel unbehandelt innerhalb der ersten Lebensmonate. Bei Patienten mit im Kindes- und Erwachsenenalter symptomatischem LAL-Mangel, die meist einen weniger schnell progredienten Krankheitsverlauf zeigen, kommt es im Erkrankungsverlauf zu schweren Schäden der Leber (sichtbar anhand verschiedener Laborparameter, der Histologie oder der Sonographie), der Milz oder bedingt durch eine Dyslipidämie (erhöhtes LDL-Cholesterin und erniedrigtes HDL-Cholesterin) zu einer frühzeitigen Atherosklerose der betroffenen Gefäß- und Organsysteme (14). Falls keine Behandlung erfolgt, führt dies zur Fettleberkrankheit, Hepatomegalie, Fibrose, Zirrhose und letztlich zum Leberversagen und/oder den Komplikationen einer frühzeitig fortgeschrittenen Gefäßerkrankung im Kindes- oder Erwachsenenalter.

Sebelipase alfa, Kanuma®

Sebelipase alfa, Kanuma® wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in Übereinstimmung mit EU / 3/08/594 am 17. Dezember 2010 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel als Orphan Drug eingestuft (15).

Sebelipase alfa ist seit 2015 derzeit das einzige zugelassene Arzneimittel für LAL-defiziente Patienten (16, 17). Neben Sebelipase alfa gibt es keine weiteren wirksamen Therapien gegen den LAL-Mangel, deren Behandlungsrisiko für den Patienten tolerierbar ist. In der klinischen Praxis stehen nur unterstützende Maßnahmen (symptomatische Behandlung) zur Verfügung, die nicht den zugrundeliegenden Enzymdefekt gezielt behandeln und somit den Krankheitsverlauf nicht aufhalten können. Stammzell- oder Lebertransplantation sind als

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

experimentell zu betrachten. Kanuma[®] ist daher die erste auf das Lysosom abzielende langfristige Enzymersatztherapie, die den Lipidstoffwechsel und die zugrundeliegende Ursache des LAL-Mangels anspricht. Kanuma[®] ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) zugelassen (17).

Sebelipase alfa (früher SBC-102, CAS-Nummer: 1276027-63-4) ist eine rekombinant hergestellte, humane saure lysosomale Lipase (rhLAL), die dem Patienten intravenös appliziert wird und das fehlende Enzym ersetzt. Die Behandlung mit Sebelipase alfa ist daher eine Enzymersatztherapie. Sebelipase alfa wird durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt und aus dem Eiweiß einer gentechnisch veränderten Henne (transgenes *Gallus gallus*) aufgereinigt. Aufgereinigte Sebelipase alfa ist ein monomeres Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 55 kDa mit sechs N-glykosidischen Bindungsstellen (Abbildung 2-2).

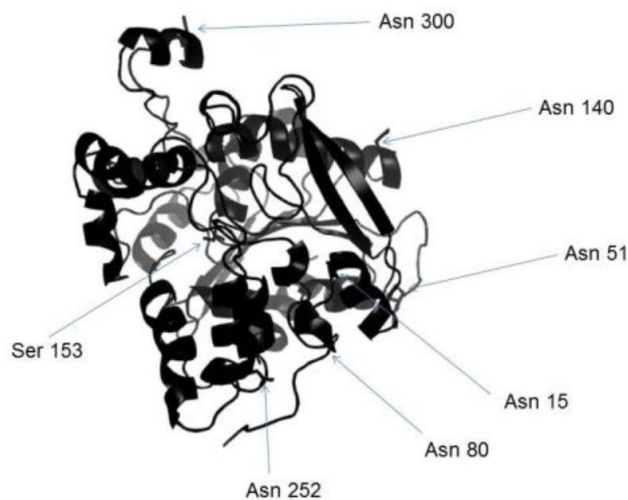


Abbildung 2-2: Kristallstruktur von Sebelipase alfa

Sebelipase alfa, welche in Hühnereiern exprimiert und aus diesen aufgereinigt wurde, zeigt eine native Faltung und Glykosylierung an den sechs hervorgehobenen Asparaginen (18).

Die Polysaccharidketten der Sebelipase alfa vermitteln die Aufnahme des Enzyms in die Zellen. Die Glykane von Sebelipase alfa bestehen hauptsächlich aus N-Acetylglucosaminen und N-Glykanstrukturen mit endständiger Mannose, die eine Bindung an Mannoserezeptoren vermittelt. Darüber hinaus sind N-Glykane mit endständigem Mannose-6-phosphat konsistent vorhanden, was die Bindung an Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren erleichtert, die von einer Reihe verschiedener Zelltypen exprimiert werden. Zellkultur-Kolokalisationsstudien zeigen, dass Sebelipase alfa in einem von Mannose-6-Phosphatrezeptoren abhängigen Prozess von Makrophagen der Ratte aufgenommen und in die Lysosomen transportiert wird. Auch bei Patienten mit LAL-Mangel ist Sebelipase alfa in Makrophagen und Fibroblasten lokalisiert (Abbildung 2-3).



