

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sebelipase alfa (Kanuma®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 3 A

Lysosomale Saure Lipase-Mangel

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

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	74
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	74
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	75
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Symptome des LAL-Mangels bei Manifestation im Säuglingsalter sowie im Kindes- und Erwachsenenalter.....	20
Tabelle 3-2: Übersicht der epidemiologischen Studien zum rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	29
Tabelle 3-3: Übersicht der epidemiologischen Studien zum LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter	33
Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz des LAL-Mangels in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre	36
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (104)	37
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (7)	58
Tabelle 3-15: Empfohlenes Infusionsvolumen (Dosis 1 mg/kg) ^a	68
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: <i>LIPA</i> -Genmutationen bei Patienten mit LAL-Mangel.	12
Abbildung 3-2: Mikrovesikuläre Steatose in einem Leberabschnitt eines Patienten mit LAL-Mangel.....	14
Abbildung 3-3: Schematische Übersicht der zellulären Cholesterin-Homöostase (A) bei gesunden Individuen und (B) bei Patienten mit LAL-Mangel.....	15
Abbildung 3-4: Massive Hepatosplenomegalie bei einem LAL-defizienten Säugling.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Adenin
ACAT	Acyl-CoA-Acetyltransferase
ADA	Anti-drug Antibody
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
CE	Cholesterinester
CESD	Cholesterinester-Speicherkrankheit (Cholesteryl Ester Storage Disease)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DBS	Trockenbluttest (Dried Blood Spot)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EET	Enzyersatztherapie
EU	Europäische Union
FA	Fettsäuren (Fatty Acid)
FC	freies Cholesterin (Free Cholesterol)
FFA	freie Fettsäuren (Free Fatty Acid)
G	Guanin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	High-Density-Lipoprotein
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
IAR	Infusions-assoziierte Reaktion
IU	International Unit
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
LAL	Lysosomale saure Lipase (Lysosomal Acid Lipase)

Abkürzung	Bedeutung
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LDLR	Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mRNA	Messenger RNA
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (Non-Alcoholic Steatohepatitis)
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PASS	Post-authorisation Safety Study
QOL	Lebensqualität (Quality of Life)
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SPC	Produktinformation (Summary of Product Characteristics)
SREBP	Sterol Regulatory Element-Binding Protein
TG	Triglyzeride
ULN	Obere Grenze des Normbereiches (Upper Limit of Normal)
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
VLDL-C	Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
WFA	altersabhängiges Gewicht (Weight-For-Age)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Sebelipase alfa mit dem Handelsnamen Kanuma® zur Behandlung von Patienten mit Lysosomalem Saurem Lipase (LAL, lysosomal acid lipase)-Mangel, einer sehr seltenen, autosomal rezessiv vererbten lysosomalen Speicherkrankheit. Das Anwendungsgebiet lautet in der Produktinformation wie folgt:

„Kanuma wird angewendet zur langfristigen Enzyersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel)“ (1).

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

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency. Kanuma: EPAR - Produktinformation. Stand: 04.05.2020.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Rev.2. 2015.
3. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000.
4. European Medicines Agency. Recombinant human lysosomal acid lipase (Sebelipase alfa), Synageva BioPharma Ltd - Request for Accelerated Assessment Outcome of 20 November 2014 CHMP meeting. 2014.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Allgemeine Einführung und Definition des LAL-Mangels

Sebelipase alfa wird seit 2015 für die Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten jeden Alters mit lysosomale saure Lipase (LAL)-Mangel eingesetzt (1). Lysosomale Saure Lipase (LAL)-Mangel ist eine sehr seltene, potenziell lebensbedrohliche und progressive lysosomale Speicherkrankheit, die mit einer stark erhöhten Morbidität und einer vorzeitigen Mortalität verbunden ist (2). Ursache ist ein Defekt im Gen *LIPA*, welches für das Enzym lysosomale saure Lipase (LAL, lysosomal acid lipase) kodiert. Defekte im *LIPA*-Gen können eine sehr geringe oder vollständig fehlende Enzymaktivität zur Folge haben. Es handelt sich bei der Erkrankung um eine lysosomale Speicherkrankheit, die durch die fehlende bzw. geringe Enzymaktivität zu einer progressiven Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in lebenswichtigen Organen, insbesondere in Leber und Milz sowie in Blutgefäßen, Knochenmark, Darm, Nebennieren und anderen Geweben führt. Es wird geschätzt, dass sich bei der Mehrheit der Patienten mit LAL-Mangel (87 %) Gewebeschäden in mehr als einem Organ zeigen, welche zu einer sehr heterogenen Reihe von Symptomen führen (3). 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. Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, das sich entlang eines klinischen Kontinuums präsentiert und bei dem Symptome und Progressionsrate stark variieren. Bei einigen Säuglingen mit nahezu vollständigem Verlust der LAL-Aktivität manifestiert sich die Krankheit in den ersten Lebenswochen, mit einer lebensbedrohlichen frühen Gedeihstörung und Multiorganversagen, während Patienten, bei denen die Krankheit erst später diagnostiziert wird, einen sehr variablen Krankheitsverlauf aufweisen. Die Erkrankung verläuft bei diesen Patienten weniger aggressiv (4, 5).

Klassifikation des LAL-Mangels

Der LAL-Mangel ist zusammen mit anderen Lipidspeicherkrankheiten im ICD-10-Code E75.5 klassifiziert. Er wird durch eine stark reduzierte LAL-Aktivität definiert, die durch eine genetische Mutation im LAL-kodierenden Gen *LIPA* verursacht wird. Beim LAL-Mangel wurden historisch gesehen zunächst zwei verschiedene Krankheiten unterschieden, die zwei Schweregraden entsprechen. Zum einen wurde der LAL-Mangel als Wolman-Krankheit

bezeichnet, die durch einen sehr aggressiven Verlauf, keine messbare LAL-Enzymaktivität und einen progressiven Beginn im Säuglingsalter gekennzeichnet war, und zum anderen als Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESD) mit weniger aggressivem Verlauf, einer geringen Restenzymaktivität von etwa 1 - 15 % und einer Diagnose im Kindes- oder Erwachsenenalter (2, 4). In der modernen Diagnostik gilt der LAL-Mangel als nur eine Krankheit mit unterschiedlichen Verlaufsformen. Ein im Säuglingsalter diagnostizierter schnell progredienter LAL-Mangel ohne messbare LAL-Aktivität zeichnet sich durch eine lebensbedrohliche klinische Ausprägung in den ersten Lebensmonaten aus. Diese Form ähnelt dem historischen Wolman-Phänotyp. Die zweite Form beschreibt Patienten mit Krankheitsbeginn meist im Kindes- oder Erwachsenenalter, die eine geringe verbleibende LAL-Aktivität und mehrere Symptome aufweisen, entsprechend dem historischen CESD-Phänotyp (4, 6, 7). Beide historischen Diagnosen beschreiben das gesamte klinische Spektrum des LAL-Mangels mit unterschiedlichen Symptomen und Progressionsraten (8).

Neben der Unterklassifizierung bei Krankheitsbeginn (rasch fortschreitender Beginn im Säuglingsalter mit schwerer Gedeihstörung oder späterer Krankheitsbeginn ohne schwere Gedeihstörung im Säuglingsalter) gibt es keine weitere Klassifizierung der Krankheit.

Ätiologie und Genetik

Die LAL ist ein 46 kDa großes Glykoprotein, welches durch das *LIPA*-Gen auf Chromosom 10 (10q23.31) kodiert wird und aus zehn Exons besteht (9). LAL-Mangel ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung und betroffene Patienten weisen entweder homozygote (zwei identisch mutierte Allele) oder compound-heterozygote (zwei unterschiedlich mutierte Allele des gleichen Gens) Mutationen auf. Der variable Schweregrad der Erkrankung wird zum Teil auf die Art der Mutation zurückgeführt, die bestimmt, ob entweder gar kein aktives Enzym gebildet wird oder ob eine variable minimale Restfunktion erhalten ist. Bislang wurden über 100 Mutationen im *LIPA*-Gen identifiziert (3, 10, 11), wobei insbesondere solche Mutationen mit dem rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter assoziiert werden, die zu einem Stoppcodon und somit zum Abbruch der Translation bzw. der Proteinsynthese führen (12-14).

Wie oben beschrieben, werden weniger schwerwiegende Mutationen mit der Manifestation des nicht rasch fortschreitenden LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter in Verbindung gebracht (3, 15), der historisch als CESD bekannt ist. Am häufigsten wurde eine Mutation an der Spleißregion von Exon 8 (C894G>A oder E8SJM-1; E8SJM = Exon 8 splicing junction mutation) berichtet. Sie tritt bei 32 % aller Patienten in homozygoter Form und bei 58 % in compound-heterozygoter Form auf (12). Im internationalen Patientenregister (NCT01633489) waren von 39/105 Kinder und Erwachsene und 6 Säuglinge mit berichteten *LIPA*-Mutationen homozygot sowie 34/105 Kinder und Erwachsene sowie 2 Säuglinge kombiniert heterozygot für die häufige *LIPA*-Mutation E8SJM (c.894G>A) (16). Bei dieser Mutation handelt es sich um einen G-nach-A-Austausch am Exon 8-Intron 8-Übergang, wodurch eine neue alternative Akzeptor-Spleißstelle eingefügt wird, womit letztendlich das Exon 8 der *LIPA*-mRNA fehlt. Dem so veränderten Protein fehlen 24 Aminosäuren (Positionen 254 - 277), was zu einem vollständigen Verlust der LAL-Aktivität führt. Es wurde jedoch gezeigt, dass für diese Mutation neben der fehlgespleißten mRNA gleichzeitig auch in geringer Menge korrekt

gespleißte mRNA gebildet wird. Somit besitzen Träger dieser Mutation eine sehr geringe restliche Enzymaktivität in einer Höhe von etwa 5 % (17). Diese Restaktivität könnte erklären, warum diese Mutation noch nie bei Säuglingen mit der schnell-progredienten Form identifiziert wurde (4, 18).

Eine Übersicht der bis 2019 identifizierten Mutationen ist in Abbildung 3-1 dargestellt (19).

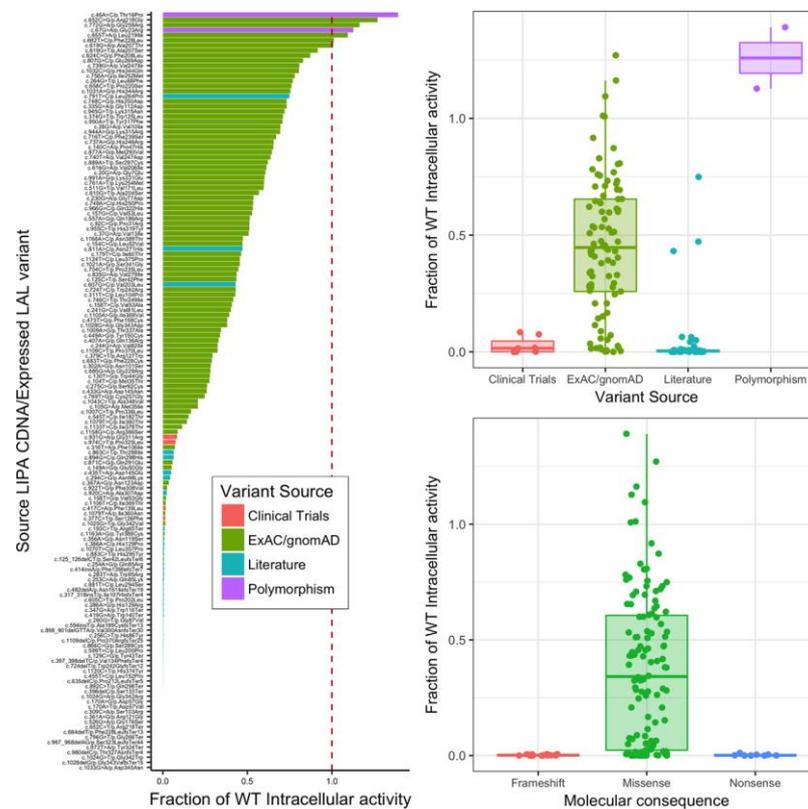


Abbildung 3-1: *LIPA*-Genmutationen bei Patienten mit LAL-Mangel. Die *in vitro* gemessene Enzymaktivität aller getesteten *LIPA*-Varianten dargestellt in Relation zum Wildtyp. (a) Auflistung jeder Genvariante mit entsprechender cDNA-Quelle und Enzymaktivität in Relation zum Wildtyp RefSeq Transkript NM_000235.3. (b) Boxplot und Scatterplots der Genvarianten, kategorisiert anhand ihrer Quelle. (c) Boxplot und Scatterplots der Genvarianten, kategorisiert anhand der Auswirkungen der Mutation auf die Transkription bzw. Translation. cDNA: coding DNA; ExAC: exome aggregation consortium; gnomAD: Genome Aggregation Database; WT: Wildtyp. Quelle: (19)

Bisher konnte keine eindeutige Korrelation zwischen Mutation und Symptomen (Schweregrad der Manifestation) gefunden werden. In einer Publikation wird von vier compound-heterozygoten Geschwistern berichtet, die genau die gleichen c.894G.A. und c.42811G.A. Mutationen im *LIPA*-Gen trugen. Jedes der Kinder zeigte eine andere Ausprägung und einen anderen Schweregrad des LAL-Mangels (20).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Da es sich beim LAL-Mangel um eine autosomal rezessive genetische Erkrankung handelt, sind keine Geschlechtsunterschiede zu erwarten. In Übereinstimmung mit dieser Erwartung wurde festgestellt, dass die Geschlechterverteilung in den Zulassungsstudien und in der vorhandenen Literatur ausgeglichen ist (3, 12, 21, 22).

Säuglinge mit dem rasch fortschreitenden LAL-Mangel sterben in der Regel in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten an dem schnellen und schweren Verlauf der Erkrankung (2, 4, 9, 23). Bei Patienten mit einem weniger schweren Krankheitsverlauf manifestiert sich die Krankheit im Kindes- und Erwachsenenalter. In der Regel liegt das Alter zu Beginn der Erkrankung bei 4 bis 20 Jahren, in seltenen Fällen wird die Diagnose erst im Erwachsenenalter gestellt (3, 4, 24).

Diagnose

Die Diagnose des LAL-Mangels basiert in der Regel auf der Messung der LAL-Enzymaktivität oder auf einer Mutationsanalyse des *LIPA*-Gens, wobei eine der beiden Methoden zur Diagnose ausreichend ist. Der pathologische Befund von Biopsien bzw. radiologischen Untersuchungen reichen zur Diagnosestellung nicht aus, können den Verdacht auf einen LAL-Mangel aber unterstützen (3, 25, 26).

Eine schnelle und zuverlässige Diagnose des LAL-Mangels ist von entscheidender Bedeutung, um unnötigen klinischen Interventionen und weiteren invasiven diagnostischen Maßnahmen vorzubeugen, sowie unverzüglich eine geeignete Medikation zu ermöglichen (2). Bei dem am häufigsten angewandten Test zur Diagnose des LAL-Mangels handelt es sich um einen sogenannten Trockenbluttest (dried blood spot test, DBS). Der DBS-Test erfordert lediglich etwa 50 µl Vollblut, das auf einem standardisierten Karton aufgebracht wird. Die Probe wird bei Raumtemperatur getrocknet und per Post zu einem Analyselabor transportiert. Die LAL-Aktivität wird mittels eines fluorometrischen Substrates (4-Methylumbelliferylpalmitat) gemessen (27). Da andere Lipasen im Vollblut das Substrat ebenfalls umsetzen, wurde die Spezifität durch die Verwendung eines LAL-Inhibitors gewährleistet. Der DBS-Test gilt als zuverlässiger, kostengünstiger und leicht zugänglicher Test zur Diagnosestellung (28).

Andere enzymatische Assays, wie die Messung der LAL-Aktivität in Fibroblasten oder Leukozyten mittels eines selektiven LAL-Inhibitors (3,4-disubstituted thiadiazole carbamate) können ebenfalls in Verdachtsfällen durchgeführt werden, jedoch ist der DBS als Goldstandard anzusehen (3, 4). Leberbiopsien gelten als verlässlichster Test um Zirrhose und Fibrose der Leber zu diagnostizieren und können die Diagnosestellung unterstützen. Allerdings handelt es sich dabei um eine invasive und teure Methode (29). In der Pränataldiagnostik des LAL-Mangels werden enzymatische Assays im Zusammenhang mit Chorionzottenbiopsien sowie Mutationsanalysen durchgeführt (3, 30).

Differentialdiagnose

Durch die Seltenheit der Erkrankung und da sie in Teilen anderen Stoffwechselerkrankungen oder Leber- und kardiovaskulären Erkrankungen stark ähneln kann, wird der LAL-Mangel, insbesondere der LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, selten diagnostiziert.

Konkrete Zahlen liegen hierzu jedoch nicht vor. Bei den häufigsten Fehldiagnosen handelt es sich um nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, familiäre kombinierte Hyperlipidämie oder metabolisches Syndrom (4, 31-34).

