

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

*Sebelipase alfa (Kanuma®)*

Alexion Pharma Germany GmbH

**Modul 4 A**

*Lysosomale Saure Lipase-Mangel*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>19</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>20</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>25</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	26
4.2 Methodik.....	148
4.2.1 Fragestellung.....	148
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	152
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	154
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	155
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	155
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	156
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	158
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	159
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	159
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	162
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	162
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	163
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	181
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	183
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	184
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	187
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	190
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	190
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	192
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	194
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	195
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	197
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	208
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	209
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT.....	210
4.3.1.3.1.1 Leberzirrhose – RCT und Extension.....	212
4.3.1.3.1.2 Hepatische Steatose – RCT und Extension.....	219

4.3.1.3.1.3	Hepatomegalie – RCT und Extension .....	224
4.3.1.3.1.4	Splenomegalie – RCT und Extension.....	230
4.3.1.3.1.5	Fatigue – RCT und Extension .....	235
4.3.1.3.1.6	ALT-Konzentration – RCT und Extension .....	241
4.3.1.3.1.7	Cholesterinspiegel – RCT und Extension.....	249
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT und Extension.....	256
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT und Extension.....	267
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	296
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	299
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	299
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	299
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	299
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	299
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	300
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	300
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	303
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	303
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	303
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	303
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	304
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	305
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	305
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	306
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	307
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	307
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	307
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	308
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	309
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	311
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite .....	312
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten .....	314
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	315
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	388
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .....	389
4.3.2.3.3.2	Leberzirrhose – weitere Untersuchungen.....	396
4.3.2.3.3.3	Hepatische Steatose – weitere Untersuchungen.....	409
4.3.2.3.3.4	Hepatomegalie – weitere Untersuchungen .....	416
4.3.2.3.3.5	Splenomegalie – weitere Untersuchungen .....	430
4.3.2.3.3.6	Altersabhängiges Gewicht (WFA) – weitere Untersuchungen .....	445
4.3.2.3.3.7	Allgemeine kindliche Entwicklung – weitere Untersuchungen ...	462
4.3.2.3.3.8	Fatigue – weitere Untersuchungen .....	468
4.3.2.3.3.9	ALT-Konzentration – weitere Untersuchungen .....	470

4.3.2.3.3.10 Cholesterinspiegel – weitere Untersuchungen .....	488
4.3.2.3.3.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.	507
4.3.2.3.3.12 Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen.....	523
4.3.2.3.3.13 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	592
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	592
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	593
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	593
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	597
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	714
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	715
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	715
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	715
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	716
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	716
4.6 Referenzliste.....	718
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>728</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/     Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>733</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente     mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>735</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in     Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>738</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>742</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>762</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	27
Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Sebelipase alfa.....	30
Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter .....	34
Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Leberzirrhose der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	37
Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt hepatische Steatose der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	39
Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Hepatomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	40
Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Splenomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	44
Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt altersabhängiges Gewicht (WFA) der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	47
Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung anhand des Denver II Entwicklungstest der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	51
Tabelle 4-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt ALT-Konzentration der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	55
Tabelle 4-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Cholesterinspiegel der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	60
Tabelle 4-12: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Sicherheit für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	63
Tabelle 4-13: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Leberzirrhose der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	68

Tabelle 4-14: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt hepatische Steatose der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.....	76
Tabelle 4-15: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Hepatomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	80
Tabelle 4-16: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Splenomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	85
Tabelle 4-17: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt altersabhängiges Gewicht (WFA) der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	90
Tabelle 4-18: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung anhand des Denver II Entwicklungstest der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	92
Tabelle 4-19: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	93
Tabelle 4-20: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt ALT-Konzentration der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.....	97
Tabelle 4-21: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Cholesterinspiegel der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.....	106
Tabelle 4-22: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kategorie Lebensqualität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.....	117
Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Sicherheit für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	142
Tabelle 4-24: Übersicht der Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	154
Tabelle 4-25: Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien.....	164
Tabelle 4-26: Patientencharakteristika der Studien mit Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter .....	165
Tabelle 4-27: Patientencharakteristika der Studien mit Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.....	166
Tabelle 4-28: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Sebelipase alfa.....	167
Tabelle 4-29: Ishak-Score zur Einteilung in Fibrose-Stadien anhand einer 7-Punkte-Skala (0-6), bei der die Faservermehrung, strukturelle Veränderungen sowie Zirrhose berücksichtigt werden. ....	172

Tabelle 4-30: Scoring einzelner Parameter zur Berechnung des Child-Pugh-Scores zur Ermittlung der Prognose bei Leberzirrhose. ....	173
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	191
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-35: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	198
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa.....	208
Tabelle 4-40: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa .....	209
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Leberzirrhose.....	212
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Leberzirrhose in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa .....	214
Tabelle 4-43: Anzahl und Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Ishak-Score in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa .....	215
Tabelle 4-44: Änderung des Ishak-Scores in Studienwoche 20 relativ zur Baseline in der Studie LAL-CL02 (ARISE, Doppelblindphase) .....	216
Tabelle 4-45: Anzahl und Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Ishak-Score in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) .....	217
Tabelle 4-46: Änderung des Ishak-Scores relativ zur Baseline in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) .....	218
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Hepatische Steatose.....	219
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die hepatische Steatose in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa.....	220
Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Verbesserung der hepatischen Steatose aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	221
Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Verbesserung der hepatischen Steatose in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) .....	223
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Hepatomegalie.....	224

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hepatomegalie in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa .....	225
Tabelle 4-53: Ergebnisse zur Verringerung des Lebervolumens aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	226
Tabelle 4-54: Ergebnisse zur Verringerung des Lebervolumens (in MN) in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) .....	228
Tabelle 4-55: Patienten mit abnormalem Lebervolumen zur Baseline und anschließender Normalisierung in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) .....	229
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Splenomegalie.....	230
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Splenomegalie in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa .....	231
Tabelle 4-58: Ergebnisse zur Veränderung der Splenomegalie aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	232
Tabelle 4-59: Ergebnisse zur Veränderung des Milzvolumens in der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) .....	234
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Fatigue.....	235
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa .....	236
Tabelle 4-62: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	237
Tabelle 4-63: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa: Responder-Analyse .....	238
Tabelle 4-64: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, offene Extensionsphase) mit Sebelipase alfa .....	239
Tabelle 4-65: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, offene Extensionsphase) mit Sebelipase alfa: Responder-Analyse.....	240
Tabelle 4-66: Operationalisierung von ALT-Konzentration.....	241
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ALT-Konzentration in Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa .....	242
Tabelle 4-68: Ergebnisse für ALT-Konzentration aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, 20 Wochen RCT) mit Sebelipase alfa .....	243
Tabelle 4-69: Responder-Analyse zur ALT-Normalisierung aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	245
Tabelle 4-70: Veränderung der ALT-Konzentration (U/L) sowie Anzahl und Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE).....	247
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Cholesterinspiegel.....	249
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Cholesterinspiegel in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa .....	250
Tabelle 4-73: Ergebnisse für LDL-C-Konzentration (Änderung relativ zur Baseline) aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa .....	251



Tabelle 4-74: Ergebnisse für die HDL-C-Konzentration (Änderung zur Baseline) über die Zeit in der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) .....	252
Tabelle 4-75: Ergebnisse über die Änderungen des Cholesterinspiegels (LDL-C und HDL-C) in der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) .....	254
Tabelle 4-76: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	256
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa.....	257
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CLDQ-Fragebogen) aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	258
Tabelle 4-79: Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL™) aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa .....	261
Tabelle 4-80: Ergebnisse für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CLDQ-Fragebogen) aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, offene Extensionsphase) mit Sebelipase alfa.....	263
Tabelle 4-81: Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL™) aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, offene Extensionsphase) mit Sebelipase alfa.....	265
Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	267
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa .....	270
Tabelle 4-84: Überblick des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	271
Tabelle 4-85: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	273
Tabelle 4-86: Überblick des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) .....	274
Tabelle 4-87: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) .....	276
Tabelle 4-88: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad (SOC) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	279
Tabelle 4-89: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad (SOC) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, Extensionsphase) mit Sebelipase alfa .....	282
Tabelle 4-90: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Kausalität (SOC) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	284
Tabelle 4-91: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Kausalität (SOC) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, Extensionsphase) mit Sebelipase alfa .....	286
Tabelle 4-92: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) nach SOC und PT (MedDRA) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	288

Tabelle 4-93: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) nach SOC und PT (MedDRA) in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) .....	290
Tabelle 4-94: Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (Infusions-assoziierte Reaktionen) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	292
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Immunogenität aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa.....	293
Tabelle 4-96: Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (Infusions-assoziierte Reaktionen) in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE).....	293
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Immunogenität aus der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE).....	295
Tabelle 4-98 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	297
Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	298
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	300
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	301
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	301
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	302
Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	302
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	304
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	305
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	305
Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	306
Tabelle 4-109: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	308
Tabelle 4-110: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	309
Tabelle 4-111: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	311
Tabelle 4-112: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	313
Tabelle 4-113: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314

Tabelle 4-114: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	316
Tabelle 4-115: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter...	320
Tabelle 4-116: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter...	321
Tabelle 4-117: Spezifische Krankheitsgeschichte (nach SOC) der Studienpopulation der Studie LAL-CL03 (VITAL) vor Studienbeginn .....	328
Tabelle 4-118: Spezifische Krankheitsgeschichte (nach SOC und PT) der Studienpopulation der Studie LAL-CL08 zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie.....	334
Tabelle 4-119: Übersicht über die definierten Populationen in LAL-1-NH01 .....	340
Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulation mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter der Studie LAL-CL06 .....	350
Tabelle 4-121: Spezifische Krankheitsgeschichte (nach SOC) der Studienpopulation der Studie LAL-CL06 zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie .....	352
Tabelle 4-122: Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Patienten der Studienpopulation – Patientenregister ALX-LALD-501 .....	358
Tabelle 4-123: Demografische und andere Baseline-Charakteristika der globalen und europäischen Patienten – Patientenregister ALX-LALD-501 (Studienpopulation).....	363
Tabelle 4-124: Spezifische Krankheitsgeschichte der globalen bzw. europäischen Patienten – Patientenregister ALX-LALD-501 (Studienpopulation).....	373
Tabelle 4-125: Dauer und Dosis der Behandlung mit Sebelipase alfa bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten, globalen und europäischen Patienten – Patientenregister ALX-LALD-501 (Studienpopulation) .....	381
Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen...	388
Tabelle 4-127: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	389
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	390
Tabelle 4-129: Durchschnittliches und medianes Todesalter (in Monaten) der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	391
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben der Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) im Vergleich zu den historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 .....	392
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben der Patienten der Studie LAL-CL08 im Vergleich zu den historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 .....	394
Tabelle 4-132: Operationalisierung von Leberzirrhose – weitere Untersuchungen.....	397
Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Leberzirrhose – weitere Untersuchungen.....	399

Tabelle 4-134: Leberfibrose (Ishak-Score) über die Zeit bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501 ....	399
Tabelle 4-135: Leberfibrose (Ishak-Score) über die Zeit in der Studie LAL-CL06 .....	401
Tabelle 4-136: Änderung der Leberfibrose (Ishak-Score) zur Baseline in der LAL-CL06-Studie.....	402
Tabelle 4-137: Beurteilung der Leberzirrhose anhand der Child-Pugh-Klassen über die Zeit bei Patienten der Studie LAL-CL06 .....	403
Tabelle 4-138: Änderungen der Child-Pugh-Score-Einteilung im Vergleich zur Baseline über die Zeit der Studie LAL-CL06 .....	404
Tabelle 4-139: Leberfibrose (Ishak-Score) über die Zeit bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	405
Tabelle 4-140: Änderung der Leberfibrose (Ishak-Score) relativ zur Baseline bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	407
Tabelle 4-141: Operationalisierung von Hepatische Steatose – weitere Untersuchungen.....	409
Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die hepatische Steatose – weitere Untersuchungen.....	410
Tabelle 4-143: Anzahl und Anteil der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter mit hepatischer Steatose im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	410
Tabelle 4-144: Leberfettanteile (%) in Studie LAL-CL06.....	411
Tabelle 4-145: Anzahl und Anteil der der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter mit hepatischer Steatose im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	414
Tabelle 4-146: Operationalisierung von Hepatomegalie – weitere Untersuchungen.....	416
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hepatomegalie – weitere Untersuchungen.....	418
Tabelle 4-148: Ergebnisse der Ultraschallmessungen zur Bestimmung des Lebervolumens (in MN) und Änderung relativ zur Baseline der Patienten der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 .....	419
Tabelle 4-149: Anzahl und Anteil der Patienten mit Hepatomegalie in der Studie LAL-1-NH01 .....	422
Tabelle 4-150: Anzahl und Anteil der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter mit Hepatomegalie im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	422
Tabelle 4-151: Lebervolumen (in MN) der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	423
Tabelle 4-152: Messungen zur Bestimmung des Lebervolumens (in MN) durch MRT und Änderung zur Baseline in der LAL-CL06-Studie (FAS, N = 31) .....	425
Tabelle 4-153: Anzahl und Anteil der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter mit Hepatomegalie im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	426

Tabelle 4-154: Lebervolumen (in MN) der niemals und der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	428
Tabelle 4-155: Operationalisierung von Splenomegalie – weitere Untersuchungen.....	430
Tabelle 4-156: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Splenomegalie – weitere Untersuchungen.....	432
Tabelle 4-157: Ergebnisse der Ultraschallmessungen zur Bestimmung des Milzvolumens (in MN) und Änderung relativ zur Baseline der Patienten der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 .....	432
Tabelle 4-158: Anzahl und Anteil der Patienten mit Splenomegalie in der Studie LAL-1-NH01 .....	435
Tabelle 4-159: Anzahl und Anteil der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter mit Splenomegalie im Patientenregisters ALX-LALD-501 .....	436
Tabelle 4-160: Angabe des Milzvolumens (MN) der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	437
Tabelle 4-161: Messungen zur Bestimmung des Milzvolumens (in MN) durch MRT und Änderung relativ zur Baseline in der Studie LAL-CL06-Studie (FAS, N = 31) .....	439
Tabelle 4-162: Anzahl und Anteil der der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter mit Splenomegalie im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	440
Tabelle 4-163: Angabe des Milzvolumens (MN) der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	442
Tabelle 4-164: Operationalisierung von Altersabhängiges Gewicht (WFA) – weitere Untersuchungen.....	445
Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für altersabhängiges Gewicht – weitere Untersuchungen.....	447
Tabelle 4-166: Altersabhängiges Gewicht (WFA, weight for age) und Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL03 (VITAL) (FAS: N = 9): Perzentile .....	448
Tabelle 4-167: Altersabhängiges Gewicht (WFA, weight for age) der Studie LAL-CL03 (VITAL) als Perzentile im Vergleich zu den historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 .....	449
Tabelle 4-168: Altersabhängiges Gewicht (WFA, weight for age) und Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL08 (FAS: N = 10): Perzentile .....	451
Tabelle 4-169: Altersabhängiges Gewicht (WFA, weight for age) in der Studie LAL-CL08 als Perzentile im Vergleich zu den historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 .....	452
Tabelle 4-170: Altersabhängiges Gewicht bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	453
Tabelle 4-171: Altersabhängiges Gewicht (WFA, weight for age) in der Studie LAL-CL06.....	456

Tabelle 4-172: Anzahl und Anteil der Patienten mit Untergewicht (z-Wert mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Medians gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts) in der LAL-CL06-Studie .....	457
Tabelle 4-173: Altersabhängiges Gewicht bei Patienten unter 18 Jahren mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	459
Tabelle 4-174: Operationalisierung von Allgemeiner kindlicher Entwicklung – weitere Untersuchungen.....	462
Tabelle 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeine kindliche Entwicklung – weitere Untersuchungen .....	463
Tabelle 4-176: Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests im Verlauf der Studie LAL-CL03 (VITAL) für alle vier Bereiche der allgemeinen kindlichen Entwicklung .....	464
Tabelle 4-177: Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests als Gesamtscore zusammengefasst aus den Bereichen „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „Sprachfähigkeit“ und „soziale Kontakte“ im Verlauf der Studie LAL-CL08.....	466
Tabelle 4-178: Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests (Gesamtscore) in Studie LAL-CL06.....	467
Tabelle 4-179: Operationalisierung von Fatigue – weitere Untersuchungen.....	468
Tabelle 4-180: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue – weitere Untersuchungen.....	468
Tabelle 4-181: Ergebnisse für FACIT-Fatigue (Gesamtscore) der Studie LAL-CL06 mit Sebelipase alfa.....	469
Tabelle 4-182: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus der LAL-CL06-Studie mit Sebelipase alfa: Responder-Analyse .....	470
Tabelle 4-183: Operationalisierung von ALT-Konzentration – weitere Untersuchungen.....	470
Tabelle 4-184: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ALT-Konzentration – weitere Untersuchungen.....	472
Tabelle 4-185: ALT-Konzentration (U/L) und Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL03 (VITAL) .....	473
Tabelle 4-186: ALT-Konzentration (U/L) und Änderung zur Baseline in der LAL-CL08-Studie.....	474
Tabelle 4-187: Vergleich der ALT-Konzentration der Patienten der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 mit der historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 ..	475
Tabelle 4-188: ALT-Konzentration der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	477
Tabelle 4-189: ALT-Konzentration und Änderung zur Baseline in der LAL-CL06-Studie (FAS, N = 31).....	479
Tabelle 4-190: Anzahl und Anteil an Patienten mit erniedrigter, normaler oder erhöhter ALT-Konzentration in der Studie LAL-CL06 .....	480