Abbildung 2-3: Sebelipase alfa wird von Makrophagen und Fibroblasten durch Endozytose aufgenommen und ist in den Lysosomen lokalisiert.

Fluoreszenzmarkierte Sebelipase alfa wurde verwendet, um die zelluläre Aufnahme in eine Makrophagen-Zelllinie (NR8838) und Fibroblasten und die anschließende intrazelluläre Lokalisierung zu untersuchen. Konfokale fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen von NR8383-Makrophagen nach zweistündiger Ko-Inkubation mit fluoreszenzmarkierter Sebelipase alfa und LysoTracker Red zeigen die zelluläre Aufnahme und Lokalisierung von Sebelipase alfa in den lysosomalen Kompartimenten (19).

Sebelipase alfa restituiert im Rahmen der Enzyersatztherapie die intrazelluläre Funktion von LAL (Abbildung 2-4).

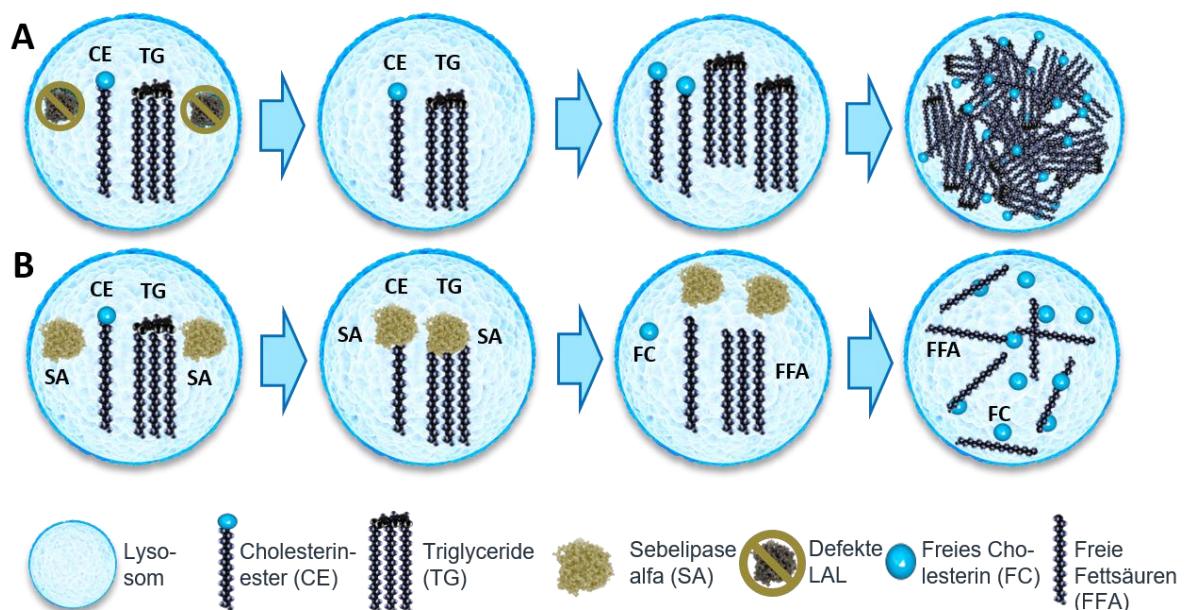


Abbildung 2-4: Sebelipase fungiert als Enzyersatz.

A) In LAL-defizienten Zellen werden Cholesterinester (CE) und Triglyceride (TG) nicht abgebaut und reichern sich in den Lysosomen an. B) Sebelipase alfa ersetzt LAL und hydrolysiert Cholesterinester und Triglyceride zu freiem Cholesterin (FC) und freien Fettsäuren (FFA). Abbildung auf Grundlage der Informationen von (2, 11, 17, 19) erstellt.

Sebelipase alfa kann LAL ersetzen und die LAL-Aktivität in Zellen mit LAL-Mangel dosisabhängig wiederherstellen (Abbildung 2-5) (19, 20).

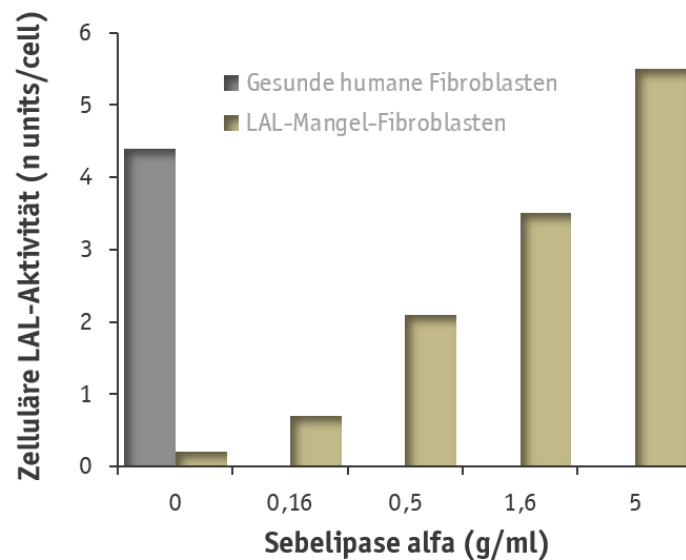


Abbildung 2-5: Sebelipase alfa korrigiert die Enzymaktivität in Fibroblasten eines Patienten mit schnell progredientem LAL-Mangel.