Patienten mit LAL-Mangel weisen typischerweise erhöhte Transaminasen (ALT und AST), eine Dyslipidämie mit erhöhtem Serum-Gesamtcholesterinspiegel, einem Anstieg an Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), einer Reduktion des High Density Lipoprotein-Cholesterins (HDL-C) auf und auch die Konzentration der Triglyzeride kann erhöht sein (35). Der Anstieg des Gesamtcholesterins und der Triglyzeride ist auf die Akkumulation von ApoB-haltigen Lipoproteinen wie VLDL-C und LDL-C (30) im Plasma zurückzuführen (3, 4, 36, 37). Im Gegensatz zu NASH und NAFLD weist der LAL-Mangel anhaltend erhöhte ALT-Werte und erhöhte LDL-C-Werte $\geq 3,4$ mmol/l (130 mg/dl) oder reduzierte HDL-C-Werte $\leq 1,2$ mmol/l (45 mg/dl) auf (3, 4, 23). Das histologische Bild des LAL Mangels weist eine mikrovesikuläre Verfettung (Fetttröpfchen kleiner als der Zellkern) (Abbildung 3-2) oder eine Mischform von mikrovesikulärer und makrovesikulärer Verfettung der Leberzellen (Steatose) auf (38).

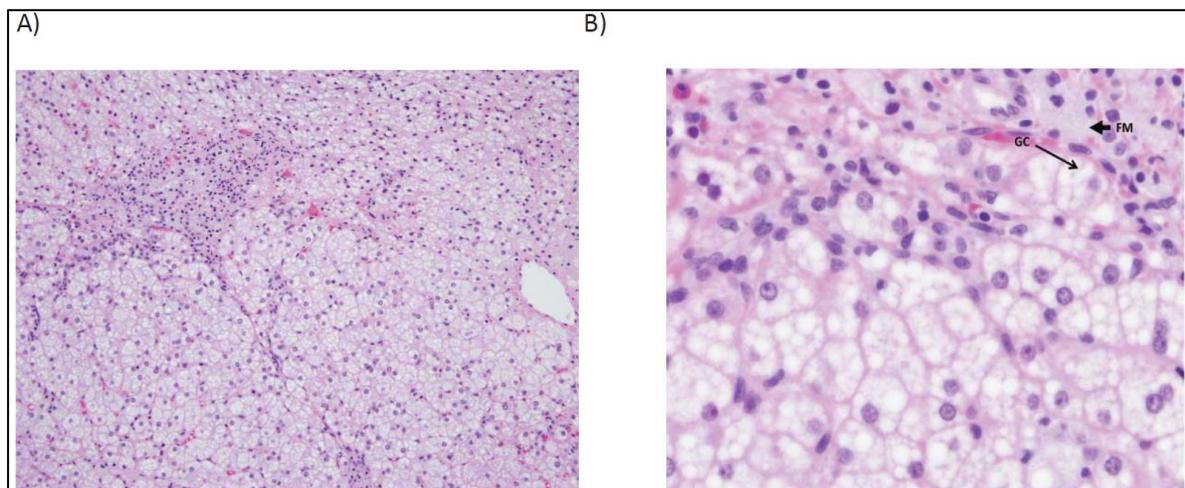


Abbildung 3-2: Mikrovesikuläre Steatose in einem Leberabschnitt eines Patienten mit LAL-Mangel. Fett (weiße Substanz) bedeckt den größten Teil des Zellraums. Durch die Zellfusion können sich Riesenzellen (dünner Pfeil) bilden. Neben der Steatose von Hepatozyten erscheinen Makrophagen mit überschüssig gespeicherten Lipiden als Schaumzellen (dicker Pfeil). Bei Abbildung B handelt es sich um eine Vergrößerung der Abbildung A. Quelle: (7)

Eine eindeutige Identifizierung des LAL-Mangels und die Abgrenzung zu anderen Krankheiten ist u.a. jedoch durch eine detaillierte Familienanamnese (heterozygote familiäre Hypercholesterinämie wird häufig autosomal dominant vererbt und LAL-Mangel autosomal rezessiv), der Diagnose einer Hepatomegalie, Bestimmung der HDL-C- und LDL-C-Werte und letztlich durch den DBS-Test auf LAL-Aktivität möglich. Eine erniedrigte LAL-Aktivität wurde auch bei NAFLD-Patienten beobachtet und scheint mit einer fortgeschrittenen

Lebererkrankung zu korrelieren (39-41). Der echte LAL-Mangel ist jedoch gekennzeichnet durch eine deutlich verminderte LAL-Aktivität auf unter 20 % (3).

LAL und lysosomaler Lipidmetabolismus

LAL ist eine Serin-Hydrolase, die in verschiedenen Geweben exprimiert wird und für die Hydrolyse von Cholesterinestern und Triglyzeriden in Lysosomen verantwortlich ist (42). Andere Namen für LAL sind Lipase A, saure Cholesterylesterhydrolase, saure Cholesterinesterase und saure Cholesterylesterase.

Unter normalen Bedingungen werden Cholesterinester und Triglyzeride über Lipoproteine (z.B. Low-Density-Lipoprotein, LDL) transportiert und über Lipoprotein-Rezeptoren von Zellen aufgenommen. Sie gelangen anschließend in die Lysosomen und werden dort metabolisiert. Im sauren Milieu der Lysosomen hydrolysiert die LAL Cholesterinester und Triglyzeride zu Cholesterin, freien Fettsäuren und Glycerin. Die freien Fettsäuren und Cholesterin interagieren mit Transkriptionsfaktoren (Sterol Regulatory Element-Binding Protein, SREBPs), die direkt die Expression von Genen modulieren, die für die Aufnahme und Synthese von Cholesterin und für die Fettsäuresynthese verantwortlich sind. So vermindert freies Cholesterin die LDL-Rezeptor-Genexpression, wodurch die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und dadurch auch die Cholesterin-Aufnahme reduziert werden. Freies Cholesterin führt weiterhin zu einer Hemmung der Cholesterinsynthese durch Inhibition der HMG-CoA-Reduktase. Die Anreicherung freier Fettsäuren vermittelt eine Hemmung der Produktion von Phospholipiden und Triglyzeriden (siehe auch Abbildung 3-3A) (4, 43).

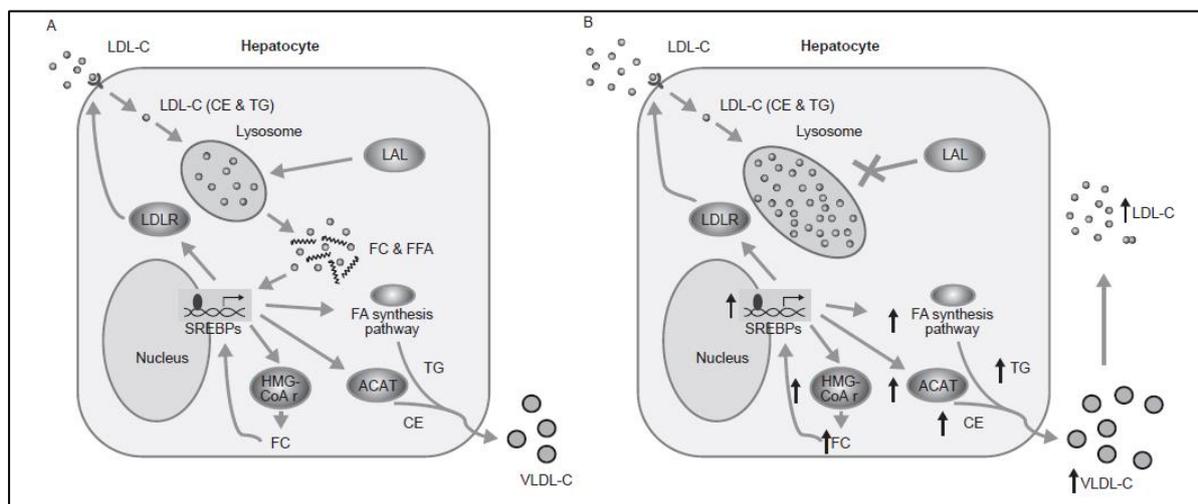


Abbildung 3-3: Schematische Übersicht der zellulären Cholesterin-Homöostase (A) bei gesunden Individuen und (B) bei Patienten mit LAL-Mangel. Quelle: (4)

Pathophysiologie und Symptome

Bei Patienten mit verminderter oder fehlender LAL-Aktivität werden Cholesterinester und Triglyzeride nicht zu freien Fettsäuren und freiem Cholesterin abgebaut, sondern in Lysosomen akkumuliert. Dadurch werden mehrere pathologische Mechanismen ausgelöst:

1. Anhäufung von Cholesterin und Triglyzeriden in Lysosomen, was zu Zellschäden (erhöhte Transaminasen, Leberfibrose, Leberzirrhose) und Organvergrößerungen wie z.B. Hepatomegalie führt.
2. Reduktion der freien Fettsäuren und des freien Cholesterins im Zytosol.
3. Durch den niedrigen Gehalt an freien Fettsäuren und freiem Cholesterin im Zytosol werden lipidgesteuerte Signalkaskaden, einschließlich der Rückkopplungsmechanismen der Lipidhomöostase, gestört und vermehrt LDL-Rezeptoren wie auch Cholesterin produziert. Das führt letztendlich zu erhöhten LDL- und Triglyzerid-Spiegeln sowie einer Verringerung des HDL-Wertes (Dyslipidämie).
4. Aktivierung angeborener Immunzellen wie Makrophagen, was zu Entzündungen und Gewebeschäden, z.B. in der Leber, führt.

Die Symptome und Organschäden, die sich aus diesen Mechanismen ergeben, werden im Folgenden beschrieben.

Manifestationen in Leber und Milz

Die progressive Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden, insbesondere in Leber und Milz, führt zu einer pathologischen Vergrößerung der Organe. Es kommt zur Leberfibrose, welche wiederum zu erheblichen Zell- und Gewebeschäden und letztlich zu Leberzirrhose und Organversagen führt (4, 32, 44, 45).

Anfangsstadien der Leberschädigung, bis hin zu irreversiblen Schäden, können sich unbemerkt manifestieren. Daher muss die Beurteilung des Leberstatus bei scheinbar nicht betroffenen LAL-defizienten Patienten genau überwacht werden. Bei LAL-defizienten Patienten kommt es schließlich zu Leberfibrose und -zirrhose, auch wenn der Patient nicht immer Schmerzen oder unmittelbare Beeinträchtigungen verspürt (5, 36, 41, 46). Eine Leberzirrhose kann ebenfalls mit Gerinnungsstörungen oder portaler Hypertension verbunden sein. In einer Studie an Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel zeigten 25 % der Studienteilnehmer zu Studienbeginn Merkmale einer gestörten Koagulation (22).

Eine normale LAL-Aktivität ist lebensnotwendig und ein kompletter Verlust der Enzymaktivität führt bereits in den ersten Lebenswochen zu einer massiven Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden u. a. in Leber und Milz, aber auch in Nebenniere, Darm, Knochenmark, Lymphknoten und Makrophagen. Als erste Symptome werden gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen und Diarrhoe sowie durch massive Hepatomegalie ausgelöste abdominale Distension (Abbildung 3-4) und letztlich schwerste Gedeihstörungen berichtet. Die Gedeihstörungen gelten als verlässlicher Prognosefaktor für einen rasch fortschreitenden

Krankheitsverlauf. Die progressive Lebererkrankung spiegelt sich im Blutbild insbesondere durch Hypalbuminämie, erhöhte Transaminase, Hyperbilirubinämie, Koagulopathie und erhöhte Ferritinkonzentration wider.

Bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wird typischerweise eine fortschreitende Verfettung der Leber und Milz sowie eine Vergrößerung beider Organe aufgrund der Fett-Ablagerung beobachtet (9). Dabei können auch Leberzirrhose, portale Hypertonie und schließlich ein Funktionsverlust der Organe beobachtet werden. So beschreiben Canbay et al. (2018) eine Patientin, bei der im Jahr 1979 im Alter von 13 Jahren CESD diagnostiziert wurde. Zu diesem Zeitpunkt stand noch keine spezifische Therapie für den LAL-Mangel zur Verfügung und auch im weiteren Krankheitsverlauf erhielt die Patientin keine kausale Therapie. Die Patientin erlitt im Verlauf der Erkrankung eine Leberzirrhose und wies eine Hepatosplenomegalie mit Thrombozytopenie auf. Nach einer Ösophagusvarizenblutung verstarb die Patientin im Alter von 49 Jahren aufgrund von Multiorganversagen als Folge der fortgeschrittenen Lebererkrankung (47). Lebertransplantationen stellen in diesen Fällen die einzige mögliche Behandlungsoption neben der medikamentösen Behandlung mit Sebelipase alfa dar, erfassen aber nicht das Gesamtkrankheitsbild und unterliegen einem Wiederkehren der Erkrankung (3-5, 23, 48, 49). Eine retrospektive Beobachtungsstudie von Patienten mit LAL-Mangel im Alter von 4 Jahren und älter zeigt auch, dass das Vorhandensein von klinisch relevanter Fibrose und Zirrhose bei dieser Erkrankung im Vergleich zu anderen chronischen Lebererkrankungen, wie NAFLD oder Hepatitis C, sehr häufig ist (23).



Abbildung 3-4: Massive Hepatosplenomegalie bei einem LAL-defizienten Säugling. Die extrem dünnen Arme belegen eine gleichzeitige Gedeihstörung (50).

Als frühes Indiz für den einsetzenden Leberschaden gelten die Erhöhung der Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST). Anhaltend erhöhte Transaminasen-Serumkonzentrationen werden in der Literatur in allen Altersgruppen

einheitlich bei Patienten mit LAL-Mangel beschrieben (3, 21). In klinischen Studien wurden erhöhte ALT- bzw. AST-Werte in 92 % bzw. 76 % (n=48) der Patienten mit LAL-Mangel gemessen (23). Aufgrund der Lipidspeicherung nimmt die Leber eine gelb-orangene Färbung an und in der Biopsie zeigt sich eine diffuse mikrovesikuläre Steatose in den Hepatozyten, Kupffer-Zellen und Makrophagen. Bei fortgeschrittener Leberschädigung entwickeln sich eine Leberfibrose und letztlich eine Leberzirrhose (38). Aufgrund des gestörten Lipidprofils einschließlich erhöhtem Serum-LDL-Cholesterin-Spiegel bei gleichzeitig niedrigen bis normalen HDL-Cholesterin-Konzentrationen steigt das Risiko von LAL-defizienten Patienten für Gefäß- und Herz-Kreislaufkrankungen (18, 35).

Die Serum-ALT-Konzentration ist ein weithin anerkannter Biomarker für Leberschäden, der zur Charakterisierung und teilweise Diagnose verschiedener chronischer Lebererkrankungen (einschließlich viraler Hepatitis B) akzeptiert wird (5, 26, 51-53). Außerdem kann der ALT-Wert leicht und objektiv durch einen Bluttest bestimmt werden, wohingegen alternative Verfahren zur Untersuchung der Leberfunktion wie Leberbiopsie mit einem höheren Risiko für den Patienten (z. B. Blutungen) verbunden sind (28). Insbesondere bei pädiatrischen Patienten sind wiederholte Leberbiopsien aufgrund der Invasivität und der mit dem Verfahren verbundenen Risiken nur sehr schwer zu rechtfertigen.

Gastrointestinale Manifestationen

Die intestinale Malabsorption wird durch das Eindringen von lipidbeladenen Makrophagen in die Lamina propria der Dünndarmwand sowie durch die Akkumulation von Lipiden im Dünndarm-Epithel verursacht (38). Die daraus resultierende Undurchlässigkeit der Darmwand für Stoffe aus der Nahrung führt zu Unterernährung. Auf die schnelle Progression der Leberverfettung und des Leberversagens folgt ein Multiorganversagen mit weiteren Symptomen wie Ascites, abdominelle Distension und Kachexie (4, 18). Säuglinge mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel sterben in der Regel in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten an dem schnellen und schweren Verlauf der Erkrankung (4, 9).

Bei LAL-defizienten Patienten kann die Lipidakkumulation in den Magen-Darm-Wänden zu einer starken Lipidbarriere für Nahrung und Ernährung führen. Diese kann eine verminderte Resorption von Nährstoffen aus aufgenommenen Lebensmitteln zur Folge haben, einschließlich fettlöslicher Vitamine (4, 54, 55). Nachfolgende Auswirkungen der daraus resultierenden Unterernährung können Gedeih- und Wachstumsstörungen, Kachexie und Kleinwüchsigkeit sein (4). 22 % der Patienten mit LAL-Mangel weisen gastrointestinale Manifestationen auf, einschließlich Durchfall, Erbrechen, Bauch- und Magenschmerzen, Gallendysfunktion und chronische Malabsorption.

Insbesondere bei einem vollständigen LAL-Mangel bei Säuglingen kann die Unterernährung in den ersten Lebensmonaten zu schweren Gedeihstörungen und erhöhter Sterblichkeit führen. So ist die frühe Gedeihstörung, gemessen am Körpergewicht, ein wichtiger Indikator für einen rasch fortschreitenden Verlauf der krankheitsbedingten Unterernährung bei Säuglingen mit fehlender LAL-Aktivität (9, 23).

Andere Manifestationen der lysosomalen Lipidakkumulation

Eine abnormale Lipidakkumulation wurde auch in Nebennieren, Lymphknoten, Gefäßendothel und Skelettmuskeln beschrieben, was zu den verschiedenen Manifestationen der Krankheit und dem Krankheitsbild beiträgt (9, 38).

Lipidhomöostase

In Zellen mit verminderter oder fehlender LAL-Aktivität werden Cholesterinester und Triglyzeride nicht abgebaut und sammeln sich in Lysosomen an. Durch die Verringerung ihrer Konzentration im Serum werden folglich selbstregulierende Mechanismen der Lipidhomöostase gestört. Das fehlende Cholesterin führt zu einer SREBP-vermittelten permanenten Aktivierung der endogenen Cholesterinsynthese und veranlasst eine erhöhte Produktion von Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL) (siehe Abbildung 3-3B). Durch die massiv erhöhte Produktion von Cholesterin und Cholesterinestern kommt es zu einer vermehrten Bildung von VLDL-Lipoproteinen. Die gleichzeitige Hochregulierung der LDL-Rezeptorexpression hat eine erhöhte Endozytose über LDL-Rezeptoren zur Folge. Dies führt zu einer Überladung insbesondere der Hepatozyten.