Tabelle 4-191: Anzahl und Anteil an Patienten mit einer Normalisierung der ALT-Konzentration im Vergleich zur Baseline bei Patienten mit einem auffälligen Lebert Volumen zur Baseline in der Studie LAL-CL06 (FAS, N = 31).....	481
Tabelle 4-192: ALT-Konzentration der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	482
Tabelle 4-193: Änderung des Anteils an Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration von der Baseline zur letzten Nachuntersuchung der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	486
Tabelle 4-194: Operationalisierung des Cholesterinspiegels – weitere Untersuchungen.....	488
Tabelle 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Cholesterinspiegel – weitere Untersuchungen.....	489
Tabelle 4-196: LDL-C und HDL-C (in mg/dL) über die Zeit bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	490
Tabelle 4-197: LDL-C und HDL-C (in mg/dL) bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach Einnahme von lipidverändernden Medikamenten im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	492
Tabelle 4-198: LDL-C-Konzentration und Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL06.....	495
Tabelle 4-199: Anzahl und Anteil an Patienten mit erniedrigter, normaler oder erhöhter LDL-C-Konzentration in der Studie LAL-CL06 .....	496
Tabelle 4-200: HDL-C-Konzentration und Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL06.....	497
Tabelle 4-201: Anzahl und Anteil an Patienten mit erniedrigter, normaler oder erhöhter HDL-C-Konzentration in der Studie LAL-CL06.....	498
Tabelle 4-202: LDL-C und HDL-C (in mg/dL) bei niemals und jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	498
Tabelle 4-203: LDL-C und HDL-C (in mg/dL) bei niemals und jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach Einnahme von lipidverändernden Medikamenten im Patientenregister ALX-LALD-501 ....	503
Tabelle 4-204: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	507
Tabelle 4-205: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen .....	509
Tabelle 4-206: Ergebnisse des CLDQ-Fragebogens aus der Studie LAL-CL06 mit Sebelipase alfa (FAS, N = 10).....	510
Tabelle 4-207: Ergebnisse des PedsQL™-Fragebogens aus der Studie LAL-CL06 mit Sebelipase alfa.....	514
Tabelle 4-208: Anzahl der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, von denen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen – Patientenregister ALX-LALD-501 .....	517

Tabelle 4-209: Deskriptive Darstellung der Funktionsfähigkeitsdomänen des PedsQL™-Fragebogens aus dem Patientenregister ALX-LALD-501 von jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung .....	519
Tabelle 4-210: Deskriptive Darstellung der Summenscores des PedsQL™-Fragebogens aus dem Patientenregister ALX-LALD-501 von jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung.....	520
Tabelle 4-211: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	523
Tabelle 4-212: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	531
Tabelle 4-213: Auftreten von unerwünschten Ereignissen in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 .....	532
Tabelle 4-214: Auflistung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zwei Patienten in mindestens einer der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 auftraten .....	534
Tabelle 4-215: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad (SOC) in der Studie LAL-CL03 (VITAL).....	541
Tabelle 4-216: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad (SOC) in der Studie LAL-CL08 .....	543
Tabelle 4-217: Auftreten Therapie-assoziiertes unerwünschter Ereignisse (SOC) in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08.....	546
Tabelle 4-218: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SOC) in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08.....	549
Tabelle 4-219: Übersicht aller aufgetretenen IAR in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08.....	551
Tabelle 4-220: Bildung von ADA zu irgendeinem Zeitpunkt in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 .....	555
Tabelle 4-221: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	557
Tabelle 4-222: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach SOC im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	559
Tabelle 4-223: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach Schweregrad im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	561
Tabelle 4-224: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach Kausalität im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	564
Tabelle 4-225: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach SOC im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	566



Tabelle 4-226: Auftreten von unerwünschten Ereignissen in der LAL-CL06-Studie (FAS, N = 31) .....	569
Tabelle 4-227: Auflistung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in der Studie LAL-CL06 auftraten.....	570
Tabelle 4-228: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad in der Studie LAL-CL06.....	574
Tabelle 4-229: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Kausalität (nach SOC) in der Studie LAL-CL06 .....	575
Tabelle 4-230: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Studie LAL-CL06.....	577
Tabelle 4-231: Übersicht aller aufgetretenen IAR in der Studie LAL-CL06.....	578
Tabelle 4-232: Bildung von ADA zu irgendeinem Zeitpunkt in der LAL-CL06-Studie.....	580
Tabelle 4-233: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	581
Tabelle 4-234: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach SOC im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	583
Tabelle 4-235: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach Schweregrad im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	585
Tabelle 4-236: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach Kausalität im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	588
Tabelle 4-237: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach SOC im Patientenregister ALX-LALD-501 .....	590
Tabelle 4-238: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Sebelipase alfa.....	598
Tabelle 4-239: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter .....	601
Tabelle 4-240: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Leberzirrhose der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	604
Tabelle 4-241: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt hepatische Steatose der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	606
Tabelle 4-242: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Hepatomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	607

Tabelle 4-243: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Splenomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	611
Tabelle 4-244: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt altersabhängiges Gewicht (WFA) der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	614
Tabelle 4-245: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung anhand des Denver II Entwicklungstest der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	618
Tabelle 4-246: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt ALT-Konzentration der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	622
Tabelle 4-247: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Cholesterinspiegel der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	627
Tabelle 4-248: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Sicherheit für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.....	630
Tabelle 4-249: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Leberzirrhose der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	635
Tabelle 4-250: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt hepatische Steatose der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.....	643
Tabelle 4-251: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Hepatomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	647
Tabelle 4-252: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Splenomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	652
Tabelle 4-253: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt altersabhängiges Gewicht (WFA) der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	657
Tabelle 4-254: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung anhand des Denver II Entwicklungstest der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	659
Tabelle 4-255: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	660

Tabelle 4-256: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt ALT-Konzentration der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.....	664
Tabelle 4-257: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Cholesterinspiegel der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.....	673
Tabelle 4-258: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kategorie Lebensqualität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.....	684
Tabelle 4-259: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Sicherheit für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter .....	709
Tabelle 4-260: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	715
Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAL-CL02 (ARISE).....	743
Tabelle 4-262 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAL-CL02 (ARISE).....	763

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Sebelipase alfa.....	193
Abbildung 4-2: ALT-Konzentration im Zeitverlauf der Doppelblindphase aus LAL-CL02 (ARISE, 20 Wochen RCT) mit Sebelipase alfa (Mittelwerte $\pm$ Standardfehler) .....	244
Abbildung 4-3: ALT-Konzentration sortiert nach Ausmaß der Änderung von Baseline bis Woche 20 (FAS; ALT in U/L). .....	245
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Sebelipase alfa .....	310
Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie LAL-CL03 (VITAL).....	327
Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie LAL-CL08 .....	333
Abbildung 4-7: Patientenfluss der LAL-1-NH01-Studie .....	341
Abbildung 4-8: Studienablauf der LAL-CL06-Studie. ....	343
Abbildung 4-9: Dosierungsschema für die LAL-CL06-Studie.....	348
Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie LAL-CL06. ....	349
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (Zeit von der Geburt bis zum Tod in Monaten) der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) (blaue durchgezogene Linie) im Vergleich zu Patienten der historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 (rote gestrichelte Linie: Patienten mit früher Gedeihstörung, grüne unterbrochene Linie: Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung). Zensierte Patienten sind mit einem Punkt dargestellt. ....	394
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (Zeit von der Geburt bis zum Tod in Monaten) der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Studie LAL-CL08 (blaue durchgezogene Linie) im Vergleich zu Patienten der historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 (rote gestrichelte Linie: Patienten mit früher Gedeihstörung, grüne unterbrochene Linie: Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung). Zensierte Patienten sind mit einem Punkt dargestellt. ....	396
Abbildung 4-13: Individuelle prozentuale Veränderung des Leberfettanteils der Studie LAL-CL06 zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline.....	413
Abbildung 4-14: Prozentuale Veränderung der LDL-C-Werte zur Baseline in der Studie LAL-CL06.....	496
Abbildung 4-15: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie LAL-CL02 (ARISE).....	761

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ACFA	Arm Circumference for Age
ADA	Antikörper gegen Medikamente (Anti-Drug Antibody)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATU	Temporary Authorization for Use
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
BMIFA	Body Mass Index For Age
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDIC	Clinical Data Interchange Standards Interconsortium
CFR	Code for Federal Regulations
CFSAN	Center for Food Safety and Applied Nutrition
CL	Clearance
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
Cmax	Konzentrationsmaximum
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRO	Clinical Research Organisation
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBS	Trockenbluttest (Dried Blood Spot Test)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular (Electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGD	Ösophagogastroduodenoskopie
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ERT	Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy)
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FAS	Full Analysis Set
g	Gramm
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
H <sup>‘</sup> g	Hedges‘ g
HCFA	Altersabhängiger Kopfumfang (Head Circumference for Age)
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HFA	Altersabhängige Körpergröße (Height For Age)
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bzw. Statine)
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Qualität of Life)
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HVPG	Hepatisch-venöser Druckgradient
IAR	Infusions-assoziierte Reaktion
IMP	Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product)
IR	Inzidenzrate
ITT	Intention to treat
IV	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
L	Liter
LAL	Lysosomale Saure Lipase (Lysosomal Acid Lipase)
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LFA	Altersabhängige Körperlänge (Length For Age)
LLM	Lipidsenkende Medikation (Lipid lowering medication)
LLN	Unterer Normalwert (Lower Limit of Normal)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MAA	Zulassungsantrag (Market Authorization Application)
Max	Maximum
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MD	Mittelwertsdifferenz (bzw. Behandlungsdifferenz)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEGE	Multiecho Gradientecho
MeSH	Medical Subject Headings (Schlagwörter)
mg	Milligramm
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MN	Vielfaches des Normalwerts (Multiples of normal)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUACFA	Altersabhängiger Armumfang (Mid-Upper Arm Circumference for Age)
MW	Mittelwert
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (Non-alcoholic fatty liver disease)
NCI	National Cancer Institute
OR	Odds Ratio
PBO/SA	Placebo / Sebelipase alfa
P-C	Portozentral
PD	Pharmakodynamik
PDFF	Protonendichte-Fettfraktion
PedQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™
PES	Primary Efficacy Set
PK	Pharmakokinetik
PPS	Per Protocol Set
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term) nach MedDRA
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
qow	Jede zweite Woche
qw	Jede Woche
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
rhLAL	Humane saure lysosomale Lipase
RR	Relatives Risiko
SA/SA	Sebelipase alfa / Sebelipase alfa
SAP	Statistical Analysis Plan
SC	Safety Committee
SD	Standardabweichung (Standard Derivation)
SDS	Standard Deviation Score (Z-Score)
SFA	Altersabhängige Statur (Stature for age)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Produktinformation)
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SRC	Safety Review Committee
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
t1/2	Terminale Halbwertszeit
TC	Gesamtcholesterin (Total Cholesterol)
TFHN	Transfusion-Free Haemoglobin Normalization
TG	Triglyzeride
Tmax	Zeit bis zur maximalen Konzentration
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Units
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK-MELD	United Kindgom Model of Endstage Liver Disease
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
WFA	Altersnormiertes Gewicht (Weight for age)
WFH	Körperhöhen-abhängiges Gewicht (Weight-For-Height)
WFL	Körperlängen-abhängiges Gewicht (Weight-For-Length)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WNL	Innerhalb der Norm (Within the Normal Limits)

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Die zur Bewertung stehende Intervention ist die medikamentöse Therapie mit Sebelipase alfa (Kanuma®) als langfristige Enzymersatztherapie für Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel). Sebelipase alfa ist eine rekombinant hergestellte humane saure lysosomale Lipase (rhLAL), die dem Patienten intravenös appliziert wird und das fehlende Enzym ersetzt. Sebelipase alfa wird durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt und aus dem Eiweiß eines gentechnisch veränderten Huhns (transgenes *Gallus*) aufgereinigt. Sebelipase alfa wirkt der Akkumulation von Cholesterinestern und Triglyzeriden in den Lysosomen entgegen. 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. 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.

LAL-Mangel ist eine sehr seltene erbliche Stoffwechselerkrankung, die mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität einhergeht und Menschen vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter betrifft. Der LAL-Mangel führt zur lysosomalen Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden insbesondere in Leber, Milz, Darm sowie den Zellen der Blutgefäßwand und des Retikuloendothelialen Systems. Die daraus resultierenden systemischen progredienten Komplikationen umfassen Gedeihstörungen und systemische Entzündungen, Wachstumsbeeinträchtigungen, Hepato- und/oder Splenomegalie, Leberfibrose und/oder Leberzirrhose und Leberversagen, Dyslipidämie (erhöhtes LDL-Cholesterin, niedriges HDL-Cholesterin) sowie vorzeitige Atherosklerose und schwere unerwünschte kardiale Ereignisse. Insbesondere der rasch fortschreitende LAL-Mangel im Säuglingsalter führt durch die schwere Gedeihstörung, gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Diarrhoe mit Steatorrhoe und abdominelle Distension) und eine generalisierte Entzündungsreaktion unbehandelt in der Regel innerhalb der ersten 6 - 7 Lebensmonate zum Tod. Patienten mit im Kindes- und Erwachsenenalter auftretenden symptomatischem LAL-Mangel zeigen meist einen weniger schnell progredienten Krankheitsverlauf. Falls keine Behandlung erfolgt, führt der LAL-Mangel auch bei dieser Patientengruppe letztlich durch die oben beschriebenen Organschäden zum Tod.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurden die Ergebnisse der offenen, einarmigen Interventionsstudien der Phase 2 LAL-CL03 (VITAL) und Phase 2/3 LAL-CL08 herangezogen und bei Verfügbarkeit entsprechender Daten mit der historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01 verglichen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter basierte auf den Studienunterlagen der randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten klinischen

Zulassungsstudie der Phase 3 LAL-CL02 (ARISE). Zur weiteren Beurteilung des Ausmaßes wurden außerdem die Ergebnisse der offenen, einarmigen Interventionsstudie der Phase 2 LAL-CL06 betrachtet. Entsprechend des G-BA Beschlusses vom 17. März 2016 wurden zur weiteren Bewertung des Zusatznutzens beider Patientengruppen die Analysen der Daten der im Patientenregister ALX-LALD-501 beobachteten Patienten berücksichtigt.

### Datenquellen

Um das Ausmaß des Zusatznutzens der Therapie mit Sebelipase alfa darzulegen, werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudien des pharmazeutischen Unternehmers dargestellt. Um für die seltene Erkrankung des LAL-Mangels und die Bewertung des Zusatznutzens der Therapie mit Sebelipase alfa jegliche verfügbare Evidenz heranzuziehen, erfolgte in Ergänzung zur Übersicht der Studien des pharmazeutischen Unternehmers jeweils eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Sebelipase alfa in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Zudem wurde jeweils eine umfassende Recherche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) sowie im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Es erfolgte eine detaillierte Prüfung aller als relevant für eine Nutzenbewertung identifizierten Studien.

Als Datenquellen für das Nutzendossier wurden die Studienprotokolle und vollständigen Studienberichte der Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06, LAL-CL08 und LAL-1-NH01 sowie Analysen basierend auf dem letzten Datenschnitt des Patientenregisters ALX-LALD-501 vom 1. Juni 2020 herangezogen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1: Studienpopulation	Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel)	Andere Patientenpopulation
A2: Prüfintervention	Intravenöse Gabe von Sebelipase alfa (mindestens ein Patient erhielt im Verlauf der Studiendauer eine Behandlung mit Sebelipase alfa nach der aktuell gültigen Fachinformation)	Andere Prüfintervention, kein Patient erhielt im Verlauf der Studiendauer eine Behandlung mit Sebelipase alfa nach der aktuell gültigen Fachinformation
A3: Vergleichstherapie	Keine Einschränkung <sup>a</sup>	
A4: Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> </ul>	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul>	
A5: Studientyp	Klinische Studien oder nicht-interventionelle Untersuchungen mit Sebelipase alfa	Tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Expanded Access Studies (Compassionate Use-Programme), nicht systematische Reviews
A6: Studiendauer	Keine Einschränkung	
A7: Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8: Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial)
<p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens 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.</p>		

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

### *Bewertung der Aussagekraft der Nachweise*

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten. Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurden die vom G-BA in der Verfahrensordnung genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt. Dabei wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wenn das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig und das Verzerrungspotenzial des jeweiligen Endpunktes ebenfalls als „niedrig“ eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial des jeweiligen Endpunktes insgesamt als „niedrig“ eingestuft. Falls die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

Bei den Studien LAL-CL06, LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 handelt es sich um offene, einarmige Interventionsstudien, während die Studie LAL-1-NH01 eine retrospektive Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf darstellt. Daher muss bei den Ergebnissen dieser Studien generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Auch bei dem Patientenregister ALX-LALD-501 ist das Verzerrungspotenzial aufgrund des beobachtenden, nicht-interventionellen Designs generell als hoch zu bewerten. Dennoch wurden auch bei allen

im vorliegenden Nutzendossier dargestellten weiteren Untersuchungen auf Endpunktebene einzelne Verzerrungsaspekte bewertet.

***Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien***

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte für die RCT LAL-CL02 (ARISE) anhand des CONSORT-Statements (siehe auch Anhang 4-E) und für die weiteren Untersuchungen LAL-CL06, LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 und LAL-1-NH01 sowie für das Patientenregister ALX-LALD-501 nach dem TREND-Statement.

**Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Sebelipase alfa

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter				Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		
			LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01	ALX-LALD-501	LAL-CL02 (ARISE)	LAL-CL06	ALX-LALD-501
<b>Mortalität</b>	Gesamtüberleben	Todesalter	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 12 Monaten	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 24 Monaten	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 36 Monaten	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 48 Monaten	X	-	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 60 Monaten	X	-	X	-	-	-	-
<b>Morbidität</b>	Leberzirrhose	Ishak-Score	-	-	-	X	X	X	X
		Child-Pugh-Klasse	-	-	-	-	-	X	-
	Hepatische Steatose	Leberfettanteil	-	-	-	-	X	X	-
		Anteil Patienten mit einer Fettleber	-	-	-	X	-	-	X
	Hepatomegalie	Lebervolumen	X	X	-	X	X	X	X
		Anteil Patienten mit Hepatomegalie	-	-	X	X	-	-	X
	Splénomegalie	Milzvolumen	X	X	-	X	X	X	X
		Anteil Patienten mit Splénomegalie	-	-	X	X	-	-	X

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter				Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		
			LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01	ALX-LALD-501	LAL-CL02 (ARISE)	LAL-CL06	ALX-LALD-501
	Altersabhängiges Gewicht	Perzentile	X	X	X	X	-	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>
	Allgemeine kindliche Entwicklung	Denver II-Entwicklungstest	X	X	-	-	-	X <sup>b</sup>	-
	Fatigue	FACIT-Fatigue	-	-	-	-	X	X	-
	ALT-Konzentration	ALT-Konzentration	X	X	X	X	X	X	X
		ALT-Normalisierung	-	-	-	X	X	X	X
	Cholesterinspiegel	LDL-C-Konzentration	-	-	-	X	X	X	X
		HDL-C-Konzentration	-	-	-	X	X	X	X
<b>Lebensqualität</b>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	CLDQ	-	-	-	-	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>
		PedsQL™	-	-	-	-	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>
		SF-36	-	-	-	-	-	-	X <sup>e</sup>
<b>Sicherheit</b>	Unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad	X	X	-	X	X	X	X
		Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität	X	X	-	X	X	X	X
		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	X	X	-	X	X	X	X
		Unerwünschte Ereignisse von besonderem	X	X	-	X	X	X	X



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter				Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		
			LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01	ALX-LALD-501	LAL-CL02 (ARISE)	LAL-CL06	ALX-LALD-501
		Interesse: Infusionsassoziierte Reaktionen  Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Immunogenität	X	X	-	X	X	X	X

FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ALT: Alanin-Aminotransferase; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol; CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory; SF-36: Short Form Health 36

a: Das altersabhängige Gewicht (WFA) wurde in der Studie LAL-CL06 bei Patienten < 18 Jahre erhoben.

b: Die allgemeine kindliche Entwicklung wurde in der Studie LAL-CL06 bei Patienten beurteilt, die nicht älter als 6 Jahre waren.

c: Der CLDQ-Fragebogen wurde von Patienten ≥ 17 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor.

d: Der PedsQL™-Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von zwei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der globalen Patientenkohorte sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor. In der europäischen Kohorte konnten bei keinem Patienten Daten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung erhoben werden.

e: Der SF-36-Fragebogen wurde bei Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor.

***Sensitivitätsanalysen***

Die Daten der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden mit den Daten zwei verschiedener Kohorten der Studie LAL-1-NH01 verglichen. Dabei wurden Patienten, die keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür erhalten hatten und eine frühe Gedeihstörung im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten aufwiesen (N = 21), zum historischen Vergleich herangezogen. Dieselben Analysen wurden anschließend mit den Daten von Patienten wiederholt, die keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür erhalten hatten und das Kriterium einer frühen Gedeihstörung nicht erfüllen mussten (N = 25).

***Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren***

Im vorliegenden Dossier werden keine Subgruppenanalysen berichtet, da aufgrund der geringen Patientenzahlen eine sehr geringe Aussagekraft der Subgruppenanalysen zu erwarten ist und das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in der Regel nicht erfüllt wurde.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen*****Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter******Mortalität***

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

Studie	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b><i>Todesalter</i></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	4/9 (44)	25/25 (100)	-	-
	MW (SD)	6,27 (5,848)	4,249 (3,4348)	-	
	Median (Min; Max)	3,63 (2,8; 15,0)	3,020 (1,44; 19,34)	-	
LAL-CL08	n/N (%)	2/10 (20)	25/25 (100)	-	
	MW (SD)	9,33 (6,319)	4,249 (3,4348)	-	
	Median (Min; Max)	9,33 (4,9; 13,8)	3,020 (1,44; 19,34)	-	
<b><i>Anzahl der Todesfälle nach 12 Monaten</i></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	3/9 (33)	24/25 (96)	-	Erheblich
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,67 (0,28; 0,88)	0,04 (0,00; 0,18)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,17 (0,05; 0,59) p-Wert <sup>c</sup> 0,0017	
LAL-CL08	n/N (%)	1/9 (10)	24/25 (96)	-	
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,90 (0,47; 0,99)	0,04 (0,00; 0,18)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,04 (0,01; 0,29) p-Wert <sup>c</sup> <0,0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anzahl der Todesfälle nach 24 Monaten</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	4/9 (44)	25/25 (100)	-	Erheblich
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,17 (0,06; 0,53) p-Wert <sup>c</sup> 0,0008	
LAL-CL08	n/N (%)	2/10 (20)	25/25 (100)	-	
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,80 (0,41; 0,95)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,05 (0,01; 0,24) p-Wert <sup>c</sup> <0,0001	
<b>Anzahl der Todesfälle nach 36 Monaten</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	4/9 (44)	25/25 (100)	-	Erheblich
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,17 (0,06; 0,53) p-Wert <sup>c</sup> 0,0008	
LAL-CL08	n/N (%)	2/10 (20)	25/25 (100)	-	
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,80 (0,41; 0,95)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,05 (0,01; 0,24) p-Wert <sup>c</sup> <0,0001	
<b>Anzahl der Todesfälle nach 48 Monaten</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	4/9 (44)	25/25 (100)	-	Erheblich
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,17 (0,06; 0,53)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
				p-Wert <sup>c</sup> 0,0008	
<b>Anzahl der Todesfälle nach 60 Monaten</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	4/10 (44)	25/25 (100)	-	Erheblich
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>c</sup> 0,17 (0,06; 0,53) p-Wert <sup>d</sup> 0,0008	
<p>MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen</p> <p>a: Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>b: Das Hazard Ratio wurde anhand der Cox-Methode bestimmt. Dabei zeigt ein Hazard-Ratio &lt; 1 einen Überlebensvorteil für die in den Studien LAL-CL03 bzw. LAL-CL08 mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe an.</p> <p>c: Der p-Wert wurde durch einen Log-Rank Test bestimmt.</p> <p>d: Bei der Kontrollgruppe zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 handelt es sich um die historische Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01. Es handelte sich um unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.</p>					

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter untersucht. Für diese Studien wird jeweils ein historischer Vergleich mit der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie LAL-1-NH01 zum natürlichen Krankheitsverlauf herangezogen (Tabelle 4-3).

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

Da sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf in den beiden Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter zeigte, lässt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten.

### Morbidität

#### Leberzirrhose

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Leberzirrhose der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>f</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b><i>Ishak-Score<sup>a</sup></i></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>e</sup> /N	0/13	-	-	-
	Ishak-Score 0 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	0 (0)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>f</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Ishak-Score 3 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>e</sup> /N	3/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	Ishak-Score 0 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	1 (33,3)	-	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	2 (66,7)	-	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	0 (0)	-	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten</p> <p>a: Die Einordnung der Fibrose-Stadien erfolgte anhand des Ishak-Scores – einer 7-Punkte-Skala – bei der die Expansion der Fibrose, strukturelle Veränderungen sowie Zirrhose berücksichtigt werden: Ishak-Score 0 = Keine Fibrose; Ishak-Score 1 = Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten; Ishak-Score 2 = Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten; Ishak-Score 3 = Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelter portoportalen (P-P) Septen; Ishak-Score 4 = Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen; Ishak-Score 5 = Ausgeprägte Septenbildung (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten (inkomplette Zirrhose); Ishak-Score 6 = Zirrhose, wahrscheinlich oder definitiv</p>					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>f</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
b: Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.					
c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.					
d: Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.					
e: Anzahl der untersuchten Patienten					
f: Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.					

Der Endpunkt Leberzirrhose wurde im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter anhand von Leberbiopsien erhoben (Tabelle 4-4). In dieser Patientengruppe wurden alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt, sodass keine Daten aus der Gruppe der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten vorliegen. Zur letzten verfügbaren Messung lagen von 3 europäischen Patienten Leberbiopsiedaten vor. Dabei wurde bei einem Patienten (33,3 %) ein Ishak-Score von 2 und bei den verbleibenden 2 Patienten ein Ishak-Score von 3 ermittelt. Eine Leberzirrhose (Ishak-Score 6) lag bei keinem der untersuchten Patienten vor.

Aufgrund der fehlenden Daten zur Baseline ist die Veränderung des Ishak-Scores und damit die Veränderung des Ausmaßes der Leberfibrose relativ zur Baseline für die europäischen Patienten nicht darstellbar. Daher ist für den Endpunkt Leberzirrhose ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa für diese Patientengruppe nicht belegt.

### Hepatische Steatose

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt hepatische Steatose der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von CT</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	0/13	-	-	-
	n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	2/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	n (%)	1 (50)	-	-	
<b>Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von Ultraschallmessungen</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-	N <sup>d</sup> /N	4/13	-	-	-



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LALD-501 <sup>b</sup>	n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	11/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	n (%)	0 (0)	-	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; CT: Computertomographie  a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.  b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501  c: Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.  d: Anzahl der untersuchten Patienten  e: Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.</p>					

Der Endpunkt hepatische Steatose wurde bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel ebenfalls im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 erhoben (Tabelle 4-5). Zur letzten Nachuntersuchung wurde bei 1/2 europäischen mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (50 %) eine Fettleber mittels CT nachgewiesen. Da jedoch keine CT-Daten zur Baseline vorlagen, ist eine Veränderung der hepatischen Steatose relativ zur Baseline nicht darstellbar.

Ultraschalluntersuchungen konnten sowohl zur Baseline (bei 4/13 europäischen Patienten) als auch zur letzten Nachuntersuchung (bei 11/13 europäischen Patienten) keine hepatische Steatose bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten nachweisen, sodass insgesamt für den Endpunkt hepatische Steatose ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

### Hepatomegalie

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Hepatomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Lebervolumen<sup>a</sup> (in MN) mittels Ultraschall</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	3/9	-	-	-
	MW (SD)	3,355 (0,8642)	-	-	
	Median	3,434	-	-	
	Min; Max	2,45; 4,18	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	6/10	-	-	Nicht quantifizierbar	
	MW (SD)	3,24 (0,924)	-	-		
	Median	3,25	-	-		
	Min; Max	2,0; 4,4	-	-		
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	5/13	-	-		
	MW (SD)	2,227 (1,2875)	-	-		
	Median	2,447	-	-		
	Min; Max	0,12; 3,34	-	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>						
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	5/9	-	-		
	MW (SD)	2,009 (1,1412)	-	-		
	Median	2,190	-	-		
	Min; Max	0,34; 3,43	-	-		
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	7/10	-	-		
	MW (SD)	1,92 (0,431)	-	-		
	Median	1,93	-	-		
	Min; Max	1,3; 2,5	-	-		
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	5/13	-	-		
	MW (SD)	1,615 (0,9550)	-	-		
	Median	1,926	-	-		
	Min; Max	0,04; 2,40	-	-		
<b>Absolute Veränderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	3/9	-	-		
	MW (SD)	-1,975 (0,1452)	-	-		
	Median	-1,986	-	-		
	Min; Max	-2,11; -1,82	-	-		
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	5/10	-	-		
	MW (SD)	-1,02 (0,874)	-	-		
	Median	-1,07	-	-		
	Min; Max	-2,0; 0,2	-	-		
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	5/13	-	-		
	MW (SD)	-0,612 (0,8119)	-	-		
	Median	-0,520	-	-		
	Min; Max	-1,73; 0,33	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Prozentuale Veränderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	3/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-62,29 (20,873)	-	-	
	Median	-53,14	-	-	
	Min; Max	-86,2; -47,6	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	5/10	-	-	
	MW (SD)	-28,82 (24,194)	-	-	
	Median	-31,99	-	-	
	Min; Max	-54,7; 8,1	-	-	
<b>Lebervolumen<sup>a</sup> (in MN) mittels MRT</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	1/13	-	-	-
	MW (SD)	5,044 (-)	-	-	
	Median	5,044	-	-	
	Min; Max	5,04; 5,04	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	1/13	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	1,781 (-)	-	-	
	Median	1,781	-	-	
	Min; Max	1,78; 1,78	-	-	
<b>Änderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	1/13	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-3,263 (-)	-	-	
	Median	-3,263	-	-	
	Min; Max	-3,26; -3,26	-	-	
<b>Anteil an Patienten mittels Ultraschall nachgewiesener Hepatomegalie<sup>e</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	4/13	-	-	-
	n (%)	2 (50,0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>e</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	11/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	n (%)	6 (54,5)	-	-	
<b>Anteil an Patienten mit mittels CT nachgewiesener Hepatomegalie<sup>e</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-	N <sup>f</sup> /N	0	-	-	-

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LALD-501 <sup>c</sup>	n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>e</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	2	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	n (%)	1 (50,0)	-	-	
<b>Anteil an Patienten mit mittels MRT nachgewiesener Hepatomegalie<sup>e</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	0	-	-	-
	n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>e</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	6	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	n (%)	6 (100,0)	-	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of Normal); CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomografie.</p> <p>a: Für das Lebertumoren wird 2,5 % des Körpergewichts als normal definiert. Es wird als Vielfaches des Normalwertes (MN) angegeben.</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Bei der letzten verfügbaren Messung der Studien und des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>e: Hepatomegalie liegt vor, wenn das Lebertumoren mehr als das 1,25-fache der normalen Lebertumoren (MN) übersteigt.</p> <p>f: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>g: In der historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01, die zum Vergleich zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 herangezogen wird, wurde der patientenrelevante Endpunkt Hepatomegalie nicht erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.</p>					

Die Vergrößerung der Leber ist ein wesentliches Merkmal des LAL-Mangels insbesondere bei Patienten im Säuglingsalter, das auf ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung hindeutet. Der Endpunkt Hepatomegalie wurde sowohl in den klinischen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 als auch im nicht-interventionellen Patientenregister ALX-LALD-501 anhand von bildgebenden Verfahren erhoben (Tabelle 4-6).

Im Verlauf der beiden klinischen Studien konnte jeweils unter Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Verringerung des Lebertumoren verzeichnet werden. In der LAL-CL03 (VITAL)-Studie lag das Lebertumoren zur Baseline bei durchschnittlich 3,3 MN (SD = 0,9; Median = 3,4), während bei der letzten Erhebung ein durchschnittliches Lebertumoren von 2,0 MN (SD = 1,1; Median = 2,2) ermittelt wurde. Die Reduktion des Lebertumoren betrug im Mittel -2,0 MN (SD = 0,2; Median = -2,0) bzw. -62,3 % (SD = 20,9; Median = -53,1), was

eine deutliche Reduktion des Lebertumors unter Behandlung mit Sebelipase alfa darstellt. In der Studie LAL-CL08 hatte sich das Lebertumor von durchschnittlich 3,3 MN (SD = 0,9; Median = 3,3) zur Baseline auf 1,9 MN (SD = 0,4; Median = 1,9) zur letzten Messung und damit im Durchschnitt um -1,0 MN (SD = 0,9; Median = -1,1) bzw. -28,8 % (SD = 24,3; Median = -32,0) reduziert.

Auch bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 beobachtet wurden, zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion des Lebertumors von durchschnittlich 2,2 MN (SD = 1,3; Median = 2,4) zur Baseline auf 1,6 MN (SD = 1,0; Median = 1,9) zur letzten Nachuntersuchung und somit um durchschnittlich -0,6 MN (SD = 0,8; Median = -0,5). Diese Reduktion wurde bei einem Patienten auch anhand von MRT-Messungen bestätigt. Hier reduzierte sich das Lebertumor des Patienten von 5 MN zur Baseline auf 1,8 MN und damit um -3,3 MN. Darüber hinaus wurden im Rahmen des Patientenregisters die Anzahl und der Anteil von Patienten mit Hepatomegalie ermittelt. Dabei wiesen 2/4 europäische jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (50,0 %) bei der Ultraschalluntersuchung zur Baseline eine Hepatomegalie auf. Zur letzten Nachuntersuchung lag bei 6/11 (54,4 %) europäischen Patienten eine Hepatomegalie vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse konnte somit insgesamt anhand von bildgebenden Verfahren unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter eine deutliche Reduktion des Lebertumors beobachtet werden. Da für diesen Endpunkt keine Kontrollgruppe untersucht werden konnte, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich, sodass für den Endpunkt Hepatomegalie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sebelipase alfa abgeleitet wird.