Die Enzymaktivität ist in LAL-defizienten Fibroblasten (Spalte 1 farbiger Balken) im Vergleich zu normalen Fibroblasten (Spalte 1 grauer Balken) deutlich reduziert. Sebelipase alfa erhöht die LAL-Enzymaktivität in LAL-defizienten Fibroblasten, die mit steigenden Konzentrationen an Sebelipase alfa inkubiert wurden (19).

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen (PK) Parameter für Sebelipase alfa im Serum wurden für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter mit Hilfe einer nicht-kompartimentellen Analyse der PK-Daten der Studien LAL-CL04 und LAL-CL06 evaluiert. Dabei wurden die pharmakokinetischen Parameter in der Studie LAL-CL04 in Abhängigkeit der Dosis und in der Studie LAL-CL06 in Abhängigkeit von der Altersgruppe untersucht. Aufgrund des begrenzten Blutvolumens, das bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 pro Blutprobe entnommen werden konnte, konnten für diese Studien keine separaten nicht-kompartimentellen PK-Analysen vorgenommen werden.

In einem Populations-Pharmakokinetik-Modell (Pop-PK-Modell) wurden jedoch alle in den Studien LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 und LAL-CL06 gewonnenen und verwertbaren PK-Proben berücksichtigt, um die PK von Sebelipase alfa für die gesamte Population der Patienten mit LAL-D quantitativ zu charakterisieren. Für das Pop-PK-Modell wurden die Daten der genannten Studien gepoolt und von insgesamt 75 Patienten bzw. 714 PK-Proben zusammengefasst (21, 22).

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Pharmakokinetik in Abhängigkeit von der Dosis

In der Studie LAL-CL04 wurden die PK-Daten in Abhängigkeit der Dosis von 1 mg/kg und 3 mg/kg erhoben (Tabelle 2-3). Während der IV-Infusion über 2 Stunden schwankte die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

mediane Zeit bis zur maximal beobachteten Konzentration (T_{\max}) zwischen 0,33 und 2,7 Stunden in der Dosisgruppe mit 1 mg/kg und zwischen 1,00 und 2,25 Stunden in der Dosisgruppe mit 3 mg/kg. Sebelipase alfa wurde schnell aus dem systemischen Kreislauf eliminiert. Der Median der terminalen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) war in Woche 52 und in Woche 104 konsistent und reichte im Median von 0,13 bis 0,26 Stunden für die 1 mg/kg-Dosisgruppe und von 0,11 bis 0,19 Stunden für die 3 mg/kg-Dosisgruppe.

Basierend auf dem Median der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung ($AUC_{0-\text{last}}$), der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis ins Unendliche extrapoliert ($AUC_{0-\text{inf}}$) und der maximal beobachteten Konzentration (C_{\max}) war der Unterschied in der Exposition mit Sebelipase alfa zwischen den Dosen 1 und 3 mg/kg in Woche 52 und Woche 104 durchweg größer als proportional zur Dosis. Dabei führte die 3-fache Erhöhung der Dosis zu einer etwa 8- bis 15-fachen Erhöhung der Exposition.

Es gab keine Hinweise auf eine Akkumulation nach der Verabreichung von Sebelipase alfa alle zwei Wochen. Basierend auf dem Median von $AUC_{0-\text{last}}$, $AUC_{0-\text{inf}}$ und C_{\max} in der 52. und 104. Behandlungswoche wurden in der Dosisgruppe mit 1 mg/kg über die Zeit eine Abnahme der medianen AUC um etwa 25% und eine etwa 45%ige Abnahme der medianen C_{\max} beobachtet. Die Unterschiede zwischen Woche 52 und Woche 104 waren in der 3 mg/kg-Dosisgruppe größer, wobei bei der medianen AUC und der C_{\max} im Laufe der Zeit eine Abnahme um etwa 58% bzw. 64% beobachtet wurde.

In Übereinstimmung mit den Befunden für AUC und C_{\max} wurde von Woche 52 bis Woche 104 in der 1 mg/kg-Dosisgruppe ein Anstieg der medianen Clearance (CL) von 600 auf 795 ml/h/kg beobachtet. Der Unterschied zwischen Woche 52 und Woche 104 war in der 3 mg/kg-Dosisgruppe größer, mit einem Anstieg von 138 auf 327 ml/h/kg. Ein ähnlicher Trend wurde über die Zeit für den Median des Verteilungsvolumens (V_z) beobachtet.