Freie Fettsäuren und freies Cholesterin sind für Energie- und Baustoffwechsel ebenso unerlässlich wie für die Hormonproduktion und die Synthese verschiedener Signalmoleküle. Der LAL-Mangel stört daher den Cholesterin- und Fettsäurehaushalt erheblich (56): Lipide oder ihre oxidierten Derivate interagieren mit Transkriptionsfaktoren (Sterol Regulatory Element-Binding Protein, SREBP), die direkt die Expression von Genen modulieren, die an der Synthese und Aufnahme von Cholesterin und an der Lipogenese beteiligt sind (43).

Unter physiologischen Bedingungen führt ein intrazellulärer Anstieg an freiem Cholesterin zu einer Herunterregulierung der LDL-Rezeptoren und einer verminderten Aufnahme von Cholesterin in die Zelle, einer verminderten Cholesterinsynthese und zu einer erhöhten Cholesterinveresterung. Gleichzeitig hemmt die intrazelluläre Anreicherung von Fettsäuren die Phospholipid- und Triglyzeridproduktion (43). Das aus Lysosomen freigesetzte Cholesterin ist ein kritischer Regulator der Homöostase des gesamten Zellcholesterins. Cholesterin ist Bestandteil aller Zellmembranen und ist der Vorläufer für die Synthese von Oxysterin, Steroidhormon, Gallensäure und Vitamin D.

Patienten mit LAL-Mangel weisen typischerweise eine Dyslipidämie mit erhöhten Serum-Gesamtcholesterin-Werten, hohen LDL-C-Werten und erniedrigten High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C)-Werten auf und können auch erhöhte Triglyzeride aufweisen (35). Die Reduzierung der HDL-C-Spiegel wurde zumindest in vitro mit einer verminderten Bildung des reifen HDL in Verbindung gebracht.

Atherosklerose

Die erhöhte Produktion von Cholesterin ist eine wesentliche Ursache für Hypercholesterinämie. Die chronische Hyperlipidämie führt zu einer rasch fortschreitenden Atherosklerose, die einen wichtigen zusätzlichen Risikofaktor für frühe kardiovaskuläre Ereignisse darstellt und maßgeblich zu der Morbidität und Mortalität bei Kindern und Erwachsenen beiträgt (4, 57-61).

In Fallstudien wurden insbesondere koronare Herzerkrankungen und Schlaganfall durch weit fortgeschrittene Atherosklerose bei Patienten mit LAL-Mangel beschrieben (4, 22, 57, 58, 62, 63). Neben der Erhöhung von LDL-C ist beim LAL-Mangel auch eine Reduktion von HDL-C zu beobachten (35). In der Vergangenheit haben zahlreiche epidemiologische Studien HDL-C als unabhängigen Schutzfaktor vor koronaren Herzerkrankungen nachgewiesen (64, 65). Man nimmt an, dass HDL-C seine kardioprotektive Wirkung teilweise dadurch entfaltet, dass es überschüssiges Cholesterin aus den bei Atherosklerose vorhandenen Zellen entfernt und zur Ausscheidung in die Leber transportiert, ein Vorgang, der als umgekehrter Cholesterintransport bekannt ist (66, 67). Die zugrunde liegenden Mechanismen, die die Korrelation zwischen HDL-C und dem Auftreten von Atherosklerose erklären, sind allerdings noch unklar (68).

Nebennierenverkalkung

Fetale Nebennieren produzieren einen hohen Anteil an freiem Cholesterin für die Produktion von Entwicklungshormonen (69, 70). Die Kalzium-Signaltransduktion ist an der Sekretion von Nebennierensteroiden beteiligt (71). Eine beidseitige Verkalkung der Nebennieren tritt bei etwa 50% der Säuglinge auf, gelegentlich auch bei Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel (4). Die genaue Ätiologie dieser Verkalkungen ist bis heute nicht bekannt. Bilaterale Nebennierenverkalkungen sind ein starker Indikator für einen LAL-Mangel, die funktionelle Bedeutung dieser Veränderung ist jedoch noch nicht vollständig geklärt (3, 38, 72).

Zusammenfassung der Symptome des LAL-Mangels

Zusammenfassend manifestieren sich bei Patienten mit LAL-Mangel die Symptome als irreparable Schäden und Komplikationen in vielen lebenswichtigen Organen, insbesondere in der Leber, dem Magen-Darm-Trakt, der Milz und dem Herzen. Es wird geschätzt, dass bei etwa 87 % der Patienten mit LAL-Mangel mehr als ein Organ betroffen ist (3). Die Symptomatik variiert von Patient zu Patient, wobei deren Ausprägung vom Schweregrad der Erkrankung abhängt (Tabelle 3-1).

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

Manifestation	LAL-Mangel bei Patienten mit im Säuglingsalter auftretender früher Gedeihstörung	LAL-Mangel bei Patienten ohne im Säuglingsalter auftretender früher Gedeihstörung
Erkrankungsbeginn/Diagnose der Erkrankung	1-3 Monate	Kindes- bis Erwachsenenalter
Sterbealter (unbehandelt)	< 1 Jahr	Variabel, abhängig von der Rest-LAL-Aktivität
Hepatomegalie	++++	+++
Hepatische Fibrose/Zirrhose	++/-	+++/+
Splenomegalie	+++	±
Nebennierenverkalkung	++++	-
Malabsorption	++++	±

Manifestation	LAL-Mangel bei Patienten mit im Säuglingsalter auftretender früher Gedeihstörung	LAL-Mangel bei Patienten ohne im Säuglingsalter auftretender früher Gedeihstörung
Kachexie	++++	-
Hyperlipidämie	-	++ bis +++
Lipidspeicherung: - Cholesterinester - Triglyzeride	5 bis 160x (Leber) 2-10x (Leber), 8-100x (Milz) 1,5-8x (Nebenniere)	120-350x (Leber) 1,5 bis 3x (Leber)
Quelle: Übersetzt und adaptiert von Grabowski et al. (2012) (9).		

Prognose und natürlicher Verlauf des LAL-Mangels

Eine ausreichende LAL-Aktivität ist lebensnotwendig und ein kompletter Verlust der Enzymaktivität führt zu einem rasch fortschreitenden Phänotyp im Säuglingsalter (2, 3). Der rasch fortschreitende LAL-Mangel im Säuglingsalter stellt einen medizinischen Notfall dar. 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 (4, 9, 23). Im Durchschnitt wird der rasch fortschreitende Phänotyp im Alter von 2,6 Monaten diagnostiziert (73). Die Gedeihstörungen gelten als verlässlicher Prognosefaktor für den unbehandelt rasch fortschreitenden Krankheitsverlauf (73).

Der Krankheitsverlauf des LAL-Mangels, der sich erst im Kindes- und Erwachsenenalter manifestiert, variiert klinisch stark und ist nicht vorhersehbar (3, 5). Das klinische Erkrankungsalter liegt in der Regel bei etwa 4 bis 20 Jahren, wobei nur in einzelnen Fällen die Diagnose erst im Erwachsenenalter gestellt wurde (3, 4, 24). Wie auch bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter manifestiert sich die Erkrankung in erster Linie in der Leber. In 50 % der Todesfälle, die auf Leberversagen zurückzuführen waren, waren die Patienten unter 21 Jahre alt (3).

Das mediane Alter des Erkrankungsbeginns lag in einem Review publizierter Fälle von 135 Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel bei fünf Jahren und 83 % der Patienten waren zu Erkrankungsbeginn 12 Jahre oder jünger (3). In einer weiteren Studie lag das mediane Erkrankungsalter bei 5,8 Jahren und 81 % der Patienten (n = 48) waren jünger als 18 Jahre (24).

Bei 77 % (n = 48) bzw. 99 % (n = 135) der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde eine Vergrößerung der Leber festgestellt und bei 64 % (n = 48) bis 74 % (n = 135) war gleichzeitig die Milz betroffen (4, 24). In dem Review publizierter Fälle von 135 Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter war Leberversagen eine häufige Todesursache, die bereits im Alter von sieben Jahren auftrat.

Einschränkungen der Lebensqualität

Die rasch fortschreitende Ausprägung des LAL-Mangels, die sich schon im Säuglingsalter mit einer schweren Gedeihstörung manifestiert, erfordert intensive, in der Regel stationäre Behandlung der Patienten in den ersten Lebensmonaten. Die Lebensqualität der Eltern der Patienten ist von der Erkrankung nach übereinstimmenden Berichten stark betroffen. Eine direkte Erhebung der Lebensqualität der Patienten ist aufgrund des Alters der Patienten nicht möglich.

Die Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ist sehr unterschiedlich, da die Symptomatik und der Krankheitsverlauf stark variieren. In der Studie LAL-CL02 berichteten die Patienten zu Studienbeginn eine mit der allgemeinen Bevölkerung vergleichbare Lebensqualität. Allerdings wurden in dieser Studie Patienten mit Komorbiditäten, vorangegangenen Behandlungen wie Stammzelltransplantation, Lebertransplantation oder schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen ausgeschlossen. Somit wurden hauptsächlich Patienten befragt, die zwar eine aktive Lebererkrankung, aber noch keine klinisch schwerwiegenden Funktionsstörungen aufwiesen (4).

Es liegen noch keine Berichte zur Lebensqualität von LAL-defizienten Patienten mit dekompensierter Zirrhose, Lebertransplantation und/oder schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen vor. In dieser nicht eingeschlossenen Patientengruppe sowie im fortgeschrittenen Erkrankungsverlauf ist mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität zu rechnen. In der Studie LAL-CL06 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei einer breiteren pädiatrischen sowie erwachsenen Patientenpopulation untersucht. Dabei wurden auch Patienten mit vorangegangener Lebertransplantation bzw. hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder einer vorliegenden fortgeschrittenen Lebererkrankung eingeschlossen. Bei diesen Patienten zeigte sich zur Baseline hinsichtlich der von den Patienten berichteten Lebensqualität eine hohe Variabilität zwischen den Patienten, die von einer mittelschweren Beeinträchtigung der Lebensqualität bis zu einer uneingeschränkten Lebensqualität reichte (74).

Erstbehandlung und Stabilisierung

Rasch fortschreitender LAL-Mangel im Säuglingsalter

Aufgrund der extremen Seltenheit der Krankheit nehmen die Erfahrungen zur Krankheitsbehandlung nur langsam zu. Die Erfahrungen einer interdisziplinären Gruppe von Experten aus klinischen Studien und eigener medizinischer Praxis wurden 2018 zu Behandlungsleitlinien zusammengefasst (71).

Eine schnelle Einleitung der Behandlung nach der Diagnose ist von größter Bedeutung, da sich der Zustand der Säuglinge in der Regel schnell verschlechtert und die Patienten unter den Zeichen eines Multiorganversagens versterben. Wenn möglich, sollten Säuglinge in einem spezialisierten Behandlungszentrum von einem multidisziplinären Team betreut werden, zu dem auf den pädiatrischen Stoffwechsel spezialisierte Ernährungswissenschaftler und Krankenschwestern mit Erfahrung in der Behandlung von LAL-Mangel bei Säuglingen gehören (71).

Häufig müssen Spezialisten von weiteren klinischen Fachgebieten in die Patientenversorgung und -behandlung einbezogen werden, wie z.B. der Hämatologie, Immunologie und Infektionskrankheiten, Chirurgie und Radiologie (beispielsweise zur Legung eines zentralvenösen Zugangs), Gastroenterologie und Hepatologie (71).

Bereits beim ersten Auftreten von Symptomen kann ein entzündlicher Phänotyp vorliegen, bei dem eine generalisierte Entzündungsreaktion die erfolgreiche Therapie erschwert. Darüber hinaus sind infusionsassoziierte Reaktionen (IAR) auf die Behandlung mit Sebelipase alfa nicht selten, die aber meist z.B. durch Reduzierung der Infusionsrate oder eine angemessene Prämedikation zu bewältigen sind. Bei einigen Säuglingen wurde beschrieben, dass eine Desensibilisierung über die Prämedikation hinaus erforderlich war. Nach der initialen Behandlungsphase, die fallweise mehrere Monate in Anspruch nimmt, können Patienten die Therapie zu Hause fortsetzen und das spezialisierte Zentrum in größeren Intervallen aufsuchen (71). Darüber hinaus sollte auf eine der Erkrankung angepasste Ernährung geachtet werden, da dies die Belastung der lysosomalen Lipidverdauung im Körper des Patienten verringert (75).

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Während der rasch fortschreitende LAL-Mangel im Säuglingsalter als medizinischer Notfall mit deutlichen und schweren Symptomen gilt, bleibt der LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter oft viele Jahre unerkannt. In vielen Fällen äußert sich die Krankheit durch eine Vergrößerung der Leber in Kombination mit verschiedenen Symptomen, die von Ärzten, die mit dem sehr seltenen LAL-Mangel nicht vertraut sind, auch anderen Krankheiten zugeschrieben werden können. So dauert es oft mehrere Jahre, bis die richtige Diagnose gestellt wird. Nach dieser Diagnose wird eine Enzyersatztherapie dringend empfohlen, um den Zustand des Patienten einschließlich der Lebergesundheit und des Serum-Lipidhaushalts zu verbessern und langfristige Auswirkungen der Krankheit wie Atherosklerose und Leberzirrhose zu verhindern (76).

Ernährungsmanagement

Das Ernährungsmanagement gewinnt als wichtiger Einflussfaktor auf den Erkrankungsverlauf bei LAL-defizienten Patienten an Bedeutung (71, 75). Unbehandelt lagert sich das aufgenommene Fett aufgrund des beeinträchtigten Lipidstoffwechsels in mehreren Organen, z.B. im Magen-Darm-Trakt, ab. Die Speicherung von Lipiden im Magen-Darm-Trakt verursacht eine starke Barriere, die die Aufnahme essenzieller Nährstoffe verhindert. Aus diesem Grund ist eine fettarme, erkrankungsangepasste Ernährung für LAL-defiziente Patienten, vor allen Dingen für Säuglinge in Form einer modularen Nahrung, sehr empfehlenswert. Die Überwachung und Ergänzung von fettlöslichen Vitaminen und essenziellen Fettsäuren ist erforderlich. Wenn eine solche fettarme Ernährung vom Patienten nicht vertragen wird, ist eine parenterale Ernährung erforderlich, die fettarm, aber protein- und glukosereich sein sollte. Aber auch für Kinder und Erwachsene mit LAL-Mangel ist eine fettarme Ernährung nötig, um den Fettstoffwechsel und die Homöostase zu unterstützen (75).

Auch nach der initialen Erkrankungsphase ist die Nahrungsmittelverträglichkeit bei Säuglingen oft eingeschränkt und etliche Säuglinge erhalten eine enterale Ernährung über Sonden. Eine

durch Erbrechen begründete Abneigung gegen orale Ernährung wurde häufig beobachtet. Es muss deshalb von Anfang an darauf geachtet werden, eine orale Nahrungsaufnahme am besten durch ein multidisziplinäres Team zu fördern und aufrechtzuerhalten (75).

Zielpopulation

Sebelipase alfa (Kanuma®) ist das erste und einzige Arzneimittel, das an der Ursache für den LAL-Mangel ansetzt. Es gibt keine anderen Therapiemöglichkeiten, die mit Sebelipase alfa vergleichbar sind.

Gemäß der Produktinformation von Sebelipase alfa ist das Anwendungsgebiet wie folgt definiert: „Kanuma wird angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).“ Demnach beinhaltet die Zielpopulation von Sebelipase alfa Patienten mit LAL-Mangel jeden Alters.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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

Durch die stark verringerte bis fehlende LAL-Enzymaktivität ist der Lipidstoffwechsel der Patienten schwer beeinträchtigt. Die intrazelluläre Hydrolyse von Cholesterinestern und Triglyzeriden ist so stark verringert, dass es zu einer entsprechenden Anreicherung dieser Lipide in den Lysosomen insbesondere in der Leber und der Milz kommt. Die Folge ist eine krankhafte Vergrößerung von Körperorganen und fortschreitender Fibrose der Gewebe, besonders der Leber. Dies führt letztlich zu weitreichendem Zell-, Gewebe- und Organversagen (2, 4).

Unabhängig von der individuellen Verlaufsgeschwindigkeit 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 von

größter Bedeutung (2, 77). Daher 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.

Behandlungsmöglichkeiten vor Sebelipase alfa

Es gibt derzeit neben Sebelipase alfa keine sicheren und wirksamen Therapien zur Behandlung des LAL-Mangels. Bis zur Verfügbarkeit von Sebelipase alfa erfolgte die Behandlung symptomatisch und beinhaltete eine Kombination aus Ernährungsmanagement und dem Einsatz lipidsenkender Medikamente. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung konnten auch mehrere therapeutische Verfahren eingesetzt werden. Zu diesen Maßnahmen gehörten u.a. die Splenektomie, die Ligatur von Ösophagusvarizen, um die Symptome zu lindern, und die Lebertransplantation, um das Endorganversagen zu beheben. Eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen wurde ebenfalls durchgeführt (8). Diese Therapien setzen jedoch nicht an der zugrundeliegenden Ursache des LAL-Mangels an und haben keinen wesentlichen Einfluss auf den progressiven Krankheitsverlauf im Gesamtorganismus.