### Splenomegalie

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Splenomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Milztumor<sup>a</sup> (in MN) mittels Ultraschall</i>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	2/9	-	-	-
	MW (SD)	7,004 (5,0689)	-	-	
	Median	7,004	-	-	
	Min; Max	3,42; 10,59	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	6/10	-	-	
	MW (SD)	8,32 (5,136)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	7,83	-	-	
	Min; Max	1,1; 15,1	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	6/13	-	-	
	MW (SD)	4,594 (4,6271)	-	-	
	Median	3,458	-	-	
	Min; Max	0,71; 12,67	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	4/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	3,555 (2,0899)	-	-	
	Median	2,619	-	-	
	Min; Max	2,32; 6,67	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	7/10	-	-	
	MW (SD)	3,96 (2,200)	-	-	
	Median	4,20	-	-	
	Min; Max	1,4; 7,3	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	6/13	-	-	
	MW (SD)	2,402 (2,3250)	-	-	
	Median	1,680	-	-	
	Min; Max	0,21; 6,17	-	-	
<b>Absolute Veränderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	2/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-4,407 (4,6717)	-	-	
	Median	-4,407	-	-	
	Min; Max	-7,71; -1,10	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	5/10	-	-	
	MW (SD)	-3,92 (4,260)	-	-	
	Median	-3,99	-	-	
	Min; Max	-8,5; 0,7	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	6/13	-	-	
	MW (SD)	-2,192 (3,4783)	-	-	
	Median	-0,680	-	-	
	Min; Max	-8,47; 0,71	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	2/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-52,54 (28,676)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	-52,54	-	-	
	Min; Max	-72,8; -32,3	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	5/10	-	-	
	MW (SD)	-25,12 (58,923)	-	-	
	Median	-51,77	-	-	
	Min; Max	-73,5; 67,0	-	-	
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Splenomegalie</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	4/13	-	-	-
	n (%)	2 (50,0)	-	-	-
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	11/13	-	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	3 (27,3)	-	-	Nicht quantifizierbar
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of normal)</p> <p>a: Für das Milzvolumen wird 0,2 % des Körpergewichts als normal definiert. Es wird als Vielfaches des Normalwertes (MN) angegeben.</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Bei der letzten verfügbaren Messung der Studien und des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>e: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>g: In der historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01, die zum Vergleich zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 herangezogen wird, wurde der patientenrelevante Endpunkt Splenomegalie nicht erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.</p>					

Zum Endpunkt Splenomegalie liegen von den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sowie vom nicht-interventionellen Patientenregister ALX-LALD-501 Ergebnisse für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter vor (Tabelle 4-7).

Während das Milzvolumen mit durchschnittlich 7,0 MN (SD = 5,1; Median = 7,0) mit einer Spannweite von 3,4 bis 10,6 MN zur Baseline der LAL-CL03 (VITAL)-Studie deutlich vergrößert war, lag es bei der letzten Messung im Mittel bei 3,6 MN (SD = 2,1; Median = 2,6) mit einer Spannweite von 2,3 bis 6,7 MN. Es konnte somit eine deutliche Reduktion des Milzvolumens von durchschnittlich -4,4 MN (SD = 4,7; Median = -4,4) bzw. -52,5 % (SD = 28,68; Median = -52,5) verzeichnet werden. In der LAL-CL08-Studie war das durchschnittliche Milzvolumen mit 8,3 MN (SD = 5,1; Median = 7,8) mit einer Spannweite

von 1,1 bis 15,1 MN zur Baseline ebenfalls stark vergrößert. In dieser Studie hatte sich das Milzvolumen bis zur letzten Messung im Durchschnitt auf 4,0 MN (SD = 2,2; Median = 4,2) und damit im Mittel um -3,9 MN (SD = 4,3; Median = -4,0) reduziert.

Bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa ein Rückgang des Anteils der Patienten mit Splenomegalie beobachtet. Während zur Baseline bei 2/4 europäischen Patienten (50 %) anhand von Ultraschallmessungen Splenomegalie nachgewiesen werden konnte, waren es zur letzten Nachuntersuchung nur noch 3/11 Patienten (27,3 %). Auch das absolute Milzvolumen hatte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa positiv verändert. Das mittlere Milzvolumen der europäischen Patienten von 4,6 MN (SD = 4,6, Median = 3,5) zur Baseline reduzierte sich um durchschnittlich -2,2 MN (SD = 3,5, Median = -0,7) auf durchschnittlich 2,4 MN (SD = 2,3, Median = 1,7) zur letzten Nachuntersuchung.

Somit war insgesamt unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter auch eine deutliche Reduktion des Milzvolumens und damit eine Verbesserung der Splenomegalie zu beobachten. Da für diesen Endpunkt keine Kontrollgruppe untersucht werden konnte, wird für den Endpunkt Splenomegalie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter abgeleitet.

#### Altersabhängiges Gewicht (WFA)

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt altersabhängiges Gewicht (WFA) der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Perzentile</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N°/N	8/9	25/25	-	-
	MW (SD)	12,74 (26,227)	41,46 (27,862)	-	
	Median	3,08	43,25	-	
	Min; Max	0,0; 77,0	0,0; 90,8	-	
LAL-CL08	N°/N	10/10	25/25	-	
	MW (SD)	12,51 (25,269)	41,46 (27,862)	-	
	Median	1,06	43,25	-	
	Min; Max	0,00; 80,0	0,0; 90,8	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N°/N	12/13	-	-	
	MW (SD)	34,7 (32,21)	-	-	
	Median	29,2	-	-	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min; Max	0,0; 85,8	-	-	
	Unterhalb des 3. Perzentils n (%)	3 (25,0)	-	-	
<b>Woche 52 bzw. vor dem Tod<sup>c</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N°/N	4/9	24/25	-	Beträchtlich
	MW (SD)	31,70 (36,103)	5,11 (16,321)	-	
	Median	16,92	0,16	-	
	Min; Max	7,6; 85,3	0,0; 79,4	-	
LAL-CL08	N°/N	8/10	24/25	-	
	MW (SD)	49,17 (25,049)	5,11 (16,321)	-	
	Median	40,58	0,16	-	
	Min; Max	22,1; 92,9	0,0; 79,4	-	
<b>Änderung der Woche 52 bzw. vor dem Tod<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N°/N	4/9	24/25	-	Beträchtlich
	MW (SD)	10,38 (4,097)	-35,41 (30,869)	-	
	Median	8,71	-33,28	-	
	Min; Max	7,6; 16,5	-89,9; 32,2	-	
	Hedges' g (SE) <sup>f</sup>	-	-	-1,47 (0,575)	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0043	
LAL-CL08	N°/N	8/10	24/25	-	
	MW (SD)	33,55 (14,707)	-35,41 (30,869)	-	
	Median	32,92	-33,28	-	
	Min; Max	13,0; 55,1	-89,9; 32,2	-	
	Hedges' g (SE) <sup>f</sup>	-	-	-2,33 (0,501)	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	<0,0001	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N°/N	2/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	43,71 (47,482)	-	-	
	Median	43,71	-	-	
	Min; Max	(10,71; 77,29)	-	-	
LAL-CL08	N°/N	10/10	-	-	
	MW (SD)	56,49 (33,333)	-	-	
	Median	67,71	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min; Max	(0,34; 95,15)	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>e</sup> /N	12/13	-	-	
	MW (SD)	50,0 (30,19)	-	-	
	Median	51,9	-	-	
	Min; Max	2,7; 92,0	-	-	
	Unterhalb des 3. Perzentils n (%)	1 (8,3)	-	-	
<b>Änderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>e</sup> /N	2/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	42,52 (45,796)	-	-	
	Median	42,52	-	-	
	Min; Max	(10,14; 74,90)	-	-	
LAL-CL08	N <sup>e</sup> /N	10/10	-	-	
	MW (SD)	43,98 (32,765)	-	-	
	Median	46,35	-	-	
	Min; Max	(0,31; 95,01)	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	12/13	-	-	
	MW (SD)	15,3 (32,73)	-	-	
	Median	16,1	-	-	
	Min; Max	-25,8; 71,4	-	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; Min: Minimum; Max: Maximum; SD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>c: In der Studie LAL-1-NH01 entspricht die letzte verfügbare Messung dem letzten gemessenen altersabhängigen Gewicht der Patienten vor ihrem Tod. Zum Vergleich wurden die Ergebnisse der Studienwoche 52 für die Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL03 herangezogen.</p> <p>d: Die letzte verfügbare Messung wurde in der Studie LAL-CL03 (VITAL) in Studienwoche 260 durchgeführt. Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>e: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>f: Die Effektgröße wird mit Hilfe von Hedges' g, korrigierter Stichprobengröße, geschätzt, wobei die Studie LAL-CL03 (VITAL) bzw. LAL-CL08 mit der historischen Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 verglichen wird.</p> <p>g: Der p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.</p> <p>h: Bei der Kontrollgruppe zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 handelt es sich um die historische Kohorte der Studie LAL-1-NH01, die unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische</p>					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür) beinhaltete, die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.					

Das altersabhängige Gewicht (WFA) der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sowie in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 anhand der Perzentile dargestellt. Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde dieser Endpunkt erhoben, wobei alle im Rahmen des Registers beobachteten Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden (Tabelle 4-8).

Die Ergebnisse der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 zeigen, dass unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Verbesserung des altersabhängigen Gewichts von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter erfolgte. Im Gegensatz zur historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01 nahmen die Patienten, die zur Baseline im Mittel Untergewicht aufwiesen, unter der Behandlung mit Sebelipase alfa an Gewicht zu und erreichten während des Studienverlaufs ein normales altersabhängiges Gewicht. So wurde ausgehend von einem mittleren Perzentil zur Baseline von 12,7 (SD = 26,2; Median = 3,1) in der Studie LAL-CL03 (VITAL) eine durchschnittliche Erhöhung des altersabhängigen Gewichts um 42,5 Perzentile (SD = 55,8; Median = 42,5) auf im Mittel 43,7 Perzentile (SD = 47,5; Median = 43,7) zu Studienwoche 260 beobachtet. In der Studie LAL-CL08 betrug der Anstieg des altersabhängigen Gewichts ausgehend von durchschnittlich 12,5 Perzentilen (SD = 25,3; Median = 1,1) zur Baseline im Mittel 44,0 Perzentile (SD = 32,8; Median = 46,4), sodass zur letzten Messung ein mittleres Perzentil von 56,5 (SD = 33,3; Median = 67,7) vorlag.

Im Gegensatz dazu wiesen die unbehandelten Patienten der Studie LAL-1-NH01 zur Baseline zwar im Durchschnitt ein normales altersabhängiges Gewicht auf, nahmen im weiteren Beobachtungszeitraum bis zur letzten Messung vor ihrem Tod jedoch deutlich an Gewicht ab. Bei den Kontrollpatienten mit oder ohne Gedeihstörung wurde zur letzten Messung ein mittleres altersabhängiges Gewicht von 5,1 Perzentilen (SD = 16,3; Median = 0,2) ermittelt, sodass im Schnitt eine Reduktion von -35,4 Perzentilen (SD = 30,9; Median = -33,3) im Vergleich zur Baseline vorlag. Die Unterschiede in der Veränderung des altersabhängigen Gewichts relativ zur Baseline zwischen den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der beiden Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 und den historischen Kontrollpatienten waren statistisch signifikant ( $p \leq 0,0043$ ). Zudem waren die beobachteten therapeutischen Effekte von Sebelipase alfa von großem Ausmaß (Hedges'  $g$  von -1,47 bzw. -2,33) und sind somit als relevant zu bewerten.

Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde in der europäischen Patientenkohorte bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter ein Anstieg des altersabhängigen Gewichts um durchschnittlich 15,3 Perzentile (SD = 32,7; Median = 16,1) beobachtet. Zudem reduzierte sich der Anteil der Patienten mit

einem altersabhängigen Gewicht unterhalb des 3. Perzentils von 25,0 % zur Baseline auf 8,3 % zur letzten Nachuntersuchung. Somit trat auch bei den im Patientenregister ALX-LALD-501 beobachteten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine Verbesserung des altersabhängigen Gewichts ein.

Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa konnte bei dem Endpunkt altersabhängiges Gewicht bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter somit insgesamt studienübergreifend und im Patientenregister eine bedeutsame Verbesserung des altersabhängigen Gewichts und damit eine bedeutsame Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels beobachtet werden. Die Unterschiede im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe waren statistisch signifikant und klinisch relevant, was eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bedeutet. Hieraus lässt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten.

### Allgemeine kindliche Entwicklung

Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung anhand des Denver II Entwicklungstest der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anzahl und Anteil der Patienten im Testbereich Feinmotorik und Adaption des Denver II-Entwicklungstest<sup>a</sup></b>					
<b>Screening</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	3/9	-	-	-
	Normal n (%)	2 (67)	-	-	
	Auffällig n (%)	1 (33)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	4/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normal n (%)	4 (100)	-	-	
	Auffällig n (%)	0 (0)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anzahl und Anteil der Patienten im Testbereich Grobmotorik des Denver II Entwicklungstest<sup>a</sup></b>					
<b>Screening</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	3/9	-	-	-
	Normal n (%)	1 (33)	-	-	
	Auffällig n (%)	1 (33)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	1 (33)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	4/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normal n (%)	4 (100)	-	-	
	Auffällig n (%)	0 (0)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Anzahl und Anteil der Patienten im Testbereich Sprachfähigkeit des Denver II Entwicklungstest<sup>a</sup></b>					
<b>Screening</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	3/9	-	-	-
	Normal n (%)	2 (67)	-	-	
	Auffällig n (%)	1 (33)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	4/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normal n (%)	4 (100)	-	-	
	Auffällig n (%)	0 (0)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anzahl und Anteil der Patienten im Testbereich soziale Kontakte des Denver II Entwicklungstest<sup>a</sup></b>					
<b>Screening</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	3/9	-	-	-
	Normal n (%)	1 (33)	-	-	
	Auffällig n (%)	1 (33)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	1 (33)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	4/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normal n (%)	4 (100)	-	-	
	Auffällig n (%)	0 (0)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Anzahl und Anteil der Patienten des Gesamtscores des Denver II Entwicklungstests<sup>a</sup></b>					
<b>Screening</b>					
LAL-CL08	N <sup>c</sup> /N	7/10	-	-	-
	Normal n (%)	2 (29)	-	-	
	Auffällig n (%)	4 (57)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	1 (14)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>					
LAL-CL08	N <sup>c</sup> /N	7/10	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normal n (%)	3 (43)	-	-	
	Auffällig n (%)	4 (57)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Die allgemeine kindliche Entwicklung wurde anhand des Denver II Entwicklungstest bei Patienten im Alter von 1 Monaten bis 6 Jahre erhoben. Der Test umfasst 105 Items, die sich in die vier Bereiche „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „Sprachfähigkeit“ und „soziale Kontakte“ sowie dem Gesamtscore unterteilen. Die Testbereiche wurden hierbei als „normal“, „auffällig“ oder „nicht prüfbar“ eingestuft.</p> <p>b: In den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL03 handelt sich bei der letzten verfügbaren Messung um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>c: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>d: In der historischen Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.</p>					

Bei dem Denver II-Entwicklungstest handelt es sich um einen standardisierten, altersentsprechenden Test, um die Entwicklung von Kindern im Alter von 1 Monat bis zum 6. Lebensjahr in den Bereichen Feinmotorik und Adaption, Grobmotorik, Sprachfähigkeit und soziale Kontakte zu erfassen und zu bewerten. Der Test wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 an Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter erhoben (siehe Tabelle 4-9).

Während zum Screening der LAL-CL03 (VITAL)-Studie ein Patient (33 %) einen auffälligen Entwicklungsstand in allen Bereichen aufwies, wiesen am Ende der Studie alle vier getesteten Patienten (100 %) eine altersentsprechende normale Entwicklung auf. In der LAL-CL08-Studie war mit 4/7 Patienten (57 %) der Anteil an Patienten mit auffälligem Entwicklungsstand beim Screening deutlich größer als in der LAL-CL03 (VITAL)-Studie. Dabei zeigten zur letzten verfügbaren Messung 3/7 Patienten (43 %) eine normale kindliche Entwicklung. Verschlechterungen der Entwicklung der Patienten wurden nicht beobachtet, was vor dem Hintergrund der progressiven Natur des LAL-Mangels als eine positive Entwicklung der Symptomatik zu werten ist. Aufgrund der limitierten Datenlage sowie der fehlenden Möglichkeit zum Vergleich mit einer Kontrollgruppe ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa im Hinblick auf den Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung jedoch nicht möglich, sodass ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet wird.