Tabelle 2-3: Pharmakokinetische Parameter (Median (Min-Max)) bei Erwachsenen in Abhängigkeit der eingesetzten Dosen (aus der Studie LAL-CL04)

| Parameter | Woche 24 | | Woche 52 | | Woche 104 | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|
| | 1 mg/kg N = 0 ^a | 3 mg/kg N = 1 ^a | 1 mg/kg N = 4 ^{a, b} | 3 mg/kg N = 3 | 1 mg/kg N = 5 | 3 mg/kg N = 3 |
| C_{\max} (ng/ml) | k. D. | 15552 | 1093 (628-1276) | 1456 (9729-29114) | 595 (498-1048) | 5274 (5132-12696) |
| T_{\max} (h) | k. D. | 2,25 | 0,5 (0,33-1,03) | 1,5 (1,00-2,25) | 1,5 (0,67-2,70) | 1,50 (1,50-2,17) |
| $AUC_{0-\text{inf}}$ (ng × h/ml) ^c | k. D. | 27951 | 1689 (1096-2087) | 21765 (17270-44425) | 1257 (1006-1731) | 9165 (8768-18385) |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Parameter | Woche 24 | | Woche 52 | | Woche 104 | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | 1 mg/kg N = 0 ^a | 3 mg/kg N = 1 ^a | 1 mg/kg N = 4 ^{a, b} | 3 mg/kg N = 3 | 1 mg/kg N = 5 | 3 mg/kg N = 3 |
| $t_{1/2}$ (h) | k. D. | n. b. | 0,127 (0,09-0,16) | 0,105 (0,10-0,21) | 0,261 ^d (0,16-0,48) | 0,193 (0,09-0,26) |
| CL (ml/h/kg) ^e | k. D. | 107 | 600 (479-913) | 138 (67,5-174) | 795 (578-994) | 327 (163-342) |
| V _z (ml/kg) ^e | k. D. | n. b. | 80,9 (60,5-89,0) | 14,5 (14,1-18,1) | 184 ^d (126-354) | 42,5 (32,1-63,0) |

^a Die pharmakokinetischen Parameter waren für 7 der 8 Patienten in Woche 24 und für 1 Patient in Woche 52 nicht verfügbar, da die Blutproben zur Messung der Sebelipase alfa-Konzentration nicht innerhalb des festgelegten Zeitraums der Probenstabilität für den Pharmakokinetik-Test analysiert wurden.

^b Patient 03-001 versäumte den Besuch in Woche 52.

^c Der Bereich unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung wird in den statistischen Quelltabellen des finalen Studienberichts der Studie LAL-CL04 austauschbar als AUC_{0-last} und AUC_{0-t} bezeichnet.

^d N = 4

^e Clearance und Volumen der Verteilung wurden beide um das Körpergewicht korrigiert und erscheinen in den statistischen Quelltabellen als CL/Wgt und Vz/Wgt.

Legende: AUC_{0-last} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung; AUC_{0-inf} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis ins Unendliche extrapoliert; CL = Clearance; C_{max} = maximale beobachtete Konzentration; h = Stunde; N = maximale Anzahl Patienten; n. b. = nicht berechnet; k. D. = keine Daten; PK = pharmakokinetisch; $t_{1/2}$ = terminale Eliminationshalbwertszeit; T_{max} = Zeit bis zur maximalen Konzentration; Vz = Verteilungsvolumen.

Pharmakokinetik in verschiedenen Altersgruppen

In der Studie LAL-CL06 wurde die Behandlung mit Sebelipase alfa mit einer Dosis von 1 mg/kg begonnen. Eine Dosis-Eskalation auf 3 mg/kg konnte in Erwägung gezogen werden, wenn ein Patient die im Protokoll definierten Dosis-Eskalationskriterien erfüllte. In der Studie wurden die PK-Daten in Abhängigkeit vom Alter der Patienten anhand der Altersgruppen 2 bis < 4 Jahre, 4 bis < 18 Jahre und ≥ 18 Jahre erhoben. Insgesamt wurden keine gravierenden Unterschiede zwischen den Altersgruppen festgestellt.