Rasch fortschreitender LAL-Mangel im Säuglingsalter

Das Enzym LAL ist lebensnotwendig und ein kompletter LAL-Mangel, der sich schon im Säuglingsalter manifestiert und bei dem die Patienten keine Enzymrestaktivität aufweisen, stellt daher einen medizinischen Notfall dar. Säuglinge, die ohne das LAL-Enzym geboren werden, gedeihen nicht und versterben in den ersten Lebensmonaten (4, 9). Die Einlagerung von Fetten in vielen Organsystemen führt zu Erbrechen und Durchfall, Anämie und Fieber, Leberverfettung und Leberversagen und schließlich zum Tod der Säuglinge im Alter von wenigen Monaten. Die Erkrankung manifestiert sich als schwerwiegende Gedeihstörung mit bald eintretendem Versagen von Leber (Koagulopathie und Hypalbuminämie) und anderen Organen (4, 5, 9).

Vor Sebelipase alfa waren die therapeutischen Möglichkeiten beim rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter sehr begrenzt und konnten den Krankheitsverlauf und den frühen Tod meist nicht verhindern. Eine Variante der Zelltherapie ist die Knochenmarktransplantation. Allerdings liegen zu wenige Studien vor, um diese Behandlungsmethode evaluieren zu können (32). So ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation in dieser Population aufgrund der damit verbundenen hohen Mortalität (> 50 %) und den erheblichen Risiken hinsichtlich der Morbidität bestenfalls experimentell (8, 78-81). In einer retrospektiven Beobachtungsstudie überlebten die Säuglinge mit LAL-Mangel nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation zwar länger als erkrankte Säuglinge ohne diese Behandlung, jedoch verstarben auch diese Säuglinge mit einem medianen Sterbealter von 8,6 Monaten noch immer sehr früh (12). Obwohl durch die Stammzelltransplantation nachweislich Leukozyten mit LAL-Aktivität gebildet werden, dauert es etwa ein Jahr, bis diese sich in vom Spender stammende Makrophagen und Kupffer-Zellen differenzieren, die das LAL-Enzym exprimieren. Diese sind für die Milderung der LAL-D-Pathologie von zentraler Bedeutung. In diesem Zeitraum versterben Säuglinge jedoch an Leberversagen und anderen Komplikationen (48, 73). Somit gab es vor Sebelipase alfa nur sehr

unzufriedenstellende, meist unterstützende Behandlungsmöglichkeiten, die nur die Symptomatik, aber nicht die eigentliche Ursache der Erkrankung behandelten.

Eine Enzyersatztherapie (EET), wie sie Sebelipase alfa darstellt, wird bereits erfolgreich bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten angewandt und stellt die einzige wirksame Therapieform für Patienten mit LAL-Mangel dar (82). Wie bei allen angeborenen, lysosomalen Speicherkrankheiten ist es von vorrangiger Bedeutung, die Behandlung so früh wie möglich zu beginnen, bevor irreversible klinische Manifestationen der Erkrankung in Erscheinung treten. Dies ist insbesondere bei LAL-Mangel im Säuglingsalter entscheidend, da die Patienten durch den rasch fortschreitenden Krankheitsverlauf ohne kausale Behandlungsoptionen in wenigen Monaten versterben (21).

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Das Krankheitsbild des LAL-Mangels, der sich im Kindes- und Erwachsenenalter manifestiert, variiert stärker als der rasch fortschreitende LAL-Mangel im Säuglingsalter. Im Mittel sind die Kinder fünf Jahre alt, wenn die ersten Symptome beschrieben werden; die Diagnose wird hingegen häufig erst einige Jahre später im Jugend- oder Erwachsenenalter gestellt. In der Literatur sind vereinzelt Patienten beschrieben, bei denen die Erkrankung erst im mittleren Erwachsenenalter diagnostiziert wurde (3, 18).

Die Symptomatik besteht häufig aus einer stark vergrößerten Leber und Leberfehlfunktionen. Die Ansammlung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in der Leber führt zu Leberverfettung, Hepatomegalie, Fibrose, Zirrhose, portaler Hypertension und letztlich Leberversagen teilweise schon im Kindes- oder Jugendalter. Neben diesen leberbezogenen Komplikationen entwickeln diese Patienten auch kardiovaskuläre Risiken: eine mit dem LAL-Mangel einhergehenden Dyslipidämie (stark erhöhte LDL-C- und teilweise erhöhte Triglyzerid-Konzentrationen, Verminderung der HDL-C-Konzentration) und die damit verbundenen atherosklerotischen Ablagerungen in den Blutgefäßen (18, 35). In Fallstudien wurden insbesondere koronare Herzkrankheit und Schlaganfall durch weit fortgeschrittene Atherosklerose beschrieben (4, 22, 57, 58, 62, 63).

Neben der Behandlung mit Sebelipase alfa gibt es bislang keine wirksamen Therapien gegen den LAL-Mangel. Eine hämatopoetische Stammzelltransplantation ersetzt zwar defekte Zellen, heilt aber nicht den zugrundeliegenden Gendefekt (8). Zudem bedeutet die Stammzelltransplantation erhebliche zusätzliche Risiken für den Patienten. Daher ist die Stammzelltransplantation lediglich als eine experimentelle Notfallmaßnahme bei rasch fortschreitendem LAL-Mangel des Säuglingsalters, nicht aber bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter zu betrachten (78-81, 83).

Eine andere riskante Behandlungsmöglichkeit des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter ist die Lebertransplantation. Damit kann ein drohendes Leberversagen abgewendet werden. Der genetische Defekt bleibt aber bestehen, sodass ein erneutes Organversagen zu einem späteren Zeitpunkt nicht ausgeschlossen ist. Bei zwei Geschwistern, die bereits im Säuglingsalter diagnostiziert wurden, verschlechterte sich der Gesundheitszustand trotz Splenektomie und Lebertransplantation erheblich. Sie starben ein

bzw. fünf Jahre nach der Transplantation(48). In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass sechs Patienten, die von zehn Monaten bis zu drei Jahren nach der Lebertransplantation beobachtet wurden, keine Komplikationen auftraten. Bei einem Patienten wurde jedoch die Leber abgestoßen und dieser Patient entwickelte eine progressive, kongestive Herzinsuffizienz. Zwei Patienten wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren nach der Transplantation beobachtet. Einer dieser Patienten entwickelte eine terminale Niereninsuffizienz und der andere blieb ohne Komplikationen (3). In einer neueren Studie, die 18 Lebertransplantationen von LAL-Mangel-Patienten beschreibt, trat bei 61 % der Patienten eine multi-systemische Progression auf. Neun Monate nach der Transplantation wurde die für den LAL-Mangel typische Leberhistologie beobachtet. Nichtsdestotrotz ist die Lebertransplantation bei einigen Patienten, die an Leberversagen im Endstadium oder Leberkrebs leiden, unerlässlich; der Mangel der LAL-Enzymaktivität bleibt jedoch bestehen (48). Daher kann der Ersatz der erkrankten Leber das Fortschreiten der Multiorgankrankheit bei den meisten Patienten nicht verhindern und ein hepatisches Rezidiv des LAL-Mangels kann mit der Wiederbesiedlung der Leber mit Empfängerstammzellen auftreten (2). Auch wenn die Lebertransplantation selbst inzwischen einen Standardeingriff darstellt, weist er dennoch erhebliche Risiken auf, wie Abstoßungsreaktionen, Immunsuppression, der generelle chirurgische Eingriff und der Mangel an geeigneten Spenderorganen.

Die Hemmung der Cholesterinsynthese und die LDL-C-Senkung mittels Statinen, Gallensäurebindern und Ezetimib sowie eine fettarme Diät sind weitere unterstützende Therapieansätze (8). Für den Einsatz von Statinen gibt es einzelne Fallberichte zu mehrjährigen Behandlungseffekten bei Patienten mit LAL-Mangel. Diese Ansätze sind aber nur zu einer partiellen Korrektur der Dyslipidämie dieser Patientenpopulation geeignet; eine Korrektur der Lebererkrankung kann hierdurch nicht erreicht werden (2, 23, 35, 37, 83-86). Durch den Einsatz von lipidsenkenden Medikamenten wurde des Weiteren eine Regression der Atherosklerose, eine Plaquestabilisierung, eine Umkehrung der endothelialen Dysfunktion, eine Hemmung der inflammatorischen Signalwege und eine verminderte Thrombogenizität beobachtet. Jedoch zeigten diese Patienten ein kontinuierliches Fortschreiten zur Leberzirrhose (8). Da der hauptsächliche Wirkmechanismus der Statine in der Hochregulation der LDL-Rezeptoren auf der Hepatozytenoberfläche und damit in der Erhöhung der LDL-Cholesterinaufnahme besteht, könnte man sogar spekulieren, dass Statine die Lebererkrankung bei LAL-Mangel beschleunigen können (2). Die Wirkung von Ezetimib, welches die gastrointestinale Absorption von Cholesterin hemmt, wurde über einen Zeitraum von zehn Jahren an drei Patienten überprüft, wobei bei zwei Patienten die Behandlung während der letzten 6 Beobachtungsjahre mit niedrig dosiertem Atorvastatin ergänzt wurde. Alle Patienten zeigten eine signifikante Veränderung ihrer Lipidprofile, darunter eine Reduktion von ALT, Cholesterin und Triglyzeriden. Darüber hinaus gab es keine nachweisbare Progression der Leberfibrose. Der Erfolg der lipidsenkenden Mittel hängt auch von dem Krankheitsstadium der Patienten ab. Obwohl die Anwendung lipidsenkender Mittel indiziert sein kann, gibt es möglicherweise noch andere Krankheitsmechanismen, die über die mit LAL-Mangel verbundenen Störungen des Lipidstoffwechsels hinausgehen, sodass diese Art der Therapie bislang nicht zufriedenstellend ist (8). Gleiches gilt für die Therapie mit Vitamin E. In vitro Studien haben zwar gezeigt, dass Vitamin E die Exozytose von LAL begünstigt und somit zu

einer Reduktion der Lipidanreicherung in Fibroblasten von Säuglingen mit LAL-Mangel führte, jedoch sind durch die schnelle Oxidation von Vitamin E-Derivaten sehr hohe Konzentrationen nötig, um einen ähnlichen Effekt in vivo zu begünstigen (4).

Fazit zum therapeutischen Bedarf

LAL-Mangel ist eine oft falsch diagnostizierte, sehr seltene genetisch bedingte Erkrankung. Keine der vor Sebelipase alfa bestehenden Therapieoptionen setzt bei LAL-Mangel an der Ursache der Symptome an. Es werden lediglich unterstützende Maßnahmen zur Symptombehandlung angewandt, die nicht den zugrundeliegenden Enzymdefekt therapieren und den Krankheitsverlauf nicht aufhalten können. Sebelipase alfa ist die einzige Therapieoption, die an der Ursache der Symptomatik des LAL-Mangels ansetzt. Der therapeutische Bedarf ergibt sich – entsprechend der Zulassung von Kanuma® – für die gesamte Population der betroffenen Patienten, d.h. für Patienten mit LAL-Mangel aller Altersstufen.

Therapeutische Situation mit Sebelipase alfa

Als Enzymersatztherapie, die an der Ursache der Krankheit ansetzt, ist Sebelipase alfa die erste nicht-invasive Langzeitbehandlungsoption für LAL-defiziente Patienten jeden Alters und aller Level von LAL-Aktivität. Aufgrund der Wirkung von Sebelipase alfa wird der Lipidabbau in den Lysosomen normalisiert, was das Potenzial bietet, alle Symptome der Krankheit zu lindern.

Bei Säuglingen mit schnell einsetzendem LAL-Mangel konnte das Überleben in klinischen Studien signifikant verlängert werden, verglichen mit unbehandelten Patienten, die in einer retrospektiven Erhebung betrachtet wurden (87, 88). Darüber hinaus wurden die Lebergröße und die Leberenzyme ALT und AST während der Behandlung mit Sebelipase alfa reduziert (2). Das Gewicht wurde verbessert, was die Wirkung von Sebelipase alfa auf den Magen-Darm-Trakt belegt. Verbunden mit einem besseren Gesundheitszustand verbesserte sich die Entwicklung der Säuglinge und Kinder auch nach der Behandlung mit Sebelipase alfa, ermittelt mithilfe des standardisierten Denver Entwicklungstests (8, 87, 88).

Bei Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel führte die Behandlung mit Sebelipase alfa zur Normalisierung der Leberenzyme AST und ALT sowie zur Normalisierung der Leber- und Milzgröße (2, 89, 90). Bei mehreren Patienten wurde ein Rückgang der Leberfibrose beobachtet. Ebenso ist die frühe Atherosklerose mit einer vorzeitigen Mortalität verbunden, sodass ein gesundes Gleichgewicht der Serumlipide mittel- und langfristig von bedeutendem Nutzen für die Patienten ist. Somit ist Sebelipase alfa ein bedeutendes Medikament für Patienten jeden Alters mit LAL-Mangel und mit allen Formen der Rest-LAL-Aktivität.

Um langfristige Informationen über LAL-defiziente Patienten bei der Behandlung mit Sebelipase alfa, einschließlich ihrer Mortalität, zu erhalten, hat Alexion Pharmaceuticals Inc. im Jahr 2016 ein LAL-D-Register initiiert, an dem langfristig die Mehrheit der deutschen Patienten teilnehmen soll, um Längsschnittdaten für mindestens 10 Jahre zu sammeln (91).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist.

Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

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

LAL-Mangel ist eine sehr seltene Erkrankung mit sehr unterschiedlicher Ausprägung insbesondere in der nicht rasch fortschreitenden Verlaufsform und es liegen nur wenige Daten und Publikationen vor. Dies erschwert die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz erheblich und macht sie anfällig für Unsicherheiten.

Um die Prävalenz und Inzidenz des LAL-Mangels schätzen zu können, wurde eine orientierende Literaturrecherche zu epidemiologischen Daten zum LAL-Mangel durchgeführt. In der Literatur wird in den meisten Fällen eine unterschiedliche Epidemiologie für beide Verlaufsformen des LAL-Mangels beschrieben, weshalb diese im Folgenden getrennt dargestellt werden. Die Differenzierung der Ergebnisse zu den beiden Verlaufsformen wurde mittels zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen (siehe Abschnitt 3.2.6) und ist im Folgenden dargestellt. Tabelle 3-2 gibt eine Übersicht der identifizierten epidemiologischen Studien zum rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter und Tabelle 3-3 zum LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.

Rasch fortschreitender LAL-Mangel im Säuglingsalter

Informationen zur Häufigkeit des rasch fortschreitenden LAL-Mangels bei Patienten im Säuglingsalter sind in verschiedenen Ländern, Regionen oder Bevölkerungsgruppen erhoben worden. Jedoch wurde keine Veröffentlichung gefunden, die deutschlandbezogene Daten beschreibt (Tabelle 3-2).

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

Prävalenz	Inzidenz/ Geburtenprävalenz	Region/ Ethnie (Zeitraum)	Referenz
0,19:100.000	0,14:100.000	Australien (1980 - 1996)	Meikle et al. 1999 (92)
-	0	Niederlande (1970 - 1996)	Poorthuis et al. 1999 (93)
-	0,58:100.000	British Columbia (1972 - 1992)	Applegarth et al. 2000 (94)
-	0,018:100.000	Tschechien	Poupětová et al. 2010 (95)

Prävalenz	Inzidenz/ Geburtenprävalenz	Region/ Ethnie (Zeitraum)	Referenz
		(1975 - 2008)	
-	24:100.000 ^a	Iranisch-jüdische Herkunft (2011)	Valles-Ayoub et al. 2011 (96)
-	0,04:100.000	Kuba (1990 - 2005)	Menéndez-Sainz et al. 2012 (97)
0,006:100.000 - 0,0075:100.000	-	England (2010 - 2011)	NICE 2015 (83)
0,10:100.000 – 0,25:100.000	-	Weltweit (Allel- Frequenzanalyse basierend auf Publikationen bis 2018)	Carter et al. 2019 (10)
-	0,0325:100.000 – 0,111:100.000	Europäische Abstammung ^b	Del Angel et al. 2019 (19)
a: Geschätzte Inzidenz aus der Frequenz heterozygoter Träger der p.G87V Mutation im <i>LIPA</i> -Gen. b: Allel-Frequenzstudie basierend auf in vitro-Enzymaktivität und statistischer Modellierung.			

Prävalenz

Epidemiologische Daten zu seltenen Erkrankungen liegen häufig nicht in ausreichendem Maße vor und können lediglich geschätzt werden. Dementsprechend lagen auch keine publizierten Angaben zu Prävalenzen des LAL-Mangels in Deutschland vor, sondern eine Schätzung aus Australien und eine weitere aus England. Außerdem wurde eine auf genetischen Daten basierende Schätzung der Prävalenz der Wolman-Krankheit sowie der Geburtenprävalenz des rasch fortschreitenden LAL-Mangels im Säuglingsalter identifiziert. Eine weitere Angabe zur europäischen Prävalenz von LAL-Mangel liefert der diesjährige Report der Orphanet-Berichtsreihe „Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data“ (98). Jedoch finden sich zu der darin genannten Prävalenz von 2 Fällen pro 100.000 Einwohner keine weiteren Angaben, auf welche Verlaufsform und welchen Zeitraum sich die Daten beziehen, noch wird ersichtlich, welche Quellen dieser Angabe zugrunde liegen. Ebenfalls sind inkonsistente Angaben zur Prävalenz dieser Erkrankung auf der Orphanet-Homepage zu finden (1 bis 9 pro 100.000 Einwohner, wie auch 0,56 pro 100.000 Einwohner). Aufgrund dieser Unklarheiten werden diese Angaben zur Schätzung der Prävalenz des LAL-Mangels in diesem Dossier nicht berücksichtigt.