ALT-Konzentration

Tabelle 4-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt ALT-Konzentration der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>ALT-Konzentration (U/L)</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>d</sup> /N	9/9	18/25	-	-
	MW (SD)	130,1 (95,51)	161,6 (240,79)	-	
	Median	145,0	56,0	-	
	Min; Max	16; 297	23; 851	-	
LAL-CL08	N <sup>d</sup> /N	9/10	18/25	-	
	MW (SD)	76,7 (74,66)	161,6 (240,79)	-	
	Median	37,0	56,0	-	
	Min; Max	28; 248	23; 851	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	9/13	-	-	
	MW (SD)	90,33 (85,969)	-	-	
	Median	50,0	-	-	
	Min; Max	32,0; 248,0	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>d</sup> /N	5/9	19/25	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	27,2 (7,56)	203,7 (248,60)	-	
	Median	28,0	77,0	-	
	Min; Max	16; 34	23; 851	-	
LAL-CL08	N <sup>d</sup> /N	7/10	19/25	-	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	MW (SD)	36,3 (11,67)	203,7 (248,60)	-	Nicht quantifizierbar	
	Median	38,0	77,0	-		
	Min; Max	21; 55	23; 851	-		
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	9/13	-	-		
	MW (SD)	50,44 (48,073)	-	-		
	Median	33,0	-	-		
	Min; Max	15,0; 175,0	-	-		
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>						
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>d</sup> /N	5/9	4/25	-		
	MW (SD)	-36,4 (46,31)	128,5 (206,64)	-		
	Median	-16,0	33,0	-		
	Min; Max	-115; 0	11; 437	-		
LAL-CL08	N <sup>d</sup> /N	6/10	4/25	-		
	MW (SD)	-8,8 (26,12)	128,5 (206,64)	-		
	Median	1,5	33,0	-		
	Min; Max	-46; 23	11; 437	-		
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	9/13	-	-		
	MW (SD)	-39,89 (103,779)	-	-		
	Median	-17,0	-	-		
	Min; Max	-202,0; 128,0	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>d</sup> /N	5/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-39,9 (29,47)	-	-	
	Median	-32,0	-	-	
	Min; Max	-77,2; 0,0	-	-	
LAL-CL08	N <sup>d</sup> /N	6/10	-	-	
	MW (SD)	-7,2 (51,55)	-	-	
	Median	4,1	-	-	
	Min; Max	-68,7; 71,9	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	9/13	-	-	
	MW (SD)	-0,42 (112,911)	-	-	
	Median	-34,0	-	-	
	Min; Max	-87,1; 272,3	-	-	
<b>ALT-Normalisierung: Anzahl und Anteil der Patienten</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	Patienten mit Angabe des Referenzbereichs, n	8	-	-	-
	≥ ULN, n (%)	5 (62,5)	-	-	
	≥ 1,5*ULN, n (%)	2 (25,0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	Patienten mit Angabe des	9	-	-	Nicht quantifizierbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Referenzbereichs, n				
	≥ ULN, n (%)	3 (33,3)	-	-	
	≥ 1,5*ULN, n (%)	1 (11,1)	-	-	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; U/L: Units per Liter; Min: Minimum; Max: Maximum; ALT: Alanin-Aminotransferase; ULN: obere Normwertgrenze

a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.

b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.

c: In den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL03 und im Patientenregister ALX-LALD-501 handelt sich bei der letzten verfügbaren Messung um die letzte Nachuntersuchung. Bei der historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01 handelt es sich um die letzte Messung vor dem Tod.

d: Anzahl der untersuchten Patienten

e: Bei der Kontrollgruppe zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 handelt es sich um die historische Kohorte der Studie LAL-1-NH01, die unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür) beinhaltete, die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.

Der Endpunkt ALT-Konzentration wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter erhoben (Tabelle 4-10). Da die ALT-Konzentration als Maß für die Schädigung der Leber auf zellulärer Ebene im natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels permanent erhöht ist, ist es notwendig, diesen Parameter kontinuierlich zu überwachen. Bei der Behandlung des LAL-Mangels wird daher eine Reduktion, im besten Fall eine Normalisierung der ALT-Konzentration angestrebt.

Bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa sowohl in der Studie LAL-CL03 (VITAL) als auch in der Studie LAL-CL08 eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentration über den Studienverlauf beobachtet. In der Studie LAL-CL03 reduzierte sich die mittlere ALT-Konzentration von 130,1 U/L (SD = 95,51; Median = 145,0) zur Baseline auf 27,2 U/L (SD = 7,56; Median = 28,0) zur letzten Messung. Die durchschnittliche Reduktion der ALT-Konzentration betrug damit -36,4 U/L (SD = 46,31; Median = -16,0) bzw. -39,9 % (SD = 29,5; Median = -32,0). In der Studie LAL-CL08 reduzierte sich die mittlere ALT-Konzentration von 76,7 U/L (SD = 74,66; Median = 37,0) zur Baseline auf 44,0 U/L (SD = 22,42; Median = 38,5) zur letzten Messung. Hier lag die durchschnittliche Reduktion der ALT-Konzentration bei -8,8 U/L (SD = 26,12; Median = 1,5) bzw. -7,2 % (SD = 51,6; Median = 4,1). In der historischen Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 hingegen wurde ein Anstieg der durchschnittlichen ALT-Konzentration von 161,6 U/L (SD = 240,79; Median = 56,0) zur Baseline auf 203,7 U/L (SD = 248,6; Median = 77,0) zur letzten Messung beobachtet.

Auch bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 beobachtet wurden, wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentration beobachtet. Auch hier lag die mittlere ALT-Konzentration der Patienten zur Baseline deutlich oberhalb des Normbereichs. Die durchschnittliche ALT-Konzentration der europäischen Patienten von 90,3 U/L (SD = 85,97, Median = 50,0) zur Baseline hatte sich zur letzten Nachuntersuchung im Mittel auf 50,44 U/L (SD = 48,073, Median = 33,0) reduziert. Im Vergleich zur Baseline hatte sich die ALT-Konzentration der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten bei der letzten Nachuntersuchung deutlich verbessert. Nur noch bei 3/9 der europäischen Patienten (33,3 %) lag die ALT-Konzentration am oberen Ende des Normbereichs oder darüber und nur noch bei 1/9 europäischen Patienten (11,1 %) war sie um mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze erhöht.

Bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde somit sowohl in der Reduktion als auch in der Normalisierung der ALT-Konzentration studienübergreifend und im Patientenregister unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Verbesserung beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigte sich im natürlichen Krankheitsverlauf eine anhaltende Erhöhung der ALT-Konzentration. Insgesamt lässt sich für den Endpunkt ALT-Konzentration daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Cholesterinspiegel

Tabelle 4-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Cholesterinspiegel der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>LDL-C-Konzentration [mg/dL]</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	4/13	-	-	-
	MW (SD)	106,7 (42,09)	-	-	
	Median	118,7	-	-	
	Min; Max	46; 143	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	1/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	59,2 (-)	-	-	
	Median	59,2	-	-	
	Min; Max	59, 59	-	-	
<b>HDL-C-Konzentration [mg/dL]</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	3/13	-	-	-
	MW (SD)	13,9 (5,41)	-	-	
	Median	11,6	-	-	
	Min; Max	10; 20	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	1/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	22,4 (-)	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	22,4	-	-	
	Min; Max	22, 22	-	-	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin

a: das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.

b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.

c: Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um Woche 108.

d: Anzahl der untersuchten Patienten

e: Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.

Aufgrund der teilweise stark limitierten Blutmenge, die den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter pro Untersuchung entnommen werden kann, lagen Verlaufswerte von LDL-C und HDL-C nur von vereinzelt europäischen Patienten im Patientenregister ALX-LALD-501 vor (Tabelle 4-11).

Bei den 4/13 europäischen Patienten mit verfügbaren Daten lag die mittlere LDL-C-Konzentration zur Baseline bei 106,7 mg/dL (SD = 42,1, Median = 118,7). Zur letzten verfügbaren Messung lagen von 1/13 Patienten Werte vor. Dieser Patient wies einen deutlich reduzierten LDL-C-Wert von 59,2 mg/dL auf. Die durchschnittliche HDL-C-Konzentration zur Baseline betrug bei den 4/13 europäischen Patienten 13,9 mg/dL (SD = 5,41; Median = 11,6), die sich bei der letzten verfügbaren Messung bei dem 1/13 Patienten mit verfügbaren Werten auf 22,4 mg/dL erhöhte.

Insgesamt wurde somit unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine Verbesserung im Endpunkt Cholesterinspiegel und der für die Erkrankung LAL-Mangel charakteristischen Dyslipidämie beobachtet: Die durch den LAL-Mangel bedingte erhöhte LDL-C-Konzentration reduzierte sich, während sich die durch den LAL-Mangel bedingte erniedrigte HDL-C-Konzentration erhöhte. Aufgrund der sehr limitierten Datenlage bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter sind valide Aussagen zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa im Hinblick auf den Cholesterinspiegel jedoch nicht möglich und ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa ist nicht belegt.

*Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-12: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Sicherheit für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08		ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	
	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>
	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)
N	9	15	10	25	15	-
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>						
<b>Gesamtrate UE<sup>a</sup></b>	<b>621 9 (100)</b>	-	<b>- 10 (100)</b>	-	<b>46 6 (40)</b>	-
Mild	497 0 (0)	-	- 0 (0)	-	-	-
Moderat	95 0 (0)	-	- 3 (30)	-	-	-
Schwer	20 4 (44)	-	- 7 (70)	-	1 1 (6,7)	-
Nicht schwer	-	-	-	-	42 6 (40)	-
Lebensbedrohliche UE	5 1 (11)	-	-	-	-	-
Tod	4 4 (44)	25 25 (100)	- 2 (20)	25 25 (100)	1 1 (6,7)	-
Therapie-assoziierte UE	54 6 (67)	-	- 8 (80)	-	-	-



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08		ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	
	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>
	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)
Zusammenhängend	-	-	-	-	15 3 (20)	-
Nicht zusammenhängend	-	-	-	-	31 6 (40)	-
Anpassung der Dosierung aufgrund von UE <sup>b</sup>	29 7 (78)	-	7 (70)	-	-	-
UE, die zum Therapieabbruch führten	0 0 (0)	-	6 (60)	-	1 1 (6,7)	-
<b>Gesamtrate SUE<sup>a</sup></b>	<b>43 9 (100)</b>	-	<b>10 (100)</b>	-	<b>22 4 (26,7)</b>	-
Schwer	-	-	-	-	4 1 (6,7)	-
Nicht schwer	-	-	-	-	18 3 (20)	-
Zusammenhängend	-	-	-	-	4 1 (6,7)	-
Nicht zusammenhängend	-	-	-	-	18 4 (26,7)	-
<b><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: IAR</i></b>						
IAR <sup>c</sup>	54 5 (56)	-	8 (80)	-	16 4 (26,7)	-
Mangelnde/r	-	-	-	-	3	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08		ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	
	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>
	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)
Wirksamkeit/ therapeutischer Effekt oder Verlust des klinischen Ansprechens					2 (13,3)	
Fehler bei der Medikation und anderer nicht vorgesehener Gebrauch einschließlich Fehlanwendung, Missbrauch oder Überdosis	-	-	-	-	0 0 (0)	-
Krankheitspro- gression	1 1 (11)	-	- 0 (0)	-	7 2 (13,3)	-
<b><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Immunogenität</i></b>						
N getestet	7	-	10	-	21 4 (28,6)	-
ADA positiv	- 4 (57)	-	- 6 (60)	-	17 3 (75)	-
davon neutralisierend	- 2 (29)	-	- 6 (100)	-	8 3 (75)	-
ADA negativ	- 3 (43)	-	- 4 (40)	-	0 0 (0)	-
Unbekannt bzw. fehlendes Ergebnis	- 2 (29)	-	- 0 (0)	-	4 2 (50)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08		ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	
	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>
	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)
Aufnahme in die Zelle negativ	-	-	-	-	1 1 (25)	-
Aufnahme in die Zelle positiv	-	-	-	-	7 3 (75)	-

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; IAR: Infusions-assoziierte Reaktion(en); ADA: anti-drug antibody

a: Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, n (%), werden dem schwersten erlebten Ereignis zugeordnet; während die Anzahl der Ereignisse je Schweregrad insgesamt angegeben werden.

b: Anpassungen in der Dosierung umfassen eine Verminderung der Dosis, eine Unterbrechung der Dosierung sowie ein dauerhaftes Einstellen der Infusionen.

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

d: Bei der Kontrollgruppe zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 handelt es sich um die historische Kohorte der Studie LAL-1-NH01, die unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür) beinhaltet, die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.

e: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.

In der Kategorie Sicherheit wurden die unerwünschten Ereignisse (UE) und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter dargestellt. Es liegen die Ergebnisse der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sowie des Patientenregisters ALX-LALD-501 vor (Tabelle 4-12). In der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie LAL-1-NH01 war eine systematische Erfassung unerwünschter Ereignisse nicht möglich. Aus diesem Grund wurde hier nur das UE Tod dokumentiert.

Bei den Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) wurden bei allen 9 Patienten (100 %) UE und SUE gemeldet, wobei bei 6/9 Patienten (67 %) mit der Therapie assoziierte UE auftraten. Die Mehrzahl der UE war mild (Grad 1, 497/621 Ereignisse, 80 %) bzw. moderat (Grad 2, 95/621 Ereignisse, 15,3 %). Bei insgesamt 4/9 Patienten (44 %) traten insgesamt 20 schwere UE (20/621 Ereignisse, 3,2 %) auf. 5 Ereignisse, die bei 1/9 Patienten (11 %) gemeldet wurden, waren lebensbedrohlich. Bei keinem Patienten führten UE zu einem Therapieabbruch. 4/9 Patienten (44 %) verstarben aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit oder einem nicht studienbezogenen Verfahren. Bei 5/9 Patienten der Studie (56 %; 54/621 Ereignisse, 8,7 %) wurden IAR festgestellt. Zudem traten bei allen 9 Patienten (100 %) insgesamt 43 SUE auf (43/621 Ereignisse, 6,9 %) auf. Dabei erlitt jedoch nur ein Patient SUE in Form von IAR, die mit der Therapie mit Sebelipase alfa assoziiert wurden. Alle IAR konnten erfolgreich durch eine Unterbrechung der Infusion gestoppt werden und klangen in wenigen Tagen ab. 4/7 Patienten (57 %) wurden im Laufe der Studie positiv auf Sebelipase alfa-spezifische Antikörper getestet, wovon 2/9 Patienten (29 %) neutralisierende ADA gebildet hatten.

In der Studie LAL-CL08 lagen ebenfalls bei allen 10 Patienten (100 %) UE und SUE vor. 8/10 Patienten (80 %) erlebten dabei ein UE, welches mit der Therapie in Verbindung gebracht wurde. Bei 7/10 Patienten (70 %) wurden schwere UE dokumentiert. 2/10 Patienten (20 %) waren während der Studie aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit verstorben. Bei der überwiegenden Mehrheit der SUE handelte es sich um Komorbiditäten und Komplikationen des LAL-Mangels. Insgesamt wurden 32/213 SUE, die bei insgesamt 5/10 Patienten (50 %) auftraten, als mit der Therapie in Zusammenhang stehend bewertet. Die Mehrzahl dieser Ereignisse (28 Ereignisse) wurden weiter als IAR charakterisiert. Von den 98 IAR, die in der Studie gemeldet wurden, waren die meisten Ereignisse nicht schwerwiegend (70/98 Ereignisse, 71 %). Die Mehrheit der IAR klang am selben Tag ab. 6/10 Patienten (60 %) bildeten im Laufe der Studie Antikörper gegen Sebelipase alfa, bei 3/10 Patienten (30 %) wurde deren neutralisierende Wirkung nachgewiesen.

Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde bei 6/15 europäischen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter von UE berichtet. Die Mehrzahl der UE war nicht schwer (42/46 Ereignissen) und stand in keinem Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa (31/46 Ereignissen). SUE traten bei 4/15 europäischen Patienten (26,7 %) auf und wurden bei 18/22 Ereignissen nicht in Verbindung mit der Therapie gebracht. Bei einem Patienten wurde die Behandlung mit Sebelipase alfa aufgrund eines Leberversagens abgebrochen. Dieser Patient verstarb in Folge des Leberversagens. Lediglich 4/15 europäischen

Patienten (26,7 %) erlebten eine IAR. 3/4 europäische Patienten (75,0 %) wurden positiv auf ADA sowie deren neutralisierende Wirkung getestet.

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

### ***Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter***

#### ***Morbidität***

#### **Leberzirrhose**

Tabelle 4-13: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Leberzirrhose der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b><i>Ishak-Score<sup>a</sup></i></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	19/36	13/30	-	-
	Ishak-Score 0 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	1 (5)	1 (8)	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	3 (16)	2 (15)	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	9 (47)	4 (31)	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	1 (5)	1 (8)	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	1 (5)	1 (8)	-	
	Ishak-Score 6	4 (21)	4 (31)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)				
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	30/31	-	-	-
	Ishak-Score 0 n (%)	2 (7)	-	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	4 (13)	-	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	3 (10)	-	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	12 (40)	-	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	1 (3)	-	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	8 (27)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	32/85	4/34	-	-
	Ishak-Score 0 n (%)	1 (3,1)	1 (25)	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	6 (18,8)	3 (75)	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	7 (21,9)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	11 (34,4)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	3 (9,4)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	4 (12,5)	0 (0)	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	16/36	10/30	-	Nicht quantifizierbar
	Ishak-Score 0 n (%)	0 (0)	1 (10)	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	0 (0)	2 (20)	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	4 (25)	0 (0)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Ishak-Score 3 n (%)	5 (31)	3 (30)	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	1 (6)	1 (10)	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	1 (6)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	5 (31)	3 (30)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	12/36	8/30	-	Nicht quantifizierbar
	Ishak-Score 0 n (%)	4 (33)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	3 (25)	1 (13)	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	2 (17)	3 (38)	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	0 (0)	1 (13)	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	1 (8)	2 (25)	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	2 (17)	1 (13)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	17/31	-	-	Nicht quantifizierbar
	Ishak-Score 0 n (%)	1 (6)	-	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	4 (24)	-	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	3 (18)	-	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	2 (12)	-	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	3 (18)	-	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	2 (12)	-	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	2 (12)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	7/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	Ishak-Score 0 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	3 (42,9)	1 (100)	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	3 (42,9)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	1 (14,3)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
<b>Änderung des Ishak-Scores von der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	16/36	10/30	-	Nicht quantifizierbar
	Reduktion um ≥ 2 Punkte n (%)	0 (0)	1 (10)	-	
	Reduktion um 1 Punkt n (%)	3 (19)	1 (10)	-	
	Keine Veränderung n (%)	10 (63)	7 (70)	-	
	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	1 (6)	1 (10)	-	
	Erhöhung um ≥ 2 Punkte n (%)	2 (13)	0 (0)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	12/36	8/30	-	Nicht quantifizierbar
	Reduktion um ≥ 2 Punkte n (%)	6 (50)	0 (0)	-	
	Reduktion um 1 Punkt n (%)	2 (17)	3 (38)	-	
	Keine Veränderung	3 (25)	4 (50)	-	