In der jüngsten Altersgruppe wurde eine mediane T_{max} von 0,67 bis 1,54 Stunden ermittelt und in der mittleren Altersgruppe von 0,95 bis 2,54 Stunden und bei den Erwachsenen von 1,63 bis 4,75 Stunden. Entsprechend der Reihenfolge der Altersgruppen wurden mediane C_{max}-Werte von 95,46 bis 413,36 ng/ml, 55,91 bis 786,12 ng/ml und 211,29 bis 2464,25 ng/ml gemessen. Der Bereich der medianen AUC_t-Werte reichte von 89,42 bis 748,98 h × ng/ml, 63,40 bis 1377,48 h × ng/ml bzw. von 346,33 bis 2759,57 h × ng/ml (siehe Tabelle 2-4, Tabelle 2-5, Tabelle 2-6). Es lagen keine Hinweise auf eine Akkumulation nach der Gabe von Sebelipase alfa alle zwei Wochen vor.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Pharmakokinetische Parameter (Median (Min-Max)) bei Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren in der Studie LAL-CL06

| Parameter | Woche 0 | Woche 24 | Woche 48 | |
|--|------------------|----------------------------|--------------------------|------------------|
| | 1 mg/kg N = 1 | 1 mg/kg N = 4 | 1 mg/kg N = 3 | 3 mg/kg N = 1 |
| C_{\max} (ng/ml) | 233,491 | 413,363 (245,61-585,07) | 95,461 (17,81-216,71) | 79,735 |
| C_{\max}/Dosis ([ng/ml] / [mg/kg]) | 233,491 | 413,363 (245,61-585,07) | 95,461 (17,81-216,71) | 26,578 |
| T_{\max} (h) | 0,667 | 1,542 (0,12-2,5) | 1,433 (1,08-2,83) | 2,517 |
| AUC_t (h×ng/ml) | 325,503 | 748,979 (349,97-961,59) | 89,424 (25,23-214,50) | 162,439 |
| AUC_t/Dosis ([h×ng/ml] / [mg/kg]) | 325,503 | 748,979 (349,97-961,59) | 89,424 (25,23-214,50) | 54,146 |
| $AUC_{0-\text{inf}}$ (h×ng/ml) | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| $AUC_{0-\text{inf}}/\text{Dosis}$ ([h×ng/ml] / [mg/kg]) | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| $t_{1/2}$ (h) | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| CL (L/h/kg) | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| V_z (L/kg) | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |

Legende: $AUC_{0-\text{inf}}$ = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis ins Unendliche extrapoliert; $AUC_{0-\text{inf}}/\text{Dosis}$ = Dosis-korrigierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis ins Unendliche extrapoliert; AUC_t = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung; AUC_t/Dosis = Dosis-korrigierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung; CL = Clearance; C_{\max} = maximale beobachtete Konzentration; C_{\max}/Dosis = dosis-korrigierte maximale beobachtete Konzentration; h = Stunde; n. b. = nicht berechnet; PK = pharmakokinetisch; $t_{1/2}$ = terminale Eliminationshalbwertszeit; T_{\max} = Zeit bis zur maximalen Konzentration; V_z = Verteilungsvolumen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Pharmakokinetische Parameter (Median (Min-Max)) bei Patienten im Alter von 4 bis < 18 Jahren in der Studie LAL-CL06

| Parameter | Woche 0 | Woche 24 | Woche 48 | |
|--|-------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| | 1 mg/kg N = 2 | 1 mg/kg N = 11 | 1 mg/kg N = 12 | 3 mg/kg N = 2 |
| C_{max} (ng/ml) | 55,907 (29,46-82,36) | 786,122 (424,93-6426,17) | 179,883 (52,59-2129,92) | 11585,435 (2517,54-20653,33) |
| $C_{max/Dosis}$ ([ng/ml] / [mg/kg]) | 55,907 (29,46-82,36) | 786,122 (424,93-6426,17) | 179,883 (52,59-2129,92) | 3861,811 (839,18-6884,44) |
| T_{max} (h) | 2,542 (2,42-2,67) | 0,950 (0,50-2,18) | 1,250 (0,58-2,07) | 0,750 (0,50-1,00) |
| AUC_t (h×ng/ml) | 69,396 (39,27-99,52) | 1377,480 (308,94-4284,33) | 188,314 (72,74-1695,87) | 9987,203 (3307,22-16667,19) |
| $AUC_{t/Dosis}$ ([h×ng/ml] / [mg/kg]) | 69,396 (39,27-99,52) | 1377,480 (308,94-4284,33) | 188,314 (72,74-1695,87) | 3329,068 (1102,41-5555,73) |
| AUC_{0-inf} (h×ng/ml) | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| $AUC_{0-inf/Dosis}$ ([h×ng/ml] / [mg/kg]) | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| $t_{1/2}$ (h) | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| CL (L/h/kg) | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| V_z (L/kg) | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |

Legende: AUC_{0-inf} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis ins Unendliche extrapoliert; $AUC_{0-inf/Dosis}$ = Dosis-korrigierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis ins Unendliche extrapoliert; AUC_t = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung; $AUC_{t/Dosis}$ = Dosis-korrigierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung; CL = Clearance; C_{max} = maximale beobachtete Konzentration; $C_{max/Dosis}$ = Dosis-korrigierte maximale beobachtete Konzentration; h = Stunde; n. b. = nicht berechnet; PK = pharmakokinetisch; $t_{1/2}$ = terminale Eliminationshalbwertszeit; T_{max} = Zeit bis zur maximalen Konzentration; V_z = Verteilungsvolumen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Pharmakokinetische Parameter (Median (Min-Max)) bei Patienten ≥ 18 Jahre in der Studie LAL-CL06

| Parameter | Woche 0 | Woche 24 | Woche 48 | | |
|--|---|---|---------------------|------------------------------|------------------|
| | 1 mg/kg N = 6 | 1 mg/kg N = 4 | 0,35 mg/kg N = 1 | 1 mg/kg N = 2 | 3 mg/kg N = 1 |
| C_{max} (ng/ml) | 211,288 (61,25-1078,98) | 545,116 (173,91-879,30) | 74,340 | 2464,247 (233,69-4694,81) | 517,576 |
| $C_{max}/Dosis$ ([ng/ml] / [mg/kg]) | 211,288 (61,25-1078,98) | 545,116 (173,91-879,30) | 212,400 | 2464,247 (233,69-4694,81) | 172,525 |
| T_{max} (h) | 2,225 (2,02-2,77) | 1,958 (0,50-2,05) | 4,750 | 1,625 (1,00-2,25) | 2,267 |
| AUC_t (h \times ng/ml) | 346,331 (104,69-1211,08) | 975,092 (267,19-1802,57) | 176,558 | 257,568 (391,22-5127,91) | 356,007 |
| $AUC_{t/Dosis}$ ([h \times ng/ml] / [mg/kg]) | 346,331 (104,69-1211,08) | 975,092 (267,19-1802,57) | 504,450 | 257,568 (391,22-5127,91) | 118,669 |
| AUC_{0-inf} (h \times ng/ml) | 282,965 ^a (112,93-453,00) | 1128,498 ^a (874,78-1382,22) | n. b. | n. b. | n. b. |
| $AUC_{0-inf}/Dosis$ ([h \times ng/ml] / [mg/kg]) | 282,965 ^a (112,93-453,00) | 1128,498 ^a (874,78-1382,22) | n. b. | n. b. | n. b. |
| $t_{1/2}$ (h) | 1,043 ^a (0,33-1,75) | 0,590 ^a (0,52-0,66) | n. b. | n. b. | n. b. |
| CL (L/h/kg) | 5,531 ^a (2,21-8,86) | 0,933 ^a (0,72-1,14) | n. b. | n. b. | n. b. |
| V_z (L/kg) | 4,913 ^a (4,24-5,58) | 0,815 ^a (0,54-1,09) | n. b. | n. b. | n. b. |

Legende: AUC_{0-inf} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis ins Unendliche extrapoliert; $AUC_{0-inf}/Dosis$ = Dosis-korrigierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis ins Unendliche extrapoliert; AUC_t = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung; $AUC_{t/Dosis}$ = Dosis-korrigierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zur letzten quantifizierbaren Messung; CL = Clearance; C_{max} = maximale beobachtete Konzentration; $C_{max}/Dosis$ = Dosis-korrigierte maximale beobachtete Konzentration; h = Stunde; n. b. = nicht berechnet; PK = pharmakokinetisch; $t_{1/2}$ = terminale Eliminationshalbwertszeit; T_{max} = Zeit bis zur maximalen Konzentration; V_z = Verteilungsvolumen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ergebnisse des Pop-PK-Modells

Tabelle 2-7: Pharmakokinetische Parameter des Pop-PK-Modells in Abhängigkeit der Altersgruppe nach Behandlung mit 1 mg/kg Sebelipase alfa