Meikle et al. (1990) berichten Prävalenz- und Inzidenzraten zum rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter aus Australien, die sich in ihren Schätzungen auf enzymatische Diagnosen aus zwei Behandlungszentren beziehen. Die Daten stammen aus den Jahren 1980 bis 1996 (92). Da sich diese Publikation auf weiter zurückliegende Zeiträume bezieht und die Bezugsgröße unbekannt ist, wird sie für die weitere Berechnung nicht betrachtet.

In der Allel-Frequenzanalyse von Carter et al. (2019) wurde zunächst eine Schätzung der Prävalenz der Wolman-Krankheit basierend auf bereits in der Literatur als pathogen berichteten Varianten des *LIPA*-Gens vorgenommen. Auf Basis dieser Daten wurde eine theoretische Prävalenz von einem Fall pro 954.812 Einwohner, also 0,10 pro 100.000 Einwohner geschätzt. In einer weiteren Analyse identifizierten die Autoren weitere Varianten des *LIPA*-Gens mit funktioneller Bedeutung, von denen jedoch noch nicht alle Varianten in der bestehenden Literatur als pathogen identifiziert worden waren. Unter Hinzunahme dieser weiteren potenziell pathogenen *LIPA*-Varianten wurde die Prävalenz der Wolman-Krankheit auf theoretisch einen Fall pro 393.630 Einwohner, also 0,25 pro 100.000 Einwohner geschätzt (10). Bei der Interpretation genetischer Daten ist jedoch zu beachten, dass die daraus resultierende Prävalenz keine Schätzung der tatsächlich klinisch identifizierten Fälle darstellt. Die Schätzungen auf Basis von Allelfrequenzen (potenziell) pathogener Genvarianten von *LIPA* wurden aus aktueller Sicht nicht in der Versorgungsrealität bestätigt. So hat die Erfahrung seit Marktzulassung von Sebelipase alfa im Jahr 2015 gezeigt, dass die Zahl der klinisch identifizierten Fälle weit unter der auf Basis genetischer Analysen geschätzten Prävalenz liegt.

Die Prävalenzschätzungen des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aus dem Jahr 2015 sind nach heutigem Kenntnisstand die aktuellsten Schätzungen für eine europäische Population, die auf der Zahl klinisch identifizierter Fälle beruht. Laut NICE wird geschätzt, dass es in England „ungefähr 3 bis 4 Menschen mit früh beginnendem LAL-Mangel“ gibt (83). Wird von einer englischen Bevölkerung von 53,01 Mio. (2011) (99) ausgegangen, entspricht dies einer Prävalenz von 0,006 bis 0,0075 pro 100.000 Einwohner in England. Es wird angenommen, dass diese Spanne, die für die englische Population kalkuliert wurde, die bestmögliche Annäherung an die Prävalenz des rasch fortschreitenden LAL-Mangels im Säuglingsalter in Deutschland darstellt. Für die Berechnung der Patientenzahlen werden daher für dieses Dossier die Angaben des NICE verwendet, da diese sich auf tatsächlich diagnostizierte Fälle stützen und so der Versorgungsrealität am nächsten kommen.

Inzidenz

Die Angaben zur Inzidenz des rasch fortschreitenden LAL-Mangels im Säuglingsalter variieren stark je nach Region und Schätzungsmethode (Geburtenprävalenz oder Schätzungen auf Basis von genetischen Analysen häufiger Mutationen) (Tabelle 3-2). In einer niederländischen Studie wurde zwischen 1970 und 1996 kein Patient mit LAL-Mangel im Säuglingsalter diagnostiziert (93). Andere Studien berichten Inzidenzen bzw. Geburtenprävalenzen von 0,018 bis 24 pro 100.000 Einwohner. Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Studien sich teilweise auf sehr spezifische Bevölkerungsgruppen oder Regionen (z.B. Menschen mit iranisch-jüdischer Abstammung) beziehen und damit potenziell verzerrt sind und sich diese teils sehr hohen Inzidenzraten in der Versorgungsrealität nicht bestätigten. Die voneinander stark abweichenden Angaben reflektieren zudem die begrenzte Datenlage zur Inzidenz des LAL-Mangels in Europa.

Eine Studie mit ähnlichem auf Allel-Frequenzanalysen basierendem Ansatz wie die oben beschriebene Studie von Carter et al. (2019) erschien im gleichen Jahr von Del Angel et al. (2019) (19). Für die Berechnung der Geburtenprävalenz auf Basis der in der Literatur als – zum

Teil potenziell – pathogen berichteten Varianten des *LIPA*-Gens wurden diese Varianten jedoch *in vitro*, wie auch *in silico* auf die Enzymaktivität der Genprodukte in Relation zur Wildtyp Lipase hin untersucht. Die dadurch ermittelten Werte dienten der Einstufung der Genvarianten in rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter und LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter. Mit dieser Methodik ermittelten die Autoren eine theoretische Geburtenprävalenz von 0,0325 bis 0,111 pro 100.000 Einwohner europäischer Abstammung für die Patientengruppe mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter. Auch hier ist jedoch zu beachten, dass diese auf Basis von genetischen Analysen ermittelte Geburtenprävalenz keine Schätzung der Zahl klinisch identifizierter Fälle darstellt.

Alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Literatur sind keine Hinweise zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei LAL-Mangel identifiziert worden, wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben wurde (3). Ebenso liegt in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 eine annähernd gleiche Verteilung der Geschlechter vor (21). Insgesamt wird bei LAL-Mangel als autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung von einer gleichen Verteilung zwischen Männern und Frauen bzw. Jungen und Mädchen ausgegangen.

Rasch fortschreitender LAL-Mangel im Säuglingsalter wird im Median im Alter von 2,6 Monaten diagnostiziert (12). Die Säuglinge versterben aufgrund des raschen und schweren Krankheitsverlaufs in der Regel in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten (4, 9). Altersspezifische Unterschiede wurden in der Literatur nicht beschrieben und sind aufgrund der kurzen Lebensdauer nicht zu erwarten.

Unsicherheit der Angaben zu Prävalenz und Inzidenz

Abschließend lässt sich feststellen, dass sich die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des rasch fortschreitenden LAL-Mangels im Säuglingsalter nur auf wenige Studien beziehen und dass Inzidenz und Prävalenz seltener genetischer Erkrankungen neben der Erhebungsmethode mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet sind. Die Ergebnisse für die Prävalenz variieren stark von 0,006 bis 0,25 pro 100.000 Einwohner und für die Inzidenz/Geburtenprävalenz von 0 bis zu 24 pro 100.000 Einwohner. Dabei ist anzumerken, dass die höchste Schätzung der Prävalenz nicht auf einer tatsächlichen Anzahl klinisch identifizierter Fälle, sondern auf Allel-Frequenzanalysen zu pathogenen und potenziell pathogenen Varianten des *LIPA*-Gens beruht.

Bei extrem seltenen Krankheiten wie dem LAL-Mangel ist eine starke Heterogenität der epidemiologischen Daten nicht ungewöhnlich, da bereits kleine Abweichungen von einer gleichmäßigen Patientenverteilung zu starken Veränderungen der gemessenen Patientenfrequenz führen. Darüber hinaus können sowohl die Diagnosestellung, die Entwicklung der diagnostischen Methoden über die Zeit, die Datenerfassung, das Verständnis zu einzelnen Erkrankungen, deren Behandlung als auch der medizinische Fortschritt die Lebenswartung der betroffenen Population über die Zeit verändern.

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Die Übersicht in Tabelle 3-3 zeigt, dass die Ergebnisse der Studien zur Häufigkeit des LAL-

Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter ebenfalls je nach Region deutlich voneinander abweichen. In manchen Ländern werden die Daten außerdem nicht für das ganze Land, sondern nur für bestimmte Behandlungszentren oder große Städte berichtet.

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

Prävalenz	Inzidenz/ Geburtenprävalenz	Region/ Ethnie (Zeitraum)	Referenz
-	0	Niederlande (1979 - 1996)	Poorthuis et al. 1999 (93)
2,5:100.000 ^a 1,7:100.000 ^b	-	Deutschland (2007, Allel- Frequenzanalyse)	Muntoni et al. 2007 (100)
-	0,31:100.000	Tschechien (1975 - 2008)	Poupětová et al. 2010 (95)
0,8:100.000 ^c 1,2:100.000 ^d	-	New York und Dallas (mit/ohne Deutschland) (2000 - 2013 ^e , Allel- Frequenzstudie)	Scott et al. 2013 (17)
0,038 – 0,075:100.000	-	England (2010 - 2011)	NICE 2015 (83)
0,31:100.000 – 0,54:100.000	-	Weltweit (Allel- Frequenzanalyse basierend auf Publikationen bis 2018)	Carter et al. 2019 (10)
-	0,313:100.000 - 0,486:100.000	Europäische Abstammung ^f	del Angel et al. 2019 (19)

a: Prävalenz für homozygote oder compound-heterozygote Mutationen

b: Basierend auf Re-Kalkulation von Scott et al. 2013 (17)

c: Die Prävalenz bezieht sich auf eine kaukasische Population aus New York und Dallas.

d: Kombinierte Prävalenz der kaukasischen Population aus New York, Dallas und Deutschland: Die Angaben zur Prävalenz aus Deutschland wurden der Publikation von Muntoni et al. (2007) entnommen, die durch Scott et al. (2013) leicht verändert wurden. Muntoni et al. (2007) gehen von der Annahme aus, dass 50 % der Patienten mit LAL-Mangel die E8SJM-Mutation aufweisen. Scott et al. (2013) schätzen jedoch den Anteil auf Grundlage der eigenen Studienergebnisse auf 60 %. Dementsprechend wurden die Angaben von Muntoni et al. (2007) von 2,5:100.000 auf 1,7:100.000 korrigiert und als kombinierte Frequenz mit den Angaben aus der kaukasischen Population aus New York und Dallas dargestellt.

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

f: Allel-Frequenzstudie basierend auf *in vitro* und *in silico* ermittelter Enzymaktivität und statistischer Modellierung.

Prävalenz

Angaben zur Prävalenz lagen aus drei Studien und vom britischen NICE vor (Tabelle 3-3). Bei den beiden Studien Scott et al. (2013) und Muntoni et al. (2007) handelt es sich um Allel-

Frequenzstudien zu der am häufigsten beobachteten Mutation des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter (E8SJM) in Populationen aus den USA bzw. Deutschland. Anhand der E8SJM-Allelfrequenz und des Hardy-Weinberg-Gleichgewichtes wurde die Häufigkeit der homozygoten Träger dieser Mutation errechnet. Unter der Annahme, dass 50 % der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter diese Mutation aufweisen, ergab sich in der Publikation von Muntoni et al. (2007) eine theoretische Prävalenz von 2,5 pro 100.000 Einwohner (100). In der neueren, umfangreicheren Studie von Scott et al. (2013), die die Ergebnisse von Muntoni et al. (2007) miteinschließt, wurde der Anteil der Patienten mit der E8SJM-Mutation hingegen auf 60 % geschätzt. Dies ergibt eine theoretische Prävalenz von 0,8 pro 100.000 Einwohner für eine kaukasische Population aus Dallas und New York (17). Unter der gleichen Annahme (60 % der Patienten mit einer E8SJM-Mutation) wurde die Prävalenz von Muntoni et al. (2007) neu berechnet und auf 1,7 pro 100.000 Einwohner geschätzt. Aus den Angaben der hispanischen und kaukasischen Populationen aus Dallas, New York und Deutschland ergibt sich somit eine kombinierte theoretische Prävalenz von 1,2 pro 100.000 Einwohner (17).

In der Allel-Frequenzanalyse von Carter et al. (2019) wurde anhand der oben für die Wolman-Krankheit beschriebenen Methodik auch die Prävalenz des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter (CESD) geschätzt. Basierend auf bereits in der Literatur als pathogen beschriebenen Varianten des *LIPA*-Gens ergab sich eine Prävalenz der CESD von theoretisch einem Fall pro 321.489 Einwohner, also 0,31 pro 100.000 Einwohner. Bei zusätzlicher Betrachtung weiterer potenziell pathogener *LIPA*-Varianten wurde die Prävalenz der CESD auf einen Fall pro 183.543 Einwohner, also 0,54 pro 100.000 Einwohner geschätzt (10).

Die voneinander deutlich abweichenden Angaben zur Prävalenz des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter spiegeln die limitierte Datenlage zu dieser seltenen Erkrankung wider. Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, wird der LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, fehlender Erfahrungen und großer Ähnlichkeit zu anderen Krankheitsbildern nur spärlich diagnostiziert. Bei Prävalenzen, die aus Allel-Frequenzstudien abgeleitet werden, handelt es sich wiederum mit großer Wahrscheinlichkeit um eine deutliche Überschätzung. Wie bereits oben erwähnt, muss bei der Interpretation der Schätzungen von Allel-Frequenzstudien berücksichtigt werden, dass es sich um Hochrechnungen auf der Basis von genetischen Analysen handelt, bei denen Merkmalsträger und nicht Erkrankte untersucht werden. Die tatsächliche Zahl der Erkrankten ist vermutlich wesentlich geringer (3). Allerdings liegen keine Angaben zu der mittleren Lebenserwartung der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter vor (siehe auch Abschnitt 3.2.1), sodass an dieser Stelle keine weiteren Berechnungen hierzu durchgeführt werden können.

Lediglich die Annahmen des NICE zur Prävalenz von LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter stützen sich auf tatsächlich diagnostizierte Fälle. Laut NICE wird eine Anzahl von etwa 20 bis 40 mit LAL-Mangel diagnostizierten Patienten für England geschätzt (83). Wird von einer englischen Bevölkerung von 53,01 Mio. (2011) (99) ausgegangen, entspricht dies einer Prävalenz des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter von 0,038 bis 0,075 pro 100.000 Einwohner in England. Die im Gegensatz dazu teilweise wesentlich

höheren Schätzungen von beispielsweise Scott et al. (2013) und Carter et al. (2019) auf Basis von Allelfrequenzen potenziell pathogener Genvarianten von *LIPA* ließen sich in der Versorgungsrealität nicht bestätigen. Es wird daher angenommen, dass die Spanne der Prävalenz von 0,038 bis 0,075 pro 100.000 Einwohner, die vom NICE (2015) für die englische Population kalkuliert wurde, auch die bestmögliche Annäherung an die Prävalenz des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter in Deutschland darstellt. Daher wird diese Spanne für die Berechnung der Patientenzahlen in diesem Dossier verwendet.

Inzidenz

Es wurden drei Publikationen zur Inzidenz des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter identifiziert (Tabelle 3-3). Die Publikation von Poorthuis et al. (2014) konnte in einer retrospektiven Studie aus dem Zeitraum von 1970 bis 1996 keinen einzigen Patienten in den Niederlanden identifizieren (93). Auf Basis der Angaben von Poupětová et al. (2010) lässt sich eine Geburtenprävalenz bzw. Inzidenz von 0,31 pro 100.000 Einwohner in Tschechien schätzen, 17 Kinder und Erwachsene mit LAL-Mangel wurden von 1975 bis 2008 identifiziert. Dabei wurde von insgesamt 5.480.885 Lebendgeburten für die Prävalenzschätzung ausgegangen (95).

Die oben beschriebene Allel-Frequenzanalyse von del Angel et al. (2019) wurde auch für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter durchgeführt (19). Hierfür verwendeten die Autoren eine etwas höhere Enzymaktivität als für rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter, die *in vitro* und *in silico* auf Basis verschiedener – zum Teil potenziell – pathogener *LIPA*-Genvarianten ermittelt wurden. Aus diesen Berechnungen ergaben sich Schätzungen für die Geburtenprävalenz von theoretisch 0,313 bis 0,486 pro 100.000 Einwohner europäischer Abstammung. Auch hier ist jedoch wieder zu beachten, dass diese auf Basis von genetischen Analysen ermittelte Geburtenprävalenz keine Schätzung der Zahl klinisch identifizierter Fälle darstellt.

Alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Literatur sind keine Hinweise zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei LAL-Mangel identifiziert worden (3). Ebenso liegt in der Studie LAL-CL02 eine annähernd gleiche Verteilung der Geschlechter vor (22). Insgesamt wird bei dem LAL-Mangel als autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung von einer gleichen Verteilung zwischen Männern und Frauen ausgegangen.

Beim LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter sind die Kinder im Mittel fünf Jahre alt, wenn die ersten Symptome beschrieben werden; die Diagnose wird allerdings häufig erst einige Jahre später im Jugendalter gestellt. In der Literatur wurden vereinzelt Patienten beschrieben, bei denen die Erkrankung erst im mittleren Erwachsenenalter festgestellt wurde (3, 18, 57, 101, 102). Es wurden keine weiteren Informationen zu altersspezifischen Unterschieden zur Epidemiologie in vorhandener Literatur identifiziert.

Unsicherheit der Angaben zu Prävalenz und Inzidenz

Abschließend lässt sich feststellen, dass sich die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz auch für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nur auf wenige Studien beziehen und dass Inzidenz und Prävalenz seltener genetischer Erkrankungen neben der Erhebungsmethode mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet sind. Auch in dieser Patientenpopulation ist die starke Heterogenität der epidemiologischen Daten aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht ungewöhnlich. Darüber hinaus wurden Prävalenz und Inzidenz von LAL-Mangel in der Mehrzahl der Studien nicht bei diagnostizierten Patienten erfasst, sondern unter Verwendung publizierter Allelfrequenzen (potenziell) pathogener *LIPA*-Genvarianten berechnet, aus denen sich die theoretische Häufigkeit homozygoter bzw. compound heterozygoter Patienten ergab (10, 17, 19, 100).