	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)				
	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	1 (8)	0 (0)	-	
	Erhöhung um ≥ 2 Punkte n (%)	0 (0)	1 (13)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	16/31	-		Nicht quantifizierbar
	Reduktion um ≥ 2 Punkte n (%)	2 (13)	-	-	
	Reduktion um 1 Punkt n (%)	1 (6)	-	-	
	Keine Veränderung n (%)	7 (44)	-	-	
	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	5 (31)	-	-	
	Erhöhung um ≥ 2 Punkte n (%)	1 (6)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	1/85	0/34	-	Nicht quantifizierbar
	Reduktion um ≥ 2 Punkte n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Reduktion um 1 Punkt n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Keine Veränderung n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Erhöhung um ≥ 2 Punkte n (%)	1 (100)	0 (0)	-	
<b>Child-Pugh-Klasse<sup>e</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	28/31	-	-	-

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Klasse A n (%)	25 (89)	-	-	
	Klasse B n (%)	2 (7)	-	-	
	Klasse C n (%)	1 (4)	-	-	
<b>Studienwoche 144</b>					
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	18/31	-	-	Nicht quantifizierbar
	Klasse A n (%)	16 (89)	-	-	
	Klasse B n (%)	2 (11)	-	-	
	Klasse C n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Verbesserung der Child-Pugh-Klasse<sup>e</sup> von Studienwoche 144 relativ zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>g</sup> /N	1/31	-	-	Nicht quantifizierbar
	Von B nach A n (%)	0 (0)	-	-	
	Von C nach B n (%)	0 (0)	-	-	
	Von C nach A n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Keine Veränderung der Child-Pugh-Klasse<sup>e</sup> von Studienwoche 144 relativ zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>h</sup> /N	18/31	-	-	Nicht quantifizierbar
	Klasse A n (%)	16 (89)	-	-	
	Klasse B n (%)	1 (6)	-	-	
	Klasse C n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Verschlechterung der Child-Pugh-Klasse<sup>e</sup> von Studienwoche 144 relativ zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>i</sup> /N	18/31	-	-	Nicht quantifizierbar
	Von A nach B n (%)	1 (6)	-	-	
	Von A nach C n (%)	0 (0)	-	-	
	Von B nach C n (%)	0 (0)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; FAS: full analysis set; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.</p> <p>a: Die Einordnung der Fibrose-Stadien erfolgte anhand des Ishak-Scores - einer 7-Punkte-Skala – bei der die Expansion der Fibrose, strukturelle Veränderungen sowie Zirrhose berücksichtigt werden: Ishak-Score 0 = Keine Fibrose; Ishak-Score 1 = Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten; Ishak-Score 2 = Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten; Ishak-Score 3 = Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelter portoportalen (P-P) Septen; Ishak-Score 4 = Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen; Ishak-Score 5 = Ausgeprägte Septenbildung (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten (inkomplette Zirrhose); Ishak-Score 6 = Zirrhose, wahrscheinlich oder definitiv</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL02 (ARISE – offene Extensionsphase) fand in Studienwoche 52 und in der Studie LAL-CL06 in Studienwoche 96 statt. Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>e: Child-Pugh-Klassen orientieren sich an dem ermittelten Child-Pugh-Gesamtscore. Klasse A: Punktzahl von 5 oder 6; Klasse B: Punktzahl von 7 bis 9; Klasse C: Punktzahl von 10 bis 15. Je höher die Punktzahl bzw. Einteilung in die Child-Pugh-Klasse ausfällt, desto schlechter wurde der Zustand der Leber beurteilt.</p> <p>f: Anzahl der untersuchten Patienten.</p> <p>g: n bezieht sich auf die Patienten der Population, die zur Baseline in die Klassen B und C eingestuft worden waren.</p> <p>h: n bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, von denen zur Baseline und entsprechenden Studienwoche Ergebnisse vorlagen.</p> <p>i: n bezieht sich auf die Patienten der Population, die zur Baseline in die Klassen A und B eingestuft worden waren.</p> <p>j: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt; die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

In der Patientengruppe LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde der Endpunkt Leberzirrhose im Rahmen der Doppelblindphase und offenen Extensionsphase der randomisierten Studie LAL-CL02 (ARISE), der Studie LAL-CL06 und im Patientenregister ALX-LALD-501 erhoben (Tabelle 4-13). Fehlfunktionen der Leber sind maßgebliche Faktoren, die zu dem fatalen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels beitragen. Zu den ersten Anzeichen der Lebererkrankung zählen eine starke Vergrößerung des Lebervolumens und eine Zunahme des Leberfettanteils, im weiteren Krankheitsverlauf treten eine Leberfibrose und eine Leberzirrhose auf. Bei einer effizienten Therapie der Grunderkrankung kann sich die Prognose der Leberzirrhose deutlich verbessern. Das Ziel besteht darin, die Progression der Leberschädigung zu verhindern.

In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurden mit Hilfe des Ishak-Scores keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der mit Sebelipase alfa behandelten Patientengruppe

und der Placebogruppe festgestellt. Zu Studienwoche 20 war der Anteil der Patienten, bei denen keine Veränderung im Ishak-Score festgestellt wurde, mit 10/16 der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (63 %) und 7/10 Placebo-Patienten (70 %) am größten. Die Beobachtungszeit von 20 Wochen ist jedoch für die Beurteilung der Regeneration der Leber nicht ausreichend lang. Bei Betrachtung der Änderung des Ishak-Scores innerhalb des deutlich längeren Beobachtungszeitraums der offenen Extensionsphase im Vergleich zur Baseline zeigten sich 3/12 SA/SA-Patienten (25 %) und 4/8 PBO/SA-Patienten (50 %), die im Rahmen der Extensionsphase ebenfalls eine Behandlung mit Sebelipase alfa erhielten, mit einem unveränderten Ishak-Score und damit keiner Veränderung des Ausmaßes der Fibrose. Somit wurde bei diesen Patienten eine Progression der Leberschädigung verhindert. Darüber hinaus wurde bei 2/12 Patienten der SA/SA-Gruppe (17 %) und bei 3/8 Patienten der PBO/SA-Gruppe (38 %) eine Reduktion des Ishak-Scores um 1 Punkt und damit eine Verbesserung des Zustandes der Leber beobachtet. Bei 6/12 Patienten der SA/SA-Gruppe (50 %) reduzierte sich der Ishak-Score sogar um mindestens 2 Punkte. Über die längere Behandlungszeit mit Sebelipase alfa hatte sich somit bei der Mehrheit der Patienten das Ausmaß der Leberfibrose deutlich verbessert oder stabilisiert.

In der Studie LAL-CL06 wurde der Zustand der Leber der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter anhand des Ishak-Scores sowie anhand der Child-Pugh-Klassifizierung beurteilt. Dabei zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa insbesondere ein Rückgang des Anteils der Patienten mit Leberzirrhose (Ishak-Score 6) von 27 % (8/30 Patienten) zur Baseline auf 12 % (2/17 Patienten) in Studienwoche 96. Die Child-Pugh-Klassifizierung ist ein etabliertes Staging-Modell für die Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose bzw. Leberzirrhose und erlaubt eine Abschätzung der Schwere der Zirrhose, des Operationsrisikos und der Gesamtprognose (Überlebenswahrscheinlichkeit). Die Mehrheit der Patienten (89 %) wies bereits zur Baseline die Child-Pugh-Klasse A auf. Beim Großteil der Patienten der Studie LAL-CL06 zeigte sich über die Zeit keine Veränderung der Child-Pugh-Klassifizierung mit gleichbleibendem Leberzustand, wobei der Anteil der Patienten, die auch im weiteren Studienverlauf weiterhin die Child-Pugh-Klasse A aufwiesen, mit 89 % gleichbleibend hoch war. Bei diesen Patienten war somit unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine gleichbleibend gute Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 100 % zu verzeichnen. Ein Patient wies zur Baseline die Child-Pugh-Klasse C und somit eine ungünstige Prognose mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 35 % im kommenden Jahr auf. Die Leberfunktion und damit die Gesamtprognose dieses Patienten verbesserte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa hin zu Child-Pugh-Klasse A.

Im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde das Ausmaß der Leberfibrose ebenfalls anhand des Ishak-Scores beurteilt. Auch hier war in der europäischen Patientenkohorte bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ein Rückgang des Anteils an Patienten mit Leberzirrhose (Ishak-Score 6) von 12,5 % zur Baseline auf 0 % zur letzten Nachuntersuchung zu beobachten.

Insgesamt deuten die Ergebnisse an, dass unter einer langfristigen Therapie mit Sebelipase alfa eine Verbesserung des Leberzustandes von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und

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

### Hepatische Steatose

Tabelle 4-14: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt hepatische Steatose der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Leberfettanteil (%) anhand von MRT</b>						
<b>Baseline<sup>a</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	35/36	26/30	-	-	
	MW (SD)	8,748 (3,9546)	8,155 (2,8022)	-		
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	35/36	25/30	-		
	MW (SD)	8,748 (3,9546)	8,101 (3,2635)	-		
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	28/31	-	-		
	MW (SD)	7,946 (3,7002)	-	-		
	Median	8,085	-	-		
	Min; Max	-0,95; 14,83	-	-		
<b>Studienwoche 20</b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	32/36	26/30	-		
	MW (SD)	5,158 (1,7016)	8,079 (3,1996)	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	29/30	-	Gering	
	MW (SD)	7,729 (4,5306)	7,666 (4,2114)	-		
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	13/31	-	-		
	MW (SD)	7,207 (4,3193)	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	8,120	-	-	
	Min; Max	-0,99; 16,32	-	-	
<b>Absolute Änderung des Leberfettanteils von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	32/36	26/30	-	Gering
	MW (SD)	-3,015 (2,7395)	-0,219 (1,1626)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	-2,796 (0,586)	
	95 %-KI	-	-	-3,971; -1,622	
	p-Wert <sup>f</sup>	-	-	p < 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI]	-	-	-1,26 [-1,79; -0,72]	
<b>Prozentuale Änderung des Leberfettanteils von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	32/36	26/30	-	Gering
	MW (SD)	-31,979 (26,7627)	-4,205 (15,5593)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	-27,774 (6,024)	
	95 %-KI	-	-	-39,85; -15,70	
	p-Wert <sup>f</sup>	-	-	p < 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI]	-	-	-1,22 [-1,75; -0,69]	
<b>Absolute Änderung des Leberfettanteils von der letzten verfügbaren Messung<sup>b</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	35/36	25/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-1,110 (2,8844)	-0,394 (3,2648)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	12/31	-	-	
	MW (SD)	-0,842 (2,4754)	-	-	
	Median	-0,540	-	-	
	Min; Max	-5,59; 4,48	-	-	
<b>Prozentuale Änderung des Leberfettanteils von der letzten verfügbaren Messung<sup>b</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase	N <sup>d</sup> /N	35/36	25/25	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-9,890 (32,8925)	-0,928 (37,2326)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(SA/SA versus PBO/SA)					
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	11/31	-	-	
	MW (SD)	-11,61 (28,272)	-	-	
	Median	-8,01	-	-	
	Min; Max	-63,0; 37,8	-	-	
<b>Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von MRT</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>d</sup> /N	13/85	9/34	-	-
	n (%)	8 (61,5)	4 (44,4)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N/N <sup>e</sup>	26/85	13/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	10 (38,5)	4 (30,8)	-	
<b>Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von CT</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>d</sup> /N	6/85	3/34	-	-
	n (%)	4 (66,7)	2 (66,7)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>d</sup> /N	5/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	2 (40)	0 (0)	-	
<b>Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von Ultraschall</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>d</sup> /N	46/85	21/34	-	-
	n (%)	20 (43,5)	6 (28,6)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>d</sup> /N	72/85	17/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	19 (26,4)	8 (47,1)	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie; SE: Standardfehler.</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. In der SA/SA-Gruppe der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 war dies die letzte Messung vor Beginn der 20-wöchigen Doppelblindphase. In der PBO/SA-Gruppe war dies die letzte Messung am Ende der 20-wöchigen Doppelblindphase vor Beginn der Behandlung mit Sebelipase alfa. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>b: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL02 (ARISE – offene Extensionsphase) fand in</p>					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Studienwoche 52 und in der Studie LAL-CL06 in Studienwoche 96 statt. Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Anzahl der untersuchten Patienten.</p> <p>e: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>f: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>g: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt; die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

Die Ergebnisse zum Endpunkt hepatische Steatose für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter sind in der Tabelle 4-14 dargestellt. Eine Erhöhung des Leberfettanteils ist ein typisches Symptom des LAL-Mangels, was als ein frühes Anzeichen einer Leberschädigung gedeutet wird. Dieser Endpunkt wurde in den Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL06 und im Patientenregister ALX-LALD-501 mithilfe von bildgebenden Verfahren erhoben.

In der RCT-Studie LAL-CL02 (ARISE) war der durchschnittliche Leberfettanteil bei allen Patienten zur Baseline vergleichbar und betrug bei den Patienten in der Sebelipase alfa-Gruppe im Mittel 8,75 % (SD = 3,95) und bei den Patienten der Placebogruppe 8,16 % (SD = 2,80). Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde innerhalb der Doppelblindphase der Studie eine mittlere Reduktion des Leberfettanteils um -31,98 % (SD = 26,76) auf 5,16 % (SD = 1,70) erreicht, wohingegen sich der Fettanteil der Leber der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um -4,21 % (SD = 15,56) auf 8,08 % (SD = 3,20) verringerte. Daher liegt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen zugunsten einer Therapie mit Sebelipase alfa hinsichtlich des Leberfettanteils vor (MD = -27,77 %;  $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g = -1,22$ ; 95 %-KI = [-1,75; -0,69]).

Im PBO/SA-Behandlungsarm der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) ist der Leberfettgehalt zur letzten Nachuntersuchung stabil geblieben und hatte sich nur geringfügig um -0,93 % (SD = 37,23) auf 7,67 % (SD = 4,21) reduziert. Bei den SA/SA-Patienten fiel die Reduktion des Leberfettanteils mit durchschnittlich -9,89 % (SD = 32,89) größer aus, sodass der Leberfettanteil zur letzten verfügbaren Messung im Mittel bei 7,73 % (SD = 4,53) lag.

In der Studie LAL-CL06 wurde die Reduktion des Leberfettanteils unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bestätigt. Der mittlere Baseline-Wert von 7,95 % (SD = 3,70) reduzierte sich um -11,61 % (SD = 28,27) auf 7,21 % (SD = 4,32). Darüber hinaus wurde im Patientenregister ALX-LALD-501 die Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von MRT, CT und Ultraschallmessungen dokumentiert. Mit Hilfe aller drei bildgebenden Verfahren wurde gezeigt, dass sich der Anteil der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten, die unter hepatischer Steatose litten, von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung reduzierte. So



wiesen zur Baseline 43,5 % der europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Ultraschall eine Fettleber auf, während der Anteil der Patienten mit Fettleber zur letzten Nachuntersuchung nur noch 26,4 % betrug. Gleichzeitig stieg in der Patientengruppe der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Anteil der Patienten mit hepatischer Steatose von 28,6 % zur Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung auf 47,1 % an.

Zusammenfassend wurde bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter unter der Behandlung mit Sebelipase alfa sowohl studienübergreifend als auch im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 eine Verbesserung der hepatischen Steatose beobachtet. In der RCT-Studie LAL-CL02 (ARISE) waren die Unterschiede zur Kontrollgruppe statistisch signifikant und klinisch relevant (Hedges'  $g = -1,22$ ), sodass sich hier eine Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels zeigte. Aufgrund dieser nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens lässt sich für den Endpunkt hepatische Steatose ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten.