| Parameter | Säuglinge | Kinder | | | | Erwachsene | Alle Patienten N = 72 |
|--------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------|--------------------------|
| | < 2 Jahre N = 4 | 2 bis 5 Jahre N = 7 | 6 bis 11 Jahre N = 17 | 12 bis 17 Jahre N = 20 | Alle Kinder N = 44 | ≥ 18 Jahre | |
| CL (L/h) | | | | | | | |
| Mittelwert (CV %) | 16,1 (45,5) | 15,7 (48,7) | 22,5 (45,9) | 33,1 (41,6) | 26,2 (50,7) | 37,7 (39,4) | 29,5 (50,3) |
| Median | 13,6 | 17,1 | 19,6 | 33,4 | 26,9 | 36,5 | 27,6 |
| [2,5-97,5 Perzentile] | [10,5-25,8] | [6,79-26,3] | [8,47-41,6] | [8,54-61,2] | [8,22-56,8] | [17,9-67,2] | [8,36-63,2] |
| Q (L/h) | | | | | | | |
| Mittelwert (CV %) | 2,02 (62,6) | 1,30 (29,9) | 1,48 (40,6) | 1,75 (39,7) | 1,57 (40,1) | 1,68 (38,8) | 1,63 (39,3) |
| Median | 1,98 | 1,33 | 1,30 | 1,73 | 1,60 | 1,54 | 1,60 |
| [2,5-97,5 Perzentile] | [1,26-2,86] | [0,761-1,80] | [0,462-2,32] | [0,505-3,14] | [0,496-2,80] | [0,724-2,89] | [0,152-2,97] |
| Vc (L) | | | | | | | |
| Mittelwert (CV %) | 3,25 (62,6) | 3,62 (29,8) | 3,22 (55,1) | 4,60 (53,1) | 3,91 (53,6) | 6,45 (95,1) | 4,72 (86,2) |
| Median | 2,36 | 3,22 | 3,01 | 3,77 | 3,52 | 4,83 | 3,77 |
| [2,5-97,5 Perzentile] | [2,01-6,00] | [2,44-5,03] | [0,930-12,5] | [1,52-9,58] | [1,44-9,14] | [1,48-20,3] | [1,28-10,4] |
| Vss (L) | | | | | | | |
| Mittelwert (CV %) | 9,23 (22,0) | 9,61 (11,2) | 9,20 (19,3) | 10,6 (23,1) | 9,89 (21,2) | 12,4 (49,3) | 10,7 (38,0) |
| Median | 8,34 | 9,21 | 9,00 | 9,76 | 9,51 | 10,8 | 9,76 |
| [2,5-97,5 Perzentile] | [7,99-12,0] | [8,43-11,0] | [6,91 – 12,5] | [7,51-15,6] | [7,42-15,1] | [7,46-26,2] | [7,26-16,4] |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Parameter | Säuglinge | Kinder | | | | Erwachsene | Alle Patienten N = 72 |
|---|--------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------|--------------------------|
| | < 2 Jahre N = 4 | 2 bis 5 Jahre N = 7 | 6 bis 11 Jahre N = 17 | 12 bis 17 Jahre N = 20 | Alle Kinder N = 44 | ≥ 18 Jahre | |
| t_{1/2 α} (h) | | | | | | | |
| Mittelwert (CV %) | 0,118 (17,7) | 0,183 (59,3) | 0,105 (70,6) | 0,104 (51,8) | 0,117 (65,2) | 0,132 (99,1) | 0,122 (78,3) |
| Median | 0,113 | 0,110 | 0,0728 | 0,104 | 0,0959 | 0,0927 | 0,0997 |
| [2,5-97,5 Perzentile] | [0,101-0,144] | [0,0930-0,333] | [0,0422 – 0,272] | [0,0254-0,199] | [1,59-8,85] | [0,0203-0,434] | [0,0238-0,320] |
| t_{1/2 β} (h) | | | | | | | |
| Mittelwert (CV %) | 2,58 (36,9) | 3,85 (36,1) | 3,82 (66,7) | 3,13 (64,3) | 3,51 (61,1) | 3,05 (46,7) | 3,31 (57,1) |
| Median | 2,47 | 3,38 | 3,40 | 2,54 | 2,78 | 2,80 | 2,79 |
| [2,5-97,5 Perzentile] | [1,64-3,72] | [2,52-6,15] | [1,92-10,1] | [1,54-8,71] | [1,59-8,85] | [1,51-6,23] | [1,54-8,60] |
| Legende: CL = Clearance; Q = periphere Clearance; SD = Standardabweichung; t _{1/2α} = Verteilungseliminations-Halbwertszeit; t _{1/2β} = terminale Eliminationshalbwertszeit; V _c = zentrales Verteilungsvolumen; V _p = peripheres Verteilungsvolumen; V _{ss} = Verteilungsvolumen im stationären Zustand | | | | | | | |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die deskriptiven Ergebnisse des Pop-PK-Modells nach Altersgruppe sind in Tabelle 2-7 dargestellt. Das finale Pop-PK-Modell wurde außerdem verwendet, um PK- und Expositionsparameter von Sebelipase alfa für die Studie LAL-CL02 abzuleiten. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 2-8 dargestellt. In Woche 22 betrug die mittlere CL bei Patienten im Alter von 4-11 Jahren, 12-17 Jahren und ≥ 18 Jahren 26,5 L/h, 35,6 L/h bzw. 38,2 L/h.

Tabelle 2-8: Mittlere PK- und Expositionsparameter von Sebelipase alfa in Studie LAL-CL02

| Parameter | Woche 0 | | | | Woche 22 | | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | 4-11 Jahre ^a (N=14) | 12-17 Jahre ^a (N=9) | ≥ 18 Jahre (N=12) | Alle Patienten (N=35) | 4-11 Jahre ^a (N=10) | 12-17 Jahre ^a (N=12) | ≥ 18 Jahre (N=12) | Alle Patienten (N=34) |
| AUC _{ss} (ng×h/ml) | 1540 | 1870 | 2420 | 1930 | 1490 | 1540 | 2050 | 1710 |
| C _{max,ss} (ng/ml) | 734 | 900 | 1160 | 924 | 717 | 741 | 998 | 825 |
| T _{max} (h) | 2,28 | 2,23 | 2,12 | 2,21 | 2,37 | 2,18 | 2,20 | 2,24 |
| CL (L/h) | 25,7 | 34,2 | 33,9 | 30,7 | 26,5 | 35,6 | 38,2 | 33,8 |
| Q (L/h) | 1,80 | 1,92 | 1,54 | 1,74 | 1,74 | 1,91 | 1,54 | 1,73 |
| V _c (L) | 3,36 | 4,29 | 4,33 | 3,93 | 3,09 | 4,09 | 4,34 | 3,89 |
| V _p (L) | 5,98 | 5,98 | 5,98 | 5,98 | 5,98 | 5,98 | 5,98 | 5,98 |
| t _{1/2β} (h) | 3,15 | 2,95 | 3,25 | 3,13 | 3,41 | 2,83 | 3,23 | 3,14 |