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

Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz des LAL-Mangels in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre

Jahr	Geschätzte Anzahl der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	Geschätzte Anzahl der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter
2020	5 – 7	32 – 63
2021	5 – 7	32 – 63
2022	5 – 7	32 – 63
2023	5 – 7	32 – 63
2024	5 – 7	32 – 63
2025	5 – 7	32 – 63

Hinsichtlich einer möglichen Änderung der Inzidenz und Prävalenz liegen keine Daten vor. Es werden konstante Inzidenzraten sowie eine konstante Prävalenz angenommen, da es sich bei dem LAL-Mangel um eine genetische Erkrankung handelt, deren Auftreten von exogenen Risikofaktoren weitestgehend unbeeinflusst bleibt. Die Berechnung der in Tabelle 3-4 dargestellten geschätzten Patientenzahlen ist in Abschnitt 3.2.4 erläutert. Da von konstanten Patientenzahlen ausgegangen wird, können diese im Wesentlichen nur durch die Geburtenzahlen der allgemeinen Bevölkerung beeinflusst werden. Seit 1972 werden in Deutschland deutlich weniger Kinder geboren als Menschen starben. Im Jahr 2013 war die Differenz zwischen Geburten- und Sterbefällen mit 212.000 Menschen am größten. Im Zeitraum zwischen 2013 und 2016 ist die Zahl der Geburten wieder angestiegen, liegt aber mit 118.000 Fällen immer noch unter der Anzahl der Sterbefälle (103). Eine Einschätzung zur Entwicklung der Prävalenzraten ist derzeit nicht mit Sicherheit möglich. Es handelt sich bei

dem LAL-Mangel um eine sehr seltene Erkrankung und vorliegende Daten zur Prävalenz sind bereits mit Unsicherheiten behaftet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (104)

Schritt	Berechnung	Anzahl Rasch fortschreitender LAL-Mangel im Säuglingsalter	Anzahl LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter
1.	Hergeleitete Prävalenz pro 100.000 Einwohner	0,006 bis 0,0075	0,038 bis 0,075
2.	Anzahl der Patienten bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.166.711 Einwohnern (Stand 31.12.2019) (105)	5 bis 7	32 bis 63
3.	Anzahl der GKV-Patienten der Zielpopulation bezogen die Gesamtzahl der GKV-Versicherten von 73.357.859 (Stand Juli 2020) (106)	5 bis 7	29 bis 56

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Prävalenz für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter beträgt 0,006 bis 0,25 pro 100.000 Einwohner unter Einbeziehung der Allel-Frequenzanalysen von Carter et al. (2019) (10). Da diese hohe anhand von genetischen Analysen ermittelte Prävalenz jedoch keineswegs durch die Versorgungsrealität bestätigt werden kann, wird für die Berechnung der Patientenzahl als obere Grenze der Prävalenz die Schätzung des NICE (2015) von 0,0075 pro 100.000 Einwohner verwendet. Auf den deutschen Bevölkerungsstand von 83.166.711 Einwohnern (Stand 31.12.2019) bezogen (105), beträgt die Anzahl der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter in Deutschland somit schätzungsweise 5 bis 7 Patienten. Entsprechend der Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit lag die Anzahl der in der GKV versicherten Personen im Juli 2020 bei 73.357.859 Versicherten (106). Dies entspricht einem GKV-Anteil von 88,2 %. Wird dieser Anteil auf die Patientenzahl übertragen, ergeben sich 5 bis 7 GKV-Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (104).

Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Prävalenz für LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter beträgt bis zu 0,54 pro 100.000 Einwohner, wenn man die Daten aus Allel-Frequenzanalysen von Carter et al. (2019) in Betracht zieht. Berücksichtigt man jedoch nur die Schätzungen des NICE (2015) und damit der Versorgungsrealität entsprechende Daten, ergibt sich eine Prävalenz von 0,038 bis 0,075 pro 100.000 Einwohner. Auf den deutschen Bevölkerungsstand von 83.166.711 Einwohnern (Stand 31.12.2019) bezogen (105), beträgt die Anzahl der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter in Deutschland damit 32 bis 63 Patienten. Entsprechend der Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit lag die Anzahl der in der GKV versicherten Personen im Juli 2020 bei 73.357.859 Versicherten (106). Dies entspricht einem GKV-Anteil von 88,2 %. Wird dieser Anteil auf die Patientenzahl übertragen, ergeben sich auf Basis der Schätzungen des NICE (2015) 29 bis 56 GKV-Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (104).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sebelipase alfa (Kanuma®)	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	Erheblich	5 bis 7
Sebelipase alfa (Kanuma®)	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter	Beträchtlich	29 bis 56

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

LAL-Mangel ist eine extrem seltene lysosomale Speicherkrankheit, die vom Säuglings- bis zum späten Erwachsenenalter auftreten kann, abhängig von der verbleibenden Enzymaktivität. Während sich die schwere Form als rasch fortschreitende Krankheit mit nahezu universeller Mortalität im Säuglingsalter, d.h. innerhalb der ersten 6 Lebensmonate manifestiert, bleiben mildere Formen häufig über längere Zeiträume undiagnostiziert und treten typischerweise mit progressiver Fettleberkrankheit, vergrößerter Milz, atherogener Dyslipidämie und vorzeitiger Atherosklerose auf. Der LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wird typischerweise erst spät diagnostiziert oder sogar übersehen. Die sich präsentierenden Symptome, die den im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom beobachteten häufigen Veränderungen ähnlich sind, sind unspezifisch (2). Dieser allgemein anerkannten Klassifikation der Erkrankung folgend, die sich auch in den Populationen der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studien widerspiegelt, wird der Zusatznutzen von Sebelipase alfa separat für zwei Patientengruppen bewertet: Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.

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. 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. Die Herleitung des Zusatznutzens wird in Modul 4A im Detail erläutert.

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, wird die Anzahl der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter in der GKV auf 5 bis 7 geschätzt. Die Anzahl der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wird mit 29 bis 56 Patienten etwas höher geschätzt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Zahlen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen limitierten epidemiologischen Datenbasis mit einer hohen Unsicherheit behaftet sind.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Identifikation epidemiologischer Daten zum Anwendungsgebiet „LAL-Mangel“ wurde eine orientierende bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Literaturrecherche fand am 11.08.2015 in den Datenbanken MEDLINE und COCHRANE statt und wurde am 25.06.2020 durch die öffentlich zugängliche Datenbank PubMed aktualisiert. Ergänzend wurde eine Handsuche in internationalen und nationalen Leitlinien-Datenbanken, in internationalen und nationalen Bewertungsorganisationen sowie in Datenbanken, die sich mit seltenen Erkrankungen beschäftigen, durchgeführt (HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, ÄZQ, AkdÄ, EbM-Guidlines, EMA, G-I-N, NGC und Trip sowie Orphanet, EURORDIS, Genetics Reference und die Internetseiten des G-BAs, des IQWiGs, des NICE und NIHR HSC). Für die Suche wurden folgende Begriffe und deren Synonyme verwendet: „Lysosomal acid lipase deficiency“, „LAL deficiency“, „cholesteryl ester storage disease“ „CESD“ und „Wolman Disease“. Für die Suche in deutschsprachigen Datenbanken wurden entsprechend die deutschen Begriffe und deren Synonyme „lysosomale saure Lipase-Mangel“, „LAL-Mangel“, „lysosomale saure Lipase-Defizienz“, „LAL-Defizienz“, „Wolman“, „Wolman-Krankheit“,

„Cholesterinester-Speicherkrankheit“ und „CESD“ herangezogen. Die Suchbegriffe wurden nach Möglichkeit sowohl als Schlagwörter als auch als Freitextbegriffe kombiniert. Die Suchstrategie wurde an die Anforderungen der jeweiligen Datenbanken angepasst.

Die Suche bezog Patienten mit LAL-Mangel jeden Alters ein. Relevante Publikationen zum LAL-Mangel im Säuglingsalter bzw. im Kindes- und Erwachsenenalter wurden anhand der Abstracts und/oder Volltexte der gefundenen Treffer jeweils herausgefiltert. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde keine Einschränkung des Suchzeitraumes vorgenommen. Des Weiteren wurde keine Einschränkung bezüglich des Publikationstyps definiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. European Medicines Agency. Kanuma: EPAR - Produktinformation. Stand: 04.05.2020.
2. Strebinger G, Müller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency - early diagnosis is the key. *Hepat Med.* 2019;11:79-88.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Erwin AL. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(7):553-62.
7. Desai NK, Wilson DP. Lysosomal acid lipase deficiency. *Endotext.* 2016.
8. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. *Drug Design, Development and Therapy.* 2020;14:591.
9. 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.
10. 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.
11. Hutchinson A, Jain N, Forbes C, Ren X-Q, Leavitt M, Barkowski-Clark S, et al. Functional characterization of novel LIPA variants found within the ExAC database to estimate the overall prevalence of lysosomal acid lipase deficiency. *WORLDSymposium 2016.*

12. Synageva BioPharma Corp. LAL-1-NH01 Final Clinical Study Report - A Retrospective Natural History Study of Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency / Wolman Phenotype. 2013.
13. Santillan-Hernandez Y, Almanza-Miranda E, Xin WW, Goss K, Vera-Loaiza A, Gorraez-de la Mora MT, et al. Novel LIPA mutations in Mexican siblings with lysosomal acid lipase deficiency. *World J Gastroenterol.* 2015;21(3):1001-8.
14. Kim KY, Kim JW, Lee KJ, Park E, Kang GH, Choi YH, et al. A Novel Homozygous LIPA Mutation in a Korean Child with Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017;20(4):263-7.
15. Reynolds T. Cholesteryl ester storage disease: a rare and possibly treatable cause of premature vascular disease and cirrhosis. *J Clin Pathol.* 2013;66(11):918-23.
16. Balwani M, Balistreri W, D'Antiga L, Fang S, Jones SA, Ros E, et al. Clinical manifestations of Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LAL-D): the international LAL-D Registry. *WORLD Symposium 2020.*
17. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology.* 2013;58(3):958-65.
18. Seedorf U. Cholesterinesterspeicherkrankheit (CESD). In: vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U, editors. *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen: Springer Berlin Heidelberg;* 2014. p. 361-8.
19. 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.
20. Maciejko JJ, Anne P, Raza S, Lyons HJ. Lysosomal acid lipase deficiency in all siblings of the same parents. *J Clin Lipidol.* 2017;11(2):567-74.
21. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL03 Final clinical study report. 2018.
22. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL02 Clinical study report. 2019.
23. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2015;61(6):619-25.
24. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Camarena Grande C, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1010-20.
25. Civallero G, De Mari J, Bittar C, Burin M, Giugliani R. Extended use of a selective inhibitor of acid lipase for the diagnosis of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Gene.* 2014;539(1):154-6.
26. Thelwall PE, Smith FE, Leavitt MC, Canty D, Hu W, Hollingsworth KG, et al. Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance. *J Hepatol.* 2013;59(3):543-9.
27. Lukacs Z, Barr M, Hamilton J. Best practice in the measurement and interpretation of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta.* 2017;471:201-5.
28. Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta.* 2012;413(15-16):1207-10.
29. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American

Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(6):811-26.

30. Patrick AD, Willcox P, Stephens R, Kenyon VG. Prenatal diagnosis of Wolman's disease. *Journal of medical genetics.* 1976;13(1):49-51.

31. Chora JR, Alves AC, Medeiros AM, Mariano C, Lobarinhas G, Guerra A, et al. Lysosomal acid lipase deficiency: A hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? *J Clin Lipidol.* 2017;11(2):477-84 e2.

32. Gómez-Duarte C, García V, Botero V, Aristizabal A, Echeverri G, Pachajoa H. Lysosomal acid lipase deficiency, a rare pathology. *GACETA MEDICA DE MEXICO.* 2019;155(3):268-74.

33. Valayannopoulos V, Mengel E, Brassier A, Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):62-6.

34. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2017;64(2):319-34.

35. Fouchier SW, Defesche JC. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(4):332-8.

36. Burton BK, Silliman N, Marulkar S. Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Current medical research and opinion.* 2017;33(7):1211-4.

37. Di Bisceglie AM, Ishak KG, Rabin L, Hoeg JM. Cholesteryl ester storage disease: hepatopathology and effects of therapy with lovastatin. *Hepatology.* 1990;11(5):764-72.

38. Synoracki S, Kathemann S, Schmid KW, Jastrow H, Baba HA. Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-D): Diagnostik und aktuelle Therapie einer unterdiagnostizierten Erkrankung. *Pathologie.* 2018;39(3):249-54.

39. Shteyer E, Villenchik R, Mahamid M, Nator N, Safadi R. Low Serum Lysosomal Acid Lipase Activity Correlates with Advanced Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):312.

40. Baratta F, Pastori D, Del Ben M, Polimeni L, Labbadia G, Di Santo S, et al. Reduced Lysosomal Acid Lipase Activity in Adult Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *EBioMedicine.* 2015;2(7):750-4.

41. Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, Piemonte F, Riva E, Porcari A, Vorini F, et al. Lysosomal Acid Lipase Activity Is Reduced Both in Cryptogenic Cirrhosis and in Cirrhosis of Known Etiology. *PLoS One.* 2016;11(5):e0156113.

42. Li F, Zhang H. Lysosomal Acid Lipase in Lipid Metabolism and Beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(5):850-6.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. Cunha-Silva M, Mazo DFC, Correa BR, Lopes TM, Arrelaro RC, Ferreira GL, et al. Lysosomal Acid Lipase Deficiency Leading to Liver Cirrhosis: a Case Report of a Rare Variant Mutation. *Ann Hepatol.* 2019;18(1):230-5.
47. Canbay A, Muller MN, Philippou S, Gerken G, Tromm A. Cholesteryl Ester Storage Disease: Fatal Outcome without Causal Therapy in a Female Patient with the Preventable Sequelae of Progressive Liver Disease after Many Years of Mild Symptoms. *Am J Case Rep.* 2018;19:577-81.
48. Bernstein DL, Lobritto S, Iuga A, Remotti H, Schiano T, Fiel MI, et al. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure- clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. *Mol Genet Metab.* 2018;124(1):11-9.
49. Hulkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology.* 2012;60(7):1107-13.
50. Lampe C, Gerner P. Selten, aber nicht allein - Was ist LAL-D? *Kinderärztliche Praxis.* 2017;88(Sonderheft):3-7.
51. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
52. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *Int J Med Sci.* 2014;11(9):925-35.
53. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology.* 2013;267(3):767-75.
54. Drebber U, Andersen M, Kasper HU, Lohse P, Stolte M, Dienes HP. Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005;11(15):2364-6.
55. Curiati MA, Kyosen SO, Pereira VG, Patricio F, Martins AM. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Report of Five Cases across the Age Spectrum. *Case Rep Pediatr.* 2018;2018:4375434.
56. 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.
57. Elleder M, Chlumska A, Hyanek J, Poupetova H, Ledvinova J, Maas S, et al. Subclinical course of cholesteryl ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and liver cancer. *J Hepatol.* 2000;32(3):528-34.
58. vom Dahl S, Harzer K, Rolfs A, Albrecht B, Niederau C, Vogt C, et al. Hepatosplenomegaly lipidosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase -1 exon 8 splice junction mutation. *J Hepatol.* 1999;31(4):741-6.
59. Pisciotto L, Fresa R, Bellocchio A, Pino E, Guido V, Cantafora A, et al. Cholesteryl Ester Storage Disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. *Mol Genet Metab.* 2009;97(2):143-8.
60. Maciejko JJ. Managing Cardiovascular Risk in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(3):217-31.
61. Maciejko JJ. Erratum to: Managing Cardiovascular Risk in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(3):233.

62. Sloan HR, Fredrickson DS. Enzyme deficiency in cholesteryl ester storage idisease. The Journal of clinical investigation. 1972;51(7):1923-6.
63. Gasche C, Aslanidis C, Kain R, Exner M, Helbich T, Dejaco C, et al. A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. J Hepatol. 1997;27(4):744-50.
64. Cervellati C, Vigna GB, Trentini A, Sanz JM, Zimetti F, Dalla Nora E, et al. Paraoxonase-1 activities in individuals with different HDL circulating levels: Implication in reverse cholesterol transport and early vascular damage. Atherosclerosis. 2019;285:64-70.
65. van Capelleveen JC, Bochem AE, Motazacker MM, Hovingh GK, Kastelein JJ. Genetics of HDL-C: A Causal Link to Atherosclerosis? Curr Atheroscler Rep. 2013;15(6):326.
66. Morton AM, Koch M, Mendivil CO, Furtado JD, Tjonneland A, Overvad K, et al. Apolipoproteins E and CIII interact to regulate HDL metabolism and coronary heart disease risk. JCI Insight. 2018;3(4).
67. Smith JD. Dysfunctional HDL as a diagnostic and therapeutic target. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(2):151-5.
68. Pownall HJ, Gotto AM, Jr. New Insights into the High-Density Lipoprotein Dilemma. Trends Endocrinol Metab. 2016;27(1):44-53.
69. Rainey WE, Carr BR, Wang ZN, Parker CR, Jr. Gene profiling of human fetal and adult adrenals. The Journal of endocrinology. 2001;171(2):209-15.
70. Woollett LA. Fetal lipid metabolism. Frontiers in bioscience : a journal and virtual library. 2001;6:D536-45.
71. Jones SA, AlSayed M, Broomfield A, White F, Roberts J, Vijay S, et al. Management guidelines for infantile onset lysosomal acid lipase deficiency (LALD). WORLDSymposium 2018.
72. Gomez-Najera M, Barajas-Medina H, Gallegos-Rivas MC, Mendez-Sashida P, Goss KA, Sims KB, et al. New diagnostic method for lysosomal acid lipase deficiency and the need to recognize its manifestation in infants (Wolman disease). Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2015;60(3):e22-4.
73. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genet Med. 2016;18(5):452-8.
74. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL06 - 144-Week Clinical Study Report. 2018.
75. Ghosh A, Aleck K, Arvonen M, Broomfuekd A, Fecarotta S, Gargus JJ, et al. Experience of the nutritional management of infantile onset lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). WORLDSymposium 2018.
76. Zhang H. Lysosomal acid lipase and lipid metabolism: new mechanisms, new questions, and new therapies. Curr Opin Lipidol. 2018;29(3):218-23.
77. Harrison SA. Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency for the Gastroenterologist and Hepatologist. Gastroenterology & hepatology. 2016;12(5):331-3.
78. Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P. Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications. Mol Genet Metab. 2013;109(2):224-6.
79. Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. Eur J Pediatr. 2007;166(7):663-6.
80. Tolar J, Petryk A, Khan K, Bjoraker KJ, Jessurun J, Dolan M, et al. Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. Bone Marrow Transplant. 2009;43(1):21-7.