### Hepatomegalie

Tabelle 4-15: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Hepatomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Lebervolumen<sup>a</sup> (in MN) mittels MRT</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	36/36	28/30	-	-
	MW (SD)	1,436 (0,412)	1,498 (0,306)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	27/30	-	
	MW (SD)	1,438 (0,4116)	1,449 (0,3013)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	27/31	-	-	
	MW (SD)	1,457 (0,4244)	-	-	
	Median	1,444	-	-	
	Min; Max	0,55; 2,36	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	30/85	0/34	-	
	MW (SD)	1,423 (0,3131)	-	-	
	Median	1,437	-	-	
	Min; Max	0,9; 2,06	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	33/36	28/30	-	Gering
	MW (SD)	1,275 (0,315)	1,447 (0,292)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	29/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	1,056 (0,2380)	1,121 (0,2129)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	13/27	-	-	
	MW (SD)	1,309 (0,2212)	-	-	
	Median	1,309	-	-	
	Min; Max	0,99; 0,69	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	30/85	0/34	-	
	MW (SD)	1,082 (0,2514)	-	-	
	Median	1,086	-	-	
	Min; Max	0,68; 1,57	-	-	
<b>Absolute Veränderung des Lebervolumens<sup>a</sup> von Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	33/36	27/30	-	Gering
	MW (SD)	-0,171 (0,184)	-0,046 (0,157)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>g</sup> (SE)	-	-	-0,125 (0,448)	
	95 %-KI	-	-	-0,215; -0,036	
	p-Wert <sup>h</sup>	-	-	0,0141	
	Hedges' g [95 %-KI]	-	-	-0,72 [-1,22; -0,22]	
<b>Prozentuale Veränderung des Lebervolumens<sup>a</sup> von Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	33/36	27/30	-	Gering
	MW (SD)	-10,283 (10,510)	-2,661 (10,107)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>g</sup> (SE)	-	-	-7,622 (2,681)	
	95 %-KI	-	-	-12,99; -2,255	
	p-Wert <sup>h</sup>	-	-	0,0068	
	Hedges' g [95 %-KI]	-	-	-0,73 [-1,23; -0,23]	
<b>Absolute Veränderung des Lebervolumens<sup>a</sup> der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	27/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-0,382 (0,2979)	-0,327 (0,2061)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	13/27	-	-		
	MW (SD)	-0,377 (0,2394)	-	-		
	Median	-0,276	-	-		
	Min; Max	-1,01; -0,14	-	-		
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	30/85	-	-		
	MW (SD)	-0,341 (0,1692)	-	-		
	Median	-0,281	-	-		
	Min; Max	-0,71; -0,11	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung des Lebertumors<sup>a</sup> der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	27/30	-	Nicht quantifizierbar	
	MW (SD)	-24,04 (15,792)	-21,55 (11,727)	-		
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	13/27	-	-		
	MW (SD)	-21,71 (9,758)	-	-		
	Median	-19,69	-	-		
	Min; Max	-43,0; -10,0	-	-		
<b>Anteil an Patienten mit einer Normalisierung des Lebertumors<sup>a</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	Abnormales Lebertumors zur Baseline <sup>b</sup> n/N (%)	33/36 (92)	27/30 (90)	-		-
	Post-Baseline <sup>b</sup> Normalisierung zur letzten verfügbaren Messung <sup>d</sup> n/N (%)	13/33 (39)	8/27 (30)	-	Nicht quantifizierbar	
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Hepatomegalie<sup>e</sup> mittels Ultraschalluntersuchung</b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	46/85	21/34	-	-	
	n (%)	37 (80,4)	7 (33,3)	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>						
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	72/85	17/34	-	Nicht quantifizierbar	
	n (%)	46 (63,9)	7 (41,2)	-		

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontroll- gruppe <sup>i</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Hepatomegalie<sup>g</sup> mittels MRT-Untersuchung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	13/85	9/34	-	-
	n (%)	11 (84,6)	4 (44,4)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	26/85	13/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	16 (61,5)	2 (15,4)	-	
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Hepatomegalie<sup>g</sup> mittels CT-Untersuchung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	6/85	3/34	-	-
	n (%)	6 (100)	2 (66,7)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	5/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	4 (80)	1 (100)	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of normal); MRT: Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie.</p> <p>a: Für das Lebertumoren wird 2,5 % des Körpergewichts als normal definiert. Es wird als Multiples of normal (MN) angegeben.</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. In der SA/SA-Gruppe der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 war dies die letzte Messung vor Beginn der 20-wöchigen Doppelblindphase. In der PBO/SA-Gruppe war dies die letzte Messung am Ende der 20-wöchigen Doppelblindphase vor Beginn der Behandlung mit Sebelipase alfa. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung. In der Studie LAL-CL06 fand die letzte Messung in Studienwoche 144 statt.</p> <p>e: Hepatomegalie liegt vor, wenn das Lebertumoren mehr als das 1,25-Fache der normalen Lebertumoren (MN) übersteigt.</p> <p>f: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>g: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>h: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>i: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt; die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

Hepatomegalie, ein weiteres Symptom der fortschreitenden Leberschädigung beim LAL-Mangel, wurde in den Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL06 und im Patientenregister ALX-LALD-501 bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erhoben (Tabelle 4-15).

Zur Baseline war das Lebervolumen beider Patientengruppen der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) vergleichbar und lag bei durchschnittlichen 1,44 MN (SD = 0,41) bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten und bei durchschnittlichen 1,50 MN (SD = 0,31) bei den mit Placebo behandelten Patienten. Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine mittlere Reduktion des Lebervolumens um -10,28 % (SD = 10,51) auf 1,27 MN (SD = 0,32) erreicht, wohingegen sich das Lebervolumen der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um -2,66 % (SD = 10,11) auf 1,45 MN (SD = 0,29) verringerte. Damit liegt eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen zugunsten einer Therapie mit Sebelipase alfa hinsichtlich der Hepatomegalie vor (MD = -7,62 %;  $p = 0,0068$ ; Hedges'  $g = -0,73$ ; 95 %-KI = [-1,23; -0,23]). Die Reduktion des Lebervolumens fiel in der Extensionsphase bei den SA/SA-Patienten bzw. den PBO/SA-Patienten ähnlich aus. Zur letzten verfügbaren Messung hatte sich das Lebervolumen in beiden Behandlungsgruppen deutlich reduziert, sodass sich dieses bei den SA/SA-Patienten um durchschnittlich -24,04 % (SD = 15,79) auf 1,05 MN (SD = 0,24) und bei den PBO/SA-Patienten um durchschnittlich -21,55 % (SD = 11,73) auf 1,12 MN (SD = 0,21) verringerte. Zur Baseline wiesen außerdem 33/36 SA/SA-Patienten (92 %) und 27/30 PBO/SA-Patienten (90 %) der Studie LAL-CL02 eine vergrößerte Leber auf. Über den Studienverlauf nahm der Anteil an Patienten mit einem normalisierten Lebervolumen kontinuierlich zu und lag bei der letzten verfügbaren Messung bei 13/36 SA/SA-Patienten (39 %) und bei 8/27 PBO/SA-Patienten (30 %).

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

Die Ergebnisse sprechen insgesamt für die Wirksamkeit von Sebelipase alfa hinsichtlich der Reduktion des Lebervolumens bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter. In der RCT-Studie LAL-CL02 (ARISE) waren die Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Sebelipase alfa und dem Placebo-Kontrollarm statistisch signifikant und

klinisch relevant (Hedges'  $g = -0,73$ ), sodass sich auch hier eine Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels sowie eine nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zeigte. Daher ergibt sich für den Endpunkt Hepatomegalie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa.

### Splenomegalie

Tabelle 4-16: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Splenomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Milzvolumen<sup>a</sup> (in MN) mittels MRT</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	36/36	28/30	-	-
	MW (SD)	3,368 (2,695)	3,255 (1,323)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	36/36	27/30	-	
	MW (SD)	3,343 (2,6012)	3,688 (1,9672)	-	
LAL-CL06	N°/N	27/31	-	-	
	MW (SD)	4,322 (4,5100)	-	-	
	Median	2,574	-	-	
	Min; Max	0,92; 21,30	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	30/85	2/34	-	
	MW (SD)	3,045 (1,2439)	0,167 (0,0324)	-	
	Median	2,514	0,167	-	
	Min; Max	1,79; 6,69	0,14; 0,19	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	33/36	28/30	-	Gering
	MW (SD)	3,001 (2,035)	3,740 (1,9970)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	36/36	29/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	2,360 (1,6006)	2,745 (1,3052)	-	
LAL-CL06	N°/N	12/31	-	-	
	MW (SD)	2,425 (0,8234)	-	-	
	Median	2,287	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min; Max	1,26; 3,86	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	30/85	2/34	-	
	MW (SD)	2,081 (0,8229)	0,122 (0,0245)	-	
	Median	2,075	0,122	-	
	Min; Max	0,11; 3,48	0,10; 0,14	-	
<b>Absolute Veränderung des Milzvolumens<sup>a</sup> von Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	33/36	27/30	-	Gering
	MW (SD)	-0,357 (0,918)	0,184 (0,4451)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,541 (0,193)	
	95 %-KI	-	-	-0,928; -0,155	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0004	
	Hedges' [95 %-KI]	-	-	-0,72 [-1,22; -0,22]	
<b>Prozentuale Veränderung des Milzvolumens<sup>a</sup> von Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	33/36	27/30	-	Gering
	MW (SD)	-6,753 (13,5855)	5,790 (12,2117)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-12,543 (3,370)	
	95 %-KI	-	-	-19,29; -5,797	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0002	
	Hedges' [95 %-KI]	-	-	-0,95 [-1,47; -0,44]	
<b>Absolute Veränderung des Milzvolumens<sup>a</sup> der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	36/36	27/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-0,982 (1,1648)	-0,901 (1,1745)	-	
LAL-CL06	N°/N	12/31	-	-	
	MW (SD)	-0,560 (0,8562)	-	-	
	Median	-0,404	-	-	
	Min; Max	-2,81; 0,48	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	30/85	2/34	-	
	MW (SD)	-0,964 (1,1664)	-0,045 (0,0079)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	-0,547	-0,045	-	
	Min; Max	-5,05; 0,18	-0,05; -0,04	-	
<b>Prozentuale Veränderung des Milzvolumens<sup>a</sup> der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	36/36	27/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-26,02 (16,521)	-21,02 (22,264)	-	
LAL-CL06	N°/N	12/31	-	-	
	MW (SD)	-13,55 (19,706)	-	-	
	Median	-16,77	-	-	
	Min; Max	-42,2; 25,8	-	-	
<b>Milzvolumen<sup>a</sup> (in MN) mittels Ultraschallmessung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	5/85	1/34	-	-
	MW (SD)	2,822 (3,6334)	0,536 (-)	-	
	Median	1,950	0,536	-	
	Min; Max	0,22; 9,12	0,54; 0,54	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	5/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	1,175 (1,4495)	0,529 (-)	-	
	Median	0,271	0,529	-	
	Min; Max	0,19; 3,49	0,53; 0,53	-	
<b>Absolute Veränderung des Milzvolumens<sup>a</sup> der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	5/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-1,647 (4,1114)	-0,007 (-)	-	
	Median	-0,229	-0,007	-	
	Min; Max	-8,93; 1,17	-0,01; -0,01	-	
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Splenomegalie mittels Ultraschalluntersuchung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	46/85	21/34	-	-
	n (%)	22 (47,8)	6 (28,6)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	72/85	17/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	17 (23,6)	8 (47,1)	-	



	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Splenomegalie mittels MRT-Untersuchung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>e</sup> /N	13/85	9/34	-	-
	n (%)	3 (23,1)	0 (0)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>e</sup> /N	26/85	13/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	7 (26,9)	2 (15,4)	-	
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Splenomegalie mittels CT-Untersuchung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>e</sup> /N	6/85	3/34	-	-
	n (%)	2 (33,3)	1 (33,3)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>e</sup> /N	5/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	3 (60,0)	0 (0)	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of normal); MRT: Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie.</p> <p>a: Für das Milzvolumen wird 0,2 % des Körpergewichts als normal definiert. Es wird als Vielfaches der Normalwertes (MN) angegeben.</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Bei der letzten verfügbaren Messung der Studien und des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung. In der Studie LAL-CL06 wurde die letzte Messung in Studienwoche 144 durchgeführt.</p> <p>e: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>f: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>g: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>h: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt; die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

Der Endpunkt Splenomegalie wurde in den Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL06 und im Patientenregister ALX-LALD-501 bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erhoben (Tabelle 4-16).

In der Studie LAL-CL02 wiesen die Patienten beider Behandlungsgruppen mit einem durchschnittlichen Milzvolumen von 3,37 MN (SD = 2,70) bzw. 3,26 MN (SD = 1,32) zur Baseline ein deutlich erhöhtes Milzvolumen auf. Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde bis zum Ende der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) eine mittlere Reduktion des Milzvolumens um -6,75 % (SD = 13,59) erreicht, wohingegen das Milzvolumen der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel sogar um 5,79 % (SD = 12,21) anstieg. Daher liegt eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Reduktion des Milzvolumens vor (MD = -12,54 %;  $p = 0,0002$ ; Hedges'  $g = -0,95$  (95 %-KI = [-1,47; -0,44]). In der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 wurden diese Ergebnisse bestätigt. Dabei war bei der letzten verfügbaren Messung in der SA/SA-Gruppe eine mittlere Reduktion des Milzvolumens um -26,02 % (SD = 16,52) zu beobachten. In der PBO/SA-Gruppe, die in der Extensionsphase ebenfalls eine Behandlung mit Sebelipase alfa erhielten, hatte sich das Milzvolumen mit einer durchschnittlichen Reduktion um -21,02 % (SD = 22,26) im Vergleich zur Baseline ebenfalls deutlich reduziert.

Auch in der Studie LAL-CL06 konnte bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter über die gesamte Studiendauer unter der Behandlung mit Sebelipase alfa anhand von MRT-Messungen eine Reduktion des durchschnittlichen Milzvolumens im Vergleich zur Baseline beobachtet werden. So reduzierte sich das zur Baseline deutlich vergrößerte mittlere Milzvolumen von 4,32 MN (SD = 4,51 MN; Median = 2,74 MN) in Studienwoche 96 um -16,3 % (SD = 16,43 %; Median = -16,45 %) auf einen mittleren Wert von 3,57 MN (SD = 4,24 MN; Median = 2,18 MN). Eine Reduktion des Milzvolumens trat auch bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501 ein. Hier reduzierte sich das durchschnittliche mittels MRT gemessene Milzvolumen von 3,05 MN (SD = 1,43 MN; Median = 2,51 MN) zur Baseline auf durchschnittlich 2,08 MN (SD = 0,82 MN; Median = 2,08 MN) zur letzten Nachuntersuchung. Dies entsprach einer Reduktion um durchschnittlich -0,96 MN (SD = 1,17 MN; Median = -0,55 MN).

Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden zudem die Anzahl und der Anteil der Patienten ermittelt, die unter Splenomegalie litten. Anhand von Ultraschallmessungen zeigte sich, dass sich der Anteil an Patienten mit einer Splenomegalie bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten deutlich reduzierte. Zur Baseline hatten 22/46 Patienten (47,8 %) eine Splenomegalie, während der Anteil der von Splenomegalie betroffenen Patienten zur letzten Nachuntersuchung nur noch 17/72 Patienten (23,6 %) betrug. Bei den europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten stieg der Anteil der Patienten mit Splenomegalie dagegen bis zur letzten Nachuntersuchung an. So wurde in dieser Patientengruppe zur Baseline bei 6/21 Patienten (28,6 %) und zur letzten Nachuntersuchung bei 8/17 Patienten (47,1 %) eine Splenomegalie festgestellt.

Insgesamt zeigte sich studienübergreifend sowie im Patientenregister unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter eine deutliche Reduktion des Milzvolumens. Die Ergebnisse der RCT-Studie LAL-CL02 (ARISE) zeigen eine statistisch signifikante und relevante Verbesserung im Endpunkt Splenomegalie unter der

Behandlung mit Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo (Hedges'  $g = -0,95$ ). Damit zeigte sich auch hier eine Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels, die einer nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens entspricht. Daher ergibt sich auch für den Endpunkt Splenomegalie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa.

### Altersabhängiges Gewicht (WFA)

Tabelle 4-17: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt altersabhängiges Gewicht (WFA) der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Perzentile</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL06 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	22/31	-	-	-
	MW (SD)	28,965 (28,6366)	-	-	
	Median	18,382	-	-	
	Min; Max	0,40; 99,60	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c, d</sup>	N <sup>f</sup> /N	47/63	5/7	-	
	MW (SD)	41,9 (28,28)	49,2 (13,08)	-	
	Median	42,2	52,0	-	
	Min; Max	0,6; 99,0	29,6; 64,3	-	
	Unterhalb des 3. Perzentils n (%)	2 (4,3)	0 (0)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>e</sup></b>					
LAL-CL06 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	17/31	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	29,696 (27,3171)	-	-	
	Median	25,957	-	-	
	Min; Max	0,04; 83,38	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c, d</sup>	N <sup>f</sup> /N	47/63	5	-	
	MW (SD)	47,0 (30,67)	55,9 (14,68)	-	
	Median	46,1	52,8	-	
	Min; Max	1,0; 99,5	34,9; 71,9	-	
	Unterhalb des 3. Perzentils n (%)	2 (4,3%)	0 (0)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Änderung der letzten verfügbaren Messung<sup>e</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL- CL06 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	17/31	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	3,756 (12,4299)	-	-	
	Median	0,752	-	-	
	Min; Max	-13,57; 40,27	-	-	
ALX- LALD- 501 <sup>c, d</sup>	N <sup>f</sup> /N	47/63	5/7	-	
	MW (SD)	5,1 (17,06)	6,8 (19,40)	-	
	Median	1,4	3,6	-	
	Min; Max	-31,6; 66,6	-20,7; 27,5	-	
<b>Prozentuale Veränderung der letzten verfügbaren Messung<sup>e</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL- CL06 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	17/31	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	43,20 (166,061)	-	-	
	Median	1,75	-	-	
	Min; Max	-89,0; 631,7	-	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>b: Alle Patienten der Studie LAL-CL06, die ≤ 18 Jahre alt waren.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Alle Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501, die &lt; 18 Jahre alt waren.</p> <p>e: Die letzte Messung der Studie LAL-CL06 fand in Studienwoche 144 statt. Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>f: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>g: Die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

In der Tabelle 4-17 sind die Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht der Studie LAL-CL06 und des Patientenregisters ALX-LALD-501 von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter dargestellt.

In der Studie LAL-CL06 lag zur Baseline im Mittel kein Untergewicht bei den Patienten vor. Das durchschnittliche Perzentil zur Baseline von 29,0 (SD = 28,6; Median = 18,4) blieb über die gesamte Studiendauer nahezu konstant. Somit ist das mittlere altersabhängige Gewicht über die gesamte Studiendauer unter der Behandlung mit Sebelipase alfa stabil geblieben und hat sich nicht verschlechtert.

Die beobachteten Ergebnisse im Patientenregister ALX-LALD-501 untermauern die Ergebnisse der Studie LAL-CL06. Auch hier hatten die 47/63 europäischen jemals mit

Sebelipase alfa behandelten Patienten zur Baseline kein Untergewicht, da das durchschnittliche ermittelte Perzentil bei 41,9 (SD = 28,3; Median = 42,2) lag. Zum letzten berichteten Wert wurde in dieser Patientengruppe ein mittleres Perzentil von 47,0 (SD = 30,7; Median = 46,1) erreicht. Die durchschnittliche Änderung zur Baseline betrug somit 5,1 Perzentile (SD = 17,1; Median = 1,4). Somit waren keine wesentlichen Veränderungen festzustellen. Sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung gab es nur 2/47 Patienten (4,3 %), die mit einem altersabhängigen Gewicht unterhalb des 3. Perzentils untergewichtig waren. Unter Sebelipase alfa hatte sich somit das mittlere altersabhängige Gewicht nicht verschlechtert und ist über die gesamte Beobachtungsdauer stabil geblieben.