^a Die Anzahl der Patienten in Woche 0 und Woche 22 unterscheidet sich, da 4 der in Woche 0 der Altersgruppe 4-11 Jahre zugehörigen Patienten in Woche 22 bereits 12 Jahre alt waren und von einem Patient der Altersgruppe 12-17 Jahre in Woche 22 keine Daten vorlagen.

Alle PK- und Expositionsparameter wurden mithilfe des Modells ermittelt mit Ausnahme der T_{max}, die den Mittelwert der tatsächlichen individuellen Infusionsdauer der Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt widerspiegelt.

Legende: AUC_{ss} = Fläche unter der Kurve über das Dosierungsintervall im stationären Zustand; C_{max,ss} = maximale Konzentration im stationären Zustand; T_{max} = Zeit bis zur maximalen Konzentration; CL = Clearance; Q = interkompartimentelle Clearance; V_c = zentrales Verteilungsvolumen; V_p = peripheres Verteilungsvolumen; t_{1/2 β} = terminale Eliminationshalbwertszeit

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-9 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-9: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-9 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle wurden der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SmPC) von Sebelipase alfa (Kanuma[®]) entnommen (17).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-10 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.

Tabelle 2-10: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|-------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet. | Nicht zutreffend. |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-10 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Sebelipase alfa wurde eine orientierende Suche in MEDLINE über Pubmed durchgeführt, um Fachliteratur zu identifizieren. Unterstützend wurden firmeneigene Unterlagen sowie die aktuell gültige Produktinformation (SmPC) hinzugezogen. Auch die Informationen unter 2.2 wurden der Produktinformation (SmPC) entnommen (17).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. Drug Design, Development and Therapy. 2020;14:591.
2. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis. 2014;235(1):21-30.
3. Kohli R, Ratziu V, Fiel MI, Waldmann E, Wilson DP, Balwani M. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: consensus recommendations from an international collaborative working group. Molecular genetics and metabolism. 2020;129(2):59-66.

4. Strebinger G, Müller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency - early diagnosis is the key. *Hepat Med.* 2019;11:79-88.
5. del Angel G, Hutchinson AT, Jain NK, Forbes CD, Reynders J. Large-scale functional LIPA variant characterization to improve birth prevalence estimates of lysosomal acid lipase deficiency. *Human mutation.* 2019;40(11):2007-20.
6. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *Journal of Clinical Investigation.* 2002;109(9):1125-31.
7. Valayannopoulos V, Mengel E, Brassier A, Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):62-6.
8. Carter A, Brackley SM, Gao J, Mann JP. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD. *Journal of hepatology.* 2019;70(1):142-50.
9. 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.
10. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation.* 1987;76(3):504-7.
11. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal Acid Lipase Deficiencies: The Wolman Disease/Cholesteryl Ester Storage Disease Spectrum. In: Valle D, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: The McGraw-Hill Companies; 2012.
12. Cummings MH, Watts GF. Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in cholesteryl ester storage disease. *Clinical chemistry.* 1995;41(1):111-4.
13. Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Gomes D, Tome L. Lysosomal Acid Lipase: Can it be a New Non-Invasive Serum Biomarker of Cryptogenic Liver Fibrosis and Cirrhosis? *Ann Hepatol.* 2019;18(1):78-88.
14. Maciejko JJ. Managing Cardiovascular Risk in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(3):217-31.
15. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Rev.2. 2015.
16. Erwin AL. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(7):553-62.
17. European Medicines Agency. Kanuma: EPAR - Produktinformation. Stand: 04.05.2020.
18. Alexion Europe SAS. Summary of Product Characteristics (SmPC) Australien. 2017.
19. Quinn AG, Harvey A, Chen M, Christmann L, Leavitt M, Hu W, et al. SBC-102, A Recombinant Enzyme Replacement Therapy, Corrects Key Abnormalities Due To Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *ASHG; Washington DC.*2010.
20. Balwani M, Breen C, Enns GM, Deegan PB, Honzik T, Jones S, et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. *Hepatology.* 2013;58(3):950-7.
21. Alexion Europe SAS. Sebelipase alfa, Lysosomal Acid Lipase Deficiency, 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacological Studies 2020.

22. Certara Strategic Consulting. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Sebelipase alfa (Kanuma) in patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LAL-D). 2019.