81. Krivit W, Peters C, Dusenbery K, Ben-Yoseph Y, Ramsay NK, Wagner JE, et al. Wolman disease successfully treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(5):567-70.
82. Grabowski G. Therapy for lysosomal acid lipase deficiency: replacing a missing link. *Hepatology.* 2013;58(3):850-2.
83. National Institute for Health and Care Excellence. Proposed Highly Specialised Technology Evaluation Sebelipase alfa for treating lysosomal acid lipase deficiency Draft scope (pre-referral). 2015.
84. Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *The Journal of clinical investigation.* 1987;80(6):1692-7.
85. Leone L, Ippoliti PF, Antonicelli R. Use of simvastatin plus cholestyramine in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *The Journal of pediatrics.* 1991;119(6):1008-9.
86. Tarantino MD, McNamara DJ, Granstrom P, Ellefson RD, Unger EC, Udall JN, Jr. Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. *The Journal of pediatrics.* 1991;118(1):131-5.
87. Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, Friedman M, Marulkar S, Ezgu F, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):25.
88. Jones SA, Vijay S, Fecarotta S, Ghosh A, Allen K, Friedman M. Survival of Infants With Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency Treated With Sebelipase Alfa. Annual Meeting of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, November 1–4, 2017, Las Vegas, NV.
89. Soll D, Spira D, Hollstein T, Haberbosch L, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, et al. Clinical outcome of a patient with lysosomal acid lipase deficiency and first results after initiation of treatment with Sebelipase alfa: A case report. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;20:100479.
90. Wilson DP, Friedman M, Marulkar S, Hamby T, Bruckert E. Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency. *J Clin Lipidol.* 2018;12(3):604-14.
91. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol ALX-LALD-501 Amendment 3.2 (Germany-specific). 2016.
92. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama.* 1999;281(3):249-54.
93. Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human Genetics.* 1999;105(1-2):151-6.
94. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics.* 2000;105(1):e10.
95. Poupetova H, Ledvinova J, Berna L, Dvorakova L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis.* 2010;33(4):387-96.
96. Valles-Ayoub Y, Esfandiarifard S, No D, Sinai P, Khokher Z, Kohan M, et al. Wolman disease (LIPA p.G87V) genotype frequency in people of Iranian-Jewish ancestry. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2011;15(6):395-8.

97. Menendez-Sainz C, Gonzalez-Quevedo A, Gonzalez-Garcia S, Pena-Sanchez M, Giugliani R. High proportion of mannosidosis and fucosidosis among lysosomal storage diseases in Cuba. *Genet Mol Res.* 2012;11(3):2352-9.
98. Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. 2020.
99. Office for National Statistics. 2011 Census: Population Estimates for the United Kingdom, 27 March 2011. 2012. p. 1-14.
100. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, Seedorf U, Schulte H, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(8):1866-8.
101. Aigner E, Feldman A, Neureiter D, Datz C, Ratziu V, Paulweber B. Benefit of Treatment With Sebelipase-Alfa in a 63-Year-Old Patient With Advanced Liver and Atherosclerotic Disease Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LAL-D). *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):443-5.
102. Castro Narro GE, Consuelo Sanchez A, Salazar Martinez A, Gamboa Dominguez A, Diaz Hernandez HA, Pineda de Paz MR, et al. The silent course of liver steatosis and fibrosis in an adult patient with Cholesteryl Ester Storage Disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(1):e4-e6.
103. Bundeszentrale für politische Bildung. Datenreport 2018: Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland. 2018.
104. Alexion Pharma Germany GmbH. Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. 2020.
105. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2019. 2020.
106. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart. Stichtag 1. Juli 2020. 2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für

die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel^a				
Sebelipase alfa (Kanuma®)	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	1 mg/kg – 5 mg/kg Körpergewicht, einmal wöchentlich	52 Behandlungen	1
Sebelipase alfa (Kanuma®)	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter	1 mg/kg – 3 mg/kg Körpergewicht, alle zwei Wochen	26 Behandlungen	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da Sebelipase alfa gemäß Produktinformation als langfristige Enzyersatztherapie angewendet wird, wird in der obigen Tabelle als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (52 Wochen) angenommen. Die Produktinformation für Sebelipase alfa unterscheidet hinsichtlich der Anwendung des Arzneimittels zwischen den beiden Krankheitsverläufen. Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wird eine Anfangsdosis von 1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion empfohlen (1). 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 (2). Folglich besteht der Behandlungsmodus bei diesen Patienten aus einer wöchentlichen Dosis Sebelipase alfa von 1 mg/kg bis 5 mg/kg Körpergewicht. Daraus ergeben sich 52 Behandlungen im Jahr.

Für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wird eine Dosis von 1 mg/kg alle zwei Wochen empfohlen (1). Gemäß der Änderung des Typs 2 soll bei diesen Patienten je nach klinischem Ansprechen eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden (2). Somit besteht der Behandlungsmodus bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter aus einer Dosis Sebelipase alfa von 1 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht, verabreicht alle zwei Wochen. Daraus ergeben sich 26 Behandlungen im Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel^a			
Sebelipase alfa (Kanuma [®])	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	1 mg/kg – 5 mg/kg Körpergewicht, einmal wöchentlich ^b	52
Sebelipase alfa (Kanuma [®])	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter	1 mg/ kg – 3 mg/kg Körpergewicht, alle zwei Wochen ^b	26

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

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

b: 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 (2). Die hier gemachten Angaben beziehen sich auf die empfohlenen Dosierungen gemäß der bereits zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers genehmigten Änderung des Typs 2.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel^a				
Sebelipase alfa (Kanuma®)	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter Körpergewicht ^b : 3,4 kg – 77,0 kg	52	3,4 mg – 385,0 mg 1 – 20 Durchstechflaschen ^c	176,8 mg – 20.020,0 mg 52 – 1040 Durchstechflaschen ^c

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Sebelipase alfa (Kanuma®)	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter Körpergewicht ^d : 7,6 kg – 77,0 kg	26	7,6 mg – 231,0 mg 1 – 12 Durchstechflaschen ^c	197,6 mg – 6006,0 mg 26 – 312 Durchstechflaschen ^c
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p> <p>b: Die untere Grenze des Körpergewichts von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter basiert auf dem durchschnittlichen Körpergewicht der Patienten der Studien LAL-CL08 und LAL-CL03 bei der Geburt (3, 4). Als obere Grenze fungiert das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem Jahr 2017 (5).</p> <p>c: Gemäß Fachinformation ist jede Durchstechflasche nur zur einmaligen Anwendung bestimmt (1).</p> <p>d: Die Spanne des Körpergewichts von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter basiert auf der Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem Jahr 2017 (5).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Verbrauchs von Sebelipase alfa pro Patient basiert auf den Angaben der aktuellen Produktinformation. Da jede Behandlung innerhalb eines Tages abgeschlossen wird, entspricht die Anzahl der Behandlungstage der Anzahl der Behandlungen pro Jahr. Jede Durchstechflasche mit 10 mL enthält 20 mg Sebelipase alfa. Gemäß Produktinformation wird Sebelipase alfa gewichtsabhängig dosiert (1).

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 (2). Die hier gemachten Angaben beziehen sich auf die empfohlenen Dosierungen gemäß der bereits zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers genehmigten Änderung des Typs 2.

Rasch fortschreitender LAL-Mangel im Säuglingsalter

Die untere Grenze des Verbrauchs pro Gabe sowie des Jahresverbrauchs von Sebelipase alfa ergibt sich aus dem Gewicht von Säuglingen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel zur Geburt sowie der für diese Patientengruppe minimalen empfohlenen Dosis von 1 mg/kg. Als untere Grenze des Körpergewichts von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter fungierte das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten der Studien LAL-CL08 und LAL-CL03 bei der Geburt (3, 4). Bei der Gabe von 1 mg/kg Sebelipase alfa bei einem Säugling mit einem Körpergewicht von 3,4 kg werden pro Gabe 3,4 mg Sebelipase alfa benötigt, was einer Durchstechflasche entspricht. Da die Gabe bei rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wöchentlich erfolgt, werden pro Jahr 52 Behandlungen vorgenommen. Dabei liegt der Jahresverbrauch bei 176,8 mg Sebelipase alfa, was 52 Durchstechflaschen entspricht. Dies stellt die untere Grenze des Jahresverbrauchs von Sebelipase alfa bei rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter dar.

Da Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter dank der Therapie mit Sebelipase alfa eine normale Entwicklung durchlaufen und somit das Erwachsenenalter erreichen können, basiert die obere Grenze des Verbrauchs pro Gabe sowie des Jahresverbrauchs von Sebelipase alfa auf dem durchschnittlichen Gewicht von Erwachsenen ab 18 Jahren in Deutschland gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem Jahr 2017 (5) sowie der maximalen empfohlenen Dosis von 5 mg/kg. Bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 77,0 kg werden bei der maximalen empfohlenen Dosierung von 5 mg/kg pro Gabe 385,0 mg Sebelipase alfa und damit 20 Durchstechflaschen benötigt. Aufgrund der wöchentlichen Gabe werden pro Jahr 52 Behandlungen vorgenommen, woraus sich die obere Grenze des Jahresverbrauchs von Sebelipase alfa von 20.020,0 mg bzw. 1040 Durchstechflaschen ergibt.

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Die Spanne des Körpergewichts von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter basiert auf der Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem Jahr 2017 (5). Dabei lag das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern unter einem Jahr bei 7,6 kg, während das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen ab 18 Jahren 77,0 kg betrug. Die für diese Patientengruppe gemäß der zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers zugelassenen Änderung des Typs 2 minimale empfohlene Dosis ist 1 mg/kg und die maximale empfohlene Dosis 3 mg/kg.

Bei der Gabe von 1 mg/kg Sebelipase alfa bei einem Kind mit einem Körpergewicht von 7,6 kg werden pro Gabe 7,6 mg Sebelipase alfa und damit eine Durchstechflasche verbraucht. Bei LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erfolgt die Behandlung alle zwei Wochen, sodass pro Jahr 26 Behandlungen vorgenommen werden. Daraus ergibt sich die untere Grenze des Jahresverbrauchs von Sebelipase alfa von 197,6 mg bzw. 26 Durchstechflaschen. Die obere Grenze des Verbrauchs von Sebelipase alfa ergibt sich aus der Gabe der maximalen empfohlenen Dosis von 3 mg/kg bei einem Erwachsenen ab 18 Jahren mit einem Körpergewicht von 77,0 kg. Dabei werden pro Gabe 231,0 mg Sebelipase alfa und damit

12 Durchstechflaschen verbraucht. Bei den vorgesehenen 26 Behandlungen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 6006,0 mg bzw. 312 Durchstechflaschen Sebelipase alfa.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel^a		
Sebelipase alfa (Kanuma®)	2 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, jede Durchstechflasche mit 10 mL enthält 20 mg Sebelipase alfa Eine Durchstechflasche pro Packung Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) bis 31. Dezember 2020 ^b : 7.091,27 € Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) ab 1. Januar 2021: 7.274,66 €	Bis 31. Dezember 2020 ^b : 7.089,50 € Ab 1. Januar 2021: 7.272,89 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: entfällt)
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</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>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Produktinformation von Sebelipase alfa (Kanuma®) enthält eine Durchstechflasche mit 10 mL Kanuma 20 mg Sebelipase alfa zur Herstellung einer Infusionslösung (1). Pro Packung ist eine Durchstechflasche enthalten.

Die Angaben zum Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) und zur Höhe des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2020) entnommen. Laut Lauer-Taxe beträgt der AVP (brutto) für Kanuma® 7.091,27 Euro, bei einem bis zum 31. Dezember 2020 reduzierten Mehrwertsteuersatz von 16 %. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro belaufen sich die Kosten für Kanuma® auf 7.089,50 Euro.

Da ab dem 1. Januar 2021 der reguläre Mehrwertsteuersatz von 19 % wieder in Kraft tritt, wird der AVP (brutto) für Kanuma® ab diesem Zeitpunkt 7.274,66 Euro betragen. Nach Abzug des

gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro ergeben sich ab dem 1. Januar 2021 Kosten für Kanuma® von 7.272,89 Euro.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel^a				
Sebelipase alfa (Kanuma®)	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	–	–	–
Sebelipase alfa	Patienten mit	–	–	–

(Kanuma®)	LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter			
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				

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

Bei einer Behandlung mit Sebelipase alfa sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen (1, 6).

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	

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

Bei einer Behandlung mit Sebelipase alfa sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen (1, 6).

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel^a			
Sebelipase alfa (Kanuma [®])	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	–	–
Sebelipase alfa (Kanuma [®])	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter	–	–
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (7)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel^a					
Sebelipase alfa (Kanuma [®])	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	Bis 31. Dezember 2020 ^b : 368.654,00 € – 7.373.080,00 € Ab 1. Januar 2021: 378.190,28 € – 7.563.805,60 €	–	–	Bis 31. Dezember 2020 ^b : 368.654,00 € – 7.373.080,00 € Ab 1. Januar 2021: 378.190,28 € – 7.563.805,60 €
Sebelipase alfa (Kanuma [®])	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter	Bis 31. Dezember 2020 ^b : 184.327,00 € – 2.211.924,00 € Ab 1. Januar 2021: 189.095,14 € – 2.269.141,68 €	–	–	Bis 31. Dezember 2020 ^b : 184.327,00 € – 2.211.924,00 € Ab 1. Januar 2021: 189.095,14 € – 2.269.141,68 €
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</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 < 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 (2). 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>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Sebelipase alfa wird angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) (1). Neben Sebelipase alfa gibt es derzeit keine zugelassene therapeutische Alternative zur Behandlung von LAL-Mangel. Da diese Krankheit sehr selten ist, wird nur eine sehr kleine Gruppe von Individuen für die Behandlung von Sebelipase alfa in Betracht gezogen.

Versorgungsanteil bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

Aufgrund der Schwere der Erkrankung sowie ihres rasch fortschreitenden Verlaufs im Säuglingsalter und der damit verbundenen frühen Mortalität im ersten Lebensjahr wird erwartet, dass alle diagnostizierten Säuglinge mit Sebelipase alfa behandelt werden. Diese Annahme wird durch die Daten aus dem Patientenregister ALX-LALD-501 gestützt. Bis zum Datenschnitt vom 1. Juni 2020 konnten die Daten von 13 europäischen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter analysiert werden. Alle Patienten (100 %) erhielten eine Behandlung mit Sebelipase alfa und wurden bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts durchgehend behandelt (8). Lediglich in einem Fall wurde die Behandlung mit Sebelipase alfa beendet, da der Patient verstorben war (9). Auch in den klinischen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurde bei keinem Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter die Therapie abgebrochen (10, 11), sodass Therapieabbrüche keinen Einfluss auf die Schätzung des Versorgungsanteils haben.

In Deutschland war bis zum Datenschnitt kein Patient mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501 eingeschlossen (12). Da die Krankheit leicht falsch diagnostiziert wird, kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle Patienten rechtzeitig vor ihrem Tod diagnostiziert werden. Daher ist davon auszugehen, dass die Zahl der in Deutschland mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter deutlich unterhalb der unteren Grenze der im Abschnitt 3.2.4 genannten Spanne der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation liegt. Diese Annahme wird auch durch aktuelle Schätzungen auf Basis interner Absatzzahlen gestützt.

Versorgungsanteil bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Der Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter variiert stark und ist nicht vorhersehbar. Daher kann nicht von einem Versorgungsanteil von 100 % ausgegangen werden. Bis zum Datenschnitt des Patientenregisters ALX-LALD-501 vom 1. Juni 2020 lagen von insgesamt 119 in Europa ansässigen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter auswertbare Daten vor. Der Anteil der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten lag bei 71,4 %, während die verbleibenden 28,6 % der Patienten niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden (8). Lediglich bei 4,7 % der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten wurde die Therapie abgebrochen (9). In der Studie LAL-CL02 (ARISE) brach ein Patient (3 %) die Therapie aufgrund einer schweren Infusions-assoziierten Reaktion ab. Dieser Patient wurde jedoch erfolgreich in die Studie reintegriert (13). In der Studie LAL-CL06 wurde bei 9,7 % der Patienten die Behandlung mit Sebelipase alfa wegen einer Lebertransplantation bzw. aufgrund von Schwangerschaft abgebrochen (14). Somit ist keine wesentliche Reduktion des Versorgungsanteils bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter aufgrund von Therapieabbrüchen zu erwarten.

In Deutschland waren bis zum Datenschnitt fünf Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501 eingeschlossen (12). Die Heterogenität und der unterschiedliche Schweregrad der Symptome führt bei vielen Patienten zu einer Fehldiagnose, sodass die Anzahl der Patienten, bei denen ein LAL-Mangel in der klinischen Praxis korrekt diagnostiziert wird, wahrscheinlich deutlich unterhalb der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Prävalenz liegt. Somit ist auch in dieser Patientengruppe davon auszugehen, dass die Zahl der in Deutschland mit Sebelipase alfa behandelten Patienten deutlich unterhalb der unteren Grenze der im Abschnitt 3.2.4 genannten Spanne der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation liegt. Auch diese Annahme wird durch aktuelle Schätzungen auf Basis interner Absatzzahlen gestützt.

Kontraindikationen

Sebelipase alfa ist bei Patienten mit einer lebensbedrohlichen Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff, wenn Rechallenge-Versuche keinen Erfolg haben, oder gegen Ei oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert (1). In den klinischen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden keine Fälle von unkontrollierbarer Überempfindlichkeit gemeldet, die einen Behandlungsabbruch erforderten (10, 13). Wie bereits oben erwähnt, brach lediglich ein Patient der Studie LAL-CL02 (ARISE) die Therapie aufgrund einer schweren Infusions-assoziierten Reaktion ab. Dieser Patient wurde später in die Studie reintegriert (13). In der Studie LAL-CL06 wurde die Behandlung mit Sebelipase alfa bei keinem der Patienten aufgrund von Kontraindikationen abgebrochen (14), sodass keine Reduktion der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen zu erwarten ist.

Besondere Patientengruppen

Gemäß Produktinformation sind Patienten mit Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, ältere Patienten (≥ 65 Jahre), übergewichtige Patienten sowie Kinder und Jugendliche als besondere Patientengruppen definiert (1). Dabei sollte jedoch lediglich die Verabreichung von Sebelipase alfa an Säuglinge mit bestätigtem multiplem Organversagen nach Ermessen des behandelnden

Arztes erfolgen, während alle weiteren genannten besonderen Patientengruppen uneingeschränkt für eine Behandlung mit Sebelipase alfa in Frage kommen.

Versorgungsbereich

Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter werden in der Regel im Rahmen der ambulanten Behandlung von Fachärzten bestenfalls im Rahmen eines multimodalen, interdisziplinären Behandlungskonzeptes behandelt. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der meist mehrfach betroffenen Organsysteme sind verschiedene interventionelle und unterstützende Maßnahmen zur Behandlung der Patienten erforderlich. Die Therapie mit Sebelipase alfa findet an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Versorgung statt. In den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 verbesserten sich das Patientengewicht und die Symptome bereits nach wenigen Wochen (11, 15), sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Umsatzanteil nach der subakuten Phase überwiegend im ambulanten Bereich liegt. Auch Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter werden vorwiegend im ambulanten Bereich behandelt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die erwarteten Versorgungsanteile haben keinen Einfluss auf die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels Sebelipase alfa entnommen (1). Die Kosten für die Therapie mit Sebelipase alfa wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2020) verfügbaren Daten berechnet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 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. European Medicines Agency. Kanuma: EPAR - Produktinformation. Stand: 04.05.2020.
2. European Medicines Agency. Kanuma Product Information - Latest update 2020.
3. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL08, Table 14.1.1.2.2: Demographics Data. 2019.
4. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL03, Table 14.1.5.2: Demographics and Baseline Characteristics. 2018.
5. www.gbe-bund.de. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2020 [02.07.2020].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sebelipase alfa 2016 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3664/2016-03-17_AM-RL-XII_Sebelipase-alfa_D-187_TrG.pdf].
7. Alexion Pharma Germany GmbH. Berechnung von Verbrauch und Jahrestherapiekosten von Sebelipase alfa (Kanuma). 2020.
8. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALX-LALD-501 Table 1: Study Population, Europe. 2020.
9. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALX-LALD-501 Table 4: Sebelipase alfa Treatment, Europe, Study Population. 2020.
10. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL03 Final clinical study report. 2018.
11. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL08 Clinical Study Report. 2019.
12. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALX-LALD-501 Table 2: Enrollment Characteristics, Europe. 2020.
13. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL02 Clinical study report. 2019.
14. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL06 - 144-Week Clinical Study Report. 2018.
15. Jones SA, Vijay S, Fecarotta S, Ghosh A, Allen K, Friedman M. Effect of Sebelipase Alfa on Survival to 3 Years of Age and Liver Function in Infants With Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Results From 2 Studies. 14th Annual WORLD Symposium, February 5–9, 2018.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen 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 Enzyersatztherapie (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 und Art der Anwendung

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.

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 (2).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Aufgrund des derzeitigen Wissens über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Sebelipase alfa wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen.

Leberinsuffizienz

Nach derzeitigen Erkenntnissen über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Sebelipase alfa wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung empfohlen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sebelipase alfa bei Patienten über 65 Jahren wurden nicht bewertet und es kann keine alternative Dosierungsempfehlung für diese Patienten gegeben werden.

Übergewichtige Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sebelipase alfa bei übergewichtigen Patienten wurden nicht eingehend bewertet, daher kann zum jetzigen Zeitpunkt keine alternative Dosierungsempfehlung für diese Patienten gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Verabreichung von Sebelipase alfa an Säuglinge mit bestätigtem multiplem Organversagen sollte nach Ermessen des behandelnden Arztes erfolgen.

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.

Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff, wenn Reexpositionen-Versuche keinen Erfolg haben, oder gegen Ei oder einen der genannten sonstigen Bestandteile (Natriumcitrat, Zitronensäure-Monohydrat, Albumin vom Menschen, Wasser für Injektionszwecke).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden bei mit Sebelipase alfa behandelten Patienten berichtet. Daher müssen bei der Anwendung von Sebelipase alfa entsprechende Möglichkeiten zur medizinischen Unterstützung jederzeit verfügbar sein. Wenn schwere Reaktionen auftreten, sollte die Sebelipase-Alfa-Infusion sofort beendet und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Nach einer schweren Reaktion ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer erneuten Anwendung von Sebelipase alfa abzuwägen.

Nach der ersten Infusion von Sebelipase alfa, einschließlich der ersten Infusion nach einer Dosissteigerung, sollten die Patienten eine Stunde lang beobachtet werden, um sie auf Anzeichen oder Symptome von Anaphylaxie oder einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion zu überwachen.

Die Maßnahmen bei Überempfindlichkeitsreaktionen können die zeitweilige Unterbrechung der Infusion, die Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und/oder die Behandlung mit Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden umfassen. Bei Patienten, die während der Infusion allergische Reaktionen hatten, ist bei der erneuten Anwendung Vorsicht geboten. Im Falle einer Unterbrechung kann die Infusion mit einer geringeren Geschwindigkeit fortgesetzt und die Infusionsgeschwindigkeit je nach Verträglichkeit erhöht werden. In Fällen, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war, kann eine Vorbehandlung mit Antipyretika und/oder Antihistaminika zukünftige Reaktionen möglicherweise verhindern.

In Fällen von schweren Infusionsreaktionen sowie bei mangelnder Wirksamkeit oder Wirkungsverlust sollten die Patienten auf das Vorhandensein von Antikörpern getestet werden.

Dieses Arzneimittel kann Spuren von Eiproteinen enthalten. Patienten mit bekannten Allergien gegen Eier waren von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 33 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Es wird in 9 mg/mL (0.9%) Natriumchlorid-Infusionslösung verabreicht. Dies

ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da es sich bei Sebelipase alfa um ein rekombinantes humanes Protein handelt, sind durch Cytochrom P450 vermittelte oder andere Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Sebelipase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Sebelipase alfa während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten aus Studien an stillenden Frauen vor. Es ist nicht bekannt, ob Sebelipase alfa in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen werden soll oder ob die Behandlung mit Sebelipase alfa unterbrochen werden soll/auf die Behandlung mit Sebelipase alfa verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität in Kanuma behandelten Patienten vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine beeinträchtigte Fertilität.

Pharmazeutische Angaben

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 2 Jahre.

Nach der Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C bzw. für bis 12 Stunden bei unter 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor dem Gebrauch verantwortlich; diese sollten in der Regel 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C bzw. bis zu 12 Stunden bei unter 25 °C nicht überschreiten, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche Kanuma ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Kanuma muss unter aseptischen Bedingungen mit einer 9mg/mL (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden. Die Verabreichung der verdünnten Lösung an die Patienten sollte mit einem schwach proteinbindenden Infusionsbesteck erfolgen, das mit einem schwach proteinbindenden 0,2-µm-Inline-Filter mit einer Oberfläche von mehr als 4,5 cm², sofern verfügbar, ausgestattet ist, um Filterverstopfungen zu vermeiden.

Herstellung der Sebelipase alfa-Infusion

Kanuma sollte wie folgt vorbereitet und verwendet werden. Es sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

- a. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen für die Infusion sollte nach Gewicht des Patienten und verordneter Dosis bestimmt werden.
- b. Es wird empfohlen, KANUMA-Durchstechflaschen vor der Verdünnung stehen zu lassen, bis sie eine Temperatur zwischen 15 und 25 °C erreichen, um die Möglichkeit der Bildung von Sebelipase-alfa-Proteinpartikeln in der Lösung zu verringern. Die Durchstechflaschen sollten vor der Verdünnung zur Infusion nicht länger als 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Die Durchstechflaschen sollten nicht eingefroren, erwärmt oder in der Mikrowelle erhitzt werden und sollten vor Licht geschützt werden.
- c. Die Durchstechflaschen sollten nicht geschüttelt werden. Vor der Verdünnung sollte das Konzentrat in den Durchstechflaschen einer Sichtprüfung unterzogen werden; das Konzentrat sollte klar bis leicht opalisierend und farblos bis leicht gefärbt (gelb) sein. Aufgrund der proteinartigen Beschaffenheit des Arzneimittels kann das Konzentrat in der Durchstechflasche eine leichte Ausflockung (z. B. dünne durchscheinende Fasern) enthalten; dies ist für den Gebrauch zulässig.
- d. Nicht verwenden, wenn das Konzentrat trüb ist oder wenn es Fremdpartikel enthält.
- e. Bis zu 10 mL des Konzentrats sollten langsam aus jeder Durchstechflasche aufgezogen und mit 9mg/mL (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden. Siehe Tabelle 3-15 für die empfohlenen Gesamtinfusionsvolumina nach Gewichtsbereich. Die Lösung sollte vorsichtig gemischt und nicht geschüttelt werden.

Tabelle 3-15: Empfohlenes Infusionsvolumen (Dosis 1 mg/kg) ^a

Gewichtsbereich (kg)	Gesamtinfusionsvolumen (mL)
1-10	10
11-24	25
25-49	50
50-99	100
100-120	250

a: Das Infusionsvolumen sollte sich nach der verordneten Dosis richten; dabei sollte die endgültige Sebelipase-alfa-Konzentration 0,1-1,5 mg/mL betragen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Es liegt kein Anhang IV vor.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Folgende Angaben zum Risikomanagement-Plan (RMP) wurden im EPAR gemacht (3):

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Das Informationsmaterial dient dazu, Angehörige von Gesundheitsberufen anzuregen, Patienten in die prospektive Registerstudie für Krankheiten und klinische

Behandlungsergebnisse für Patienten mit Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) (LAL-Mangel-Registerstudie) aufzunehmen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Kanuma zu überwachen, insbesondere mit Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, und die Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern, die das Ansprechen auf das Arzneimittel beeinflussen.

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

Das Informationsmaterial sollte Folgendes umfassen:

- Fachinformation
- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe

Der Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe soll folgende Schlüsselemente enthalten:

- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zum Überempfindlichkeitsrisiko, einschließlich Anaphylaxie oder Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern, mit besonderem Hinweis auf Symptome, Zeit bis zum Einsetzen und Schweregrad.
- Informationen zum Umgang mit Patienten, bei denen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, auftreten.
- Angaben zur Überwachung auf eine mögliche Bildung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern nach der Einleitung der Behandlung mit Kanuma, insbesondere bei Patienten unter Kanuma, bei denen klinisch bedeutsame Überempfindlichkeitsreaktionen oder ein potenzieller Verlust des klinischen Ansprechens auftreten.
- Information an Angehörige von Gesundheitsberufen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dafür zuständig ist, den Test für die Überwachung von Patienten mit positivem Befund auf Anti-Wirkstoff-Antikörper, einschließlich der Modalitäten für die Anforderung des Tests, bereitzustellen.
- Informationen zur laufenden LAL-Mangel-Registerstudie, einschließlich der Bedeutung der Aufnahme von Patienten, auch der nicht mit Kanuma behandelten, und der Modalitäten für die Teilnahme.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt folgende Maßnahmen ab (1):

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.

Risk Management Plan

Tabelle 3-1: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung (3)

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zu Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige erkannte Risiken		
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie	Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie sind in Abschnitt 4.4 der Produktinformation („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) zusammengefasst (sieh auch Abschnitt 3.4.1.) Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie stehen,	Informationsmaterial/Leitfaden mit folgenden Informationen: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zum Überempfindlichkeitsrisiko, einschließlich Anaphylaxie Information an Angehörige von Gesundheitsberufen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dafür zuständig ist, den Test für die Überwachung von Patienten mit positivem Befund auf Anti-Wirkstoff-Antikörper, einschließlich der Modalitäten für die Anforderung

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zu Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	werden in Abschnitt 4.8 („Nebenwirkungen“) der Produktinformation aufgeführt.	des Tests, bereitzustellen.
Wichtige potenzielle Risiken		
Bildung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern	Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ führt an, dass bei schweren Infusionsreaktionen sowie bei mangelnder Wirksamkeit oder Wirkungsverlust die Patienten auf das Vorhandensein von Antikörpern getestet werden sollten. Abschnitt 4.8 der Produktinformation („Nebenwirkungen“) bietet zusätzliche Informationen über Nebenwirkungen.	Informationsmaterial/Leitfaden mit folgenden Informationen: Warnhinweise zu dem möglichen Risiko einer Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern. Information an Angehörige von Gesundheitsberufen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dafür zuständig ist, den Test für die Überwachung von Patienten mit positivem Befund auf Anti-Wirkstoff-Antikörper, einschließlich der Modalitäten für die Anforderung des Tests, bereitzustellen.
Gebrauch bei Patienten mit Hühnerei-Allergie	Abschnitt 2 der Produktinformation („Qualitative und quantitative Zusammensetzung“) spezifiziert die Zusammensetzung des Arzneimittels. Abschnitt 4.4 der Produktinformation („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) führt zudem an, dass das Arzneimittel Spuren von Eiproteinen enthält und dass Patienten mit bekannten Allergien gegen Eier von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen waren.	Keine Vorschläge
Fehlende Informationen		
Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahren ^a	Abschnitt 4.2 („Dosierung und Art der Anwendung“) und Abschnitt 5.2 („Pharmakokinetische Eigenschaften“) der Produktinformation führt an, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahren nicht untersucht wurde und keine alternative Dosierungsempfehlung für diese Patienten gegeben werden kann.	Keine Vorschläge
Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 2 bis 4	Abschnitt 4.2 („Dosierung und Art der Anwendung“) und Abschnitt	Keine Vorschläge

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zu Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Jahren ^b	5.2 („Pharmakokinetische Eigenschaften“) der Produktinformation führt an, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren nicht untersucht wurde und keine alternative Dosierungsempfehlung für diese Patienten gegeben werden kann.	
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Abschnitt 4.6 der Produktinformation („Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“) informiert, dass keine Daten zur Anwendung von Kanuma bei Schwangeren und stillenden Frauen vorliegen. Präklinische Daten zur Sicherheit werden in Abschnitt 5.3 der Produktinformation zusammengefasst.	Keine Vorschläge
langfristige Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten	Die Kanuma-Behandlung sollte von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselstörungen oder chronischen Lebererkrankungen überwacht werden.	Keine Vorschläge
<p>a: Um den Krankheitsverlauf und Behandlungsmöglichkeiten der LAL-Patienten und auch von Merkmalsträgern zu untersuchen, wurde ein globales Register (LAL-REG-12) initiiert, welches auch Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Patienten > 65 Jahren liefern soll.</p> <p>b: Die einarmige Phase II-Studie LAL-CL06 schließt alle Patienten ein, die für andere Studien nicht in Frage kamen (u.a. auch Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren).</p>		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in Modul Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels Sebelipase alfa sowie auf den im EPAR veröffentlichten Risk Management Plan (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency. Kanuma: EPAR - Produktinformation. Stand: 04.05.2020.
2. European Medicines Agency. Kanuma Product Information - Latest update 2020.
3. European Medicines Agency. Kanuma: European Public Assessment Report. 2015.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Infusion	Kanuma ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Das gesamte Infusionsvolumen sollte über etwa 2 Stunden verabreicht werden. Die Infusionszeit kann im Falle einer Dosissteigerung verlängert werden. (Patienteninformation, Abschnitt 4.2, Seite 3)	Ja
2	Überwachung der Vitalfunktionen	Nach der ersten Infusion von Sebelipase alfa, einschließlich der ersten Infusion nach einer Dosissteigerung, sollten die Patienten eine Stunde lang beobachtet werden, um sie auf Anzeichen oder Symptome von Anaphylaxie oder einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion zu überwachen. (Patienteninformation, Abschnitt 4.4, Seite 4)	Ja
3	Nachweis neutralisierender Antikörper	In Fällen von schweren Infusionsreaktionen sowie bei mangelnder Wirksamkeit oder Wirkungsverlust sollten die Patienten auf das Vorhandensein von	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Antikörpern getestet werden. (Patienteninformation, Abschnitt 4.4, Seite 4)	

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation entspricht dem 04.05.2020 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand 2020/Q4 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency. Kanuma: EPAR - Produktinformation. Stand: 04.05.2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Gesamt - Stand: 4. Quartal 2020.