Aufgrund des bereits zur Baseline im Normbereich liegenden altersabhängigen Gewichts der Patienten der Studie LAL-CL06 sowie des Patientenregisters ALX-LALD-501 konnten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa keine Verbesserungen des altersabhängigen Gewichts beobachtet werden. Zudem liegen keine Daten einer Kontrollgruppe vor, sodass für den Endpunkt altersabhängiges Gewicht ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nicht belegt ist.

#### Allgemeine kindliche Entwicklung

Tabelle 4-18: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung anhand des Denver II Entwicklungstest der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Anzahl und Anteil der Patienten des Gesamtscores des Denver II Entwicklungstests<sup>a</sup></i>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	7/8	-	-	-
	Normal n (%)	6 (86)	-	-	
	Auffällig n (%)	1 (14)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	5/8	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	Normal n (%)	5 (100)	-	-	
	Auffällig n (%)	0 (0)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten</p> <p>a: Die allgemeine kindliche Entwicklung wurde anhand des Denver II Entwicklungstest bei Patienten bis zu 6 Jahren erhoben. Der Test umfasst 105 Items, die sich in die vier Bereiche „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „Sprachfähigkeit“ und „soziale Kontakte“ sowie dem Gesamtscore unterteilen. Die Testbereiche wurden hierbei als „normal“, „auffällig“ oder „nicht prüfbar“ eingestuft.</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion.</p> <p>c: Die letzte Messung der Studie LAL-CL06 fand in Studienwoche 144 statt.</p> <p>d: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>e: Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

Der Denver II-Entwicklungstest kann nur bei Patienten bis zu einem Alter von 6 Jahren durchgeführt werden, sodass er nur bei 8/31 Patienten der Studie LAL-CL06 erhoben wurde (Tabelle 4-18).

Bei 6/7 Patienten (86 %) dieser Studie war der Gesamtscore bereits zur Baseline normal und lediglich bei 1/7 Patienten (14 %) auffällig. In den folgenden Studienwochen zeigten alle untersuchten Patienten (100 %) einen normalen Gesamtscore, wobei von 5 Patienten Testergebnisse vorlagen. Somit blieb die normale kindliche Entwicklung der Patienten mit LAL-Mangel im Alter von bis zu 6 Jahren unter der Behandlung mit Sebelipase alfa erhalten.

Aufgrund der bereits zur Baseline normalen kindlichen Entwicklung der Patienten der Studie LAL-CL06 konnten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa keine Verbesserungen kindlichen Entwicklung beobachtet werden. Zudem liegen keine Daten zum Denver II-Entwicklungstest einer Kontrollgruppe vor, sodass auch für den Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter formal nicht belegt ist.

### Fatigue

Tabelle 4-19: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontroll- gruppe <sup>e</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>FACIT-Fatigue Gesamtscore<sup>a</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	-
	MW (SD)	44,3 (6,55)	38,6 (12,66)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	
	MW (SD)	44,3 (6,55)	38,6 (11,65)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
PBO/SA)					
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	9/31	-	-	
	MW (SD)	31,2 (14,97)	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	44,2 (8,01)	38,6 (11,65)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>e</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	42,8 (8,51)	40,9 (12,21)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	2/31	-	-	
	MW (SD)	48,0 (2,83)	-	-	
<b>Absolute Veränderung des FACIT-Fatigue Gesamtscores<sup>a</sup> von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-0,2 (4,62)	0,0 (2,71)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>e</sup>	-	-	-0,2	
	p-Wert <sup>f</sup>	-	-	0,8731	
<b>Absolute Veränderung des FACIT-Fatigue Gesamtscores<sup>a</sup> von der letzten verfügbaren Messung<sup>e</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-1,5 (5,16)	2,3 (8,83)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	2/31	-	-	
	MW (SD)	2,0 (1,41)	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung des FACIT-Fatigue Gesamtscores<sup>a</sup> von der letzten verfügbaren Messung<sup>e</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	2/31	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	4,3 (2,97)	-	-	
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Der Fragebogen FACIT-Fatigue wurde an Patienten im Alter von <math>\geq 17</math> Jahren erhoben. Der Score hat eine Spanne von 0 bis 52. Ein höherer Score deutet auf eine geringere Ausprägung der Fatigue hin. Eine klinisch relevante Änderung (MCID) liegt bei einem Unterschied von 3 Punkten vor (1).</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa.</p> <p>c: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL06 fand in der Studienwoche 144 statt.</p> <p>d: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>e: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>f: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>g: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

Der Fragebogen FACIT-Fatigue wurde nur von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Der Gesamtscore hat eine Spannweite von 0-52 Punkten, wobei höhere Punktzahlen eine geringere Ausprägung der Fatigue andeuten. Er wurde in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 erhoben (Tabelle 4-19).

In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) erreichten die mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zur Baseline durchschnittlich einen Gesamtscore von 44,3 Punkten (SD = 6,55) und die mit Placebo behandelten Patienten einen Gesamtscore von 38,6 Punkten (SD = 12,66). Damit berichteten die Patienten zur Baseline von keiner schweren Ausprägung der Fatigue. Am Ende der Doppelblindphase nach 20 Wochen wurde ein vergleichbarer FACIT-Fatigue-Gesamtscore erzielt. Die Behandlungsdifferenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung der Score-Ergebnisse zur Baseline und zur letzten Messung nach 20 Wochen von der Sebelipase alfa-Patientengruppe im Vergleich zur Placebo-Patientengruppe betrug -0,2 Punkte und war nicht statistisch signifikant. In der offenen Extensionsphase wird ebenfalls deutlich, dass die Patienten zur Baseline im Mittel keine schwere Ausprägung der Fatigue empfanden. Im Verlauf der Behandlung mit Sebelipase alfa wurden keine wesentlichen Veränderungen der Fatigue in beiden Behandlungsarmen beobachtet. Zur letzten verfügbaren Messung blieb der FACIT-Fatigue-Gesamtscore in beiden Patientengruppen in einem ähnlichen Bereich und reduzierte sich bei den SA/SA-Patienten lediglich um durchschnittlich -1,5 Punkte (SD = 5,16) auf 42,8 Punkte (SD = 8,51). In der PBO/SA-Patientengruppe wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Mittel eine leichte Erhöhung des FACIT-Fatigue-Gesamtscores um 2,8 Punkte (SD = 8,83) auf 40,9 Punkte (SD = 12,21) beobachtet.

In der Studie LAL-CL06 lagen zur Baseline für 9/31 Patienten Daten vor, die einen durchschnittlichen FACIT-Fatigue-Gesamtscore von 31,2 Punkten (SD = 15,0 Punkte) erreichten. Somit lag zur Baseline im Durchschnitt auch bei diesen Patienten keine schwere Ausprägung der Fatigue vor, da der Gesamtscore oberhalb von 30 Punkten lag. Zur letzten verfügbaren Messung hatte sich der FACIT-Fatigue-Gesamtscore bei 2/31 Patienten mit verfügbaren Daten auf mittlere 48,0 Punkte (SD = 2,83) erhöht.



Insgesamt wiesen die Patienten der Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 zur Baseline keine schwere Ausprägung der Fatigue auf. Im Verlauf der Behandlung mit Sebelipase alfa wurden bei limitierter Datenlage in beiden Studien keine wesentlichen Veränderungen der Fatigue beobachtet. Somit ist ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den Endpunkt Fatigue bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nicht belegt.

ALT-Konzentration

Tabelle 4-20: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt ALT-Konzentration der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>ALT-Konzentration (U/L)</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	-
	MW (SD)	105,1 (45,31)	99,0 (42,23)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	
	MW (SD)	105,2 (45,34)	94,8 (42,54)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	31/31	-	-	
	MW (SD)	74,6 (42,54)	-	-	
	Median	63,5	-	-	
	Min; Max	26; 183	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	77/85	32/34	-	
	MW (SD)	92,42 (35,943)	62,79 (33,275)	-	
	Median	85,5	54,0	-	
	Min; Max	45,0; 179,0	12,0; 134,0	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Beträchtlich
	MW (SD)	47,2 (23,19)	92,4 (43,42)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	44,4 (24,66)	55,7 (49,31)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	38,2 (15,28)	-	-	
	Median	38,0	-	-	
	Min; Max	20; 78	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	77/85	32/34	-	
	MW (SD)	51,04 (28,994)	66,79 (40,140)	-	
	Median	41,0	59,0	-	
	Min; Max	18,0; 175,3	13,0; 217,0	-	
<b>Absolute Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Beträchtlich
	MW (SD)	-57,9 (36,95)	-6,7 (29,22)	-	
	Behandlungs-differenz <sup>g</sup> (SE)	-	-	-51,30 (8,32)	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	-67,88; -34,62	
	p-Wert <sup>i</sup>	-	-	<0,0001	
	Hedges' g <sup>j</sup>	-	-	-1,50	
	95 %-KI <sup>k</sup>	-	-	-2,06; -0,95	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Beträchtlich
	MW (SD)	-52,973 (16,2617)	-6,138 (26,7010)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>g</sup> (SE)	-	-	-46,84 (5,35)	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	-57,52; -36,16	
	p-Wert <sup>i</sup>	-	-	<0,0001	
	Hedges' g <sup>j</sup>	-	-	-2,14	
	95 %-KI <sup>k</sup>	-	-	-2,76; -1,52	
<b>Absolute Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-60,7 (50,81)	-39,1 (47,19)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	-40,3 (48,56)	-	-	
	Median	-42,0	-	-	
	Min; Max	-163; 52	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	77/85	32/34	-	
	MW (SD)	-41,38 (37,934)	4,01 (28,282)	-	
	Median	-40,0	4,5	-	
	Min; Max	-119,0; 38,0	-71,0; 83,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Prozentuale Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-51,78 (29,044)	-40,1 (37,949)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	-32,0 (61,98)	-	-	
	Median	-43,1	-	-	
	Min; Max	-89, 200	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	77/85	32/34	-	
	MW (SD)	-40,37 (33,528)	13,21 (40,942)	-	
	Median	-53,3	7,8	-	
	Min; Max	-82,4; 65,5	-59,2; 133,3	-	
<b>ALT-Normalisierung</b>					
<b>Normale ALT-Konzentration (<math>\leq</math> ULN)<sup>d</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N (%)	11/36 (31)	2/30 (7)		Gering
	OR	-	-	6,16	
	95 % KI <sup>l</sup>	-	-	1,243; 30,518	
	p-Wert <sup>m</sup>	-	-	0,0260	
	RR	-	-	4,58	
	95 % KI <sup>n</sup>	-	-	1,101; 19,087	
	p-Wert <sup>o</sup>	-	-	0,0365	
	ARR	-	-	24	
	95 % KI <sup>p</sup>	-	-	6,0; 41,0	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	p-Wert <sup>q</sup>	-	-	0,0271	
<b>ALT ≤ 40 U/L oder ALT-Reduktion &gt; 50 % vom Ausgangswert<sup>e</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N (%)	24/36 (67)	2/30 (7)		Beträchtlich
	OR	-	-	28,00	
	95 % KI <sup>l</sup>	-	-	5,692; 137,703	
	p-Wert <sup>m</sup>	-	-	<0,0001	
	RR	-	-	10,00	
	95 % KI <sup>n</sup>	-	-	2,570; 38,911	
	p-Wert <sup>o</sup>	-	-	0,0009	
	ARR	-	-	60,0	
	95 % KI <sup>p</sup>	-	-	42,0; 78,0	
	p-Wert <sup>q</sup>	-	-	<0,0001	
<b>Anzahl und Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL06	Normale ALT-Konzentration zur Baseline <sup>a</sup> N <sup>f</sup> /N (%)	8/31 (26)	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normale ALT-Konzentration bei der letzten verfügbaren Messung <sup>c</sup> n/N <sup>r</sup> (%)	13/19 (68)	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ALX-LALD-501	Erhöhte ALT-Konzentration zur Baseline <sup>a</sup> n/N <sup>f</sup> (%)	73/74 (98,6)	25/32 (78,1)	-	Gering
	Erhöhte ALT-Konzentration zur letzten Nachuntersuchung n/N <sup>f</sup> (%)	36/72 (50,0)	25/32 (78,1)	-	
	ALT-Normalisierung von der letzten verfügbaren Messung <sup>c</sup> n/N <sup>f</sup> (%)	33/68 (48,5)	2/25 (8,0)	p = 0,0003 <sup>t</sup>	
<b>Anzahl und Anteil der Patienten mit verschlechterter ALT-Konzentration im Vergleich zur Baseline</b>					
ALX-LALD-501	Normale ALT-Konzentration zur Baseline <sup>a</sup> n/N <sup>f</sup> (%)	1/69 (1,4)	7/32 (21,9)	-	Gering
	Erhöhte ALT-Konzentration zur letzten Nachuntersuchung	0/1 (0,0)	2/7 (28,6)	p = 0,0003 <sup>t</sup>	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; ALT: Alanin-Aminotransferase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; U/L: Units per Liter; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARR: Absolute Risikoreduktion; ULN: „Obergrenze des Normalen“ (Upper Limit of Normal)</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>c: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL06 fand in Studienwoche 144 statt. Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>d: In der Studie LAL-CL02 (VITAL) (doppelblinde Behandlungsphase) ist „normal“ als <math>\leq</math> ULN und „abnormal“ als <math>&gt;</math> ULN definiert. ULN basiert auf alters- und geschlechtsspezifischen „normalen“ Werten, die durch das Zentrallabor, die die ALT-Bestimmung durchgeführt hat, bestimmt wurden (6 bis 34 U/L für Frauen im Alter von 4 bis 69 Jahren und Männer im Alter von 4 bis 10 Jahren und 6 bis 43 U/L für Männer im Alter von 10 bis 69 Jahren).</p> <p>e: Gemäß Lavine et al. 2011 und Dohil et al.(2, 3)</p> <p>f: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>g: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>h: 95 %-KI der Behandlungsdifferenz aus der CL02 Doppelblindphase (Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline)</p> <p>i: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>j: Hedges‘ g der CL02 Doppelblindphase (Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline)</p> <p>k: 95 %-KI von Hedges‘ g aus der CL02 Doppelblindphase (Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline)</p> <p>l: 95 %-KI der OR (ALT-Normalisierung aus der CL02 Doppelblindphase)</p> <p>m: Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem logistischen Modell bestimmt.</p> <p>n: 95 %-KI der RR (ALT-Normalisierung aus der CL02 Doppelblindphase)</p> <p>o: Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem log-binomialen Modell bestimmt.</p> <p>p: 95 %-KI der ARR (ALT-Normalisierung aus der CL02 Doppelblindphase)</p> <p>q: Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt.</p> <p>r: Anzahl der Patienten mit einem abnormalen Lebervolumen zur Baseline.</p> <p>s: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig. Die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt.</p> <p>t: Die p-Werte basieren auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Verfahren stratifiziert nach dem Ergebnis zur Baseline.</p>					



Der Endpunkt ALT-Konzentration wurde bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 erhoben (Tabelle 4-20).

In der Sebelipase alfa-Gruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) betrug die mittlere prozentuale Änderung der ALT-Werte der Patienten von Baseline bis zum letzten Wert der doppelblinden Behandlungsphase -53,0 % (SD = 16,3 %), wohingegen in der Placebo-Gruppe nur eine Reduktion der ALT-Werte um durchschnittlich -6,1 % (SD = 26,7 %) ermittelt wurde. Die mittlere prozentuale Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen von -46,8 % (95 %-KI = [-57,5; -36,2]) mit einem Hedges' g von -2,14 (95 %-KI = [-2,76; -1,52]) war somit statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ) und klinisch relevant. Eine Responder-Analyse bestätigt die signifikante Reduktion der ALT-Werte mittels Sebelipase alfa. Mit einem RR von 4,58 (95 %-KI = [1,101; 19,087];  $p = 0,0365$ ) bzw. von 10,0 (95 %-KI = [2,570; 38,911],  $p = 0,0009$ ) erreichten in der Sebelipase alfa-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine ALT-Normalisierung als in der Placebo-Gruppe.

In der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 hatte sich die ALT-Konzentration der SA/SA-Patientengruppe zur letzten verfügbaren Messung bei 20/36 Patienten (56 %) normalisiert. In der PBO/SA-Patientengruppe trat unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei 11/30 Patienten (37 %) eine Normalisierung der ALT-Konzentration zur letzten verfügbaren Messung ein. Dabei hatte sich bis zur letzten verfügbaren Messung die ALT-Konzentration der Patienten der SA/SA-Gruppe um durchschnittlich -51,8 % (SD = 29,0) und bei den Patienten der PBO/SA-Gruppe im Mittel um -40,1 % (SD = 37,9) und damit deutlich reduziert.

In der Studie LAL-CL06 wurden unter der Behandlung mit Sebelipase alfa ebenfalls eine deutliche Reduktion sowie eine Normalisierung der ALT-Konzentration erzielt. So lag die mittlere ALT-Konzentration der Patienten zur Baseline bei 74,6 U/L (SD = 42,54 U/L; Median = 63,5 U/L). Zur letzten verfügbaren Messung in Studienwoche 144 lag die ALT-Konzentration nur noch bei durchschnittlich 38,2 U/L (SD = 15,28; Median = 34,0) und der Anteil der Patienten mit normaler ALT-Konzentration erhöhte sich von der Baseline bis Studienwoche 144 von 26 % auf 68 %.

Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 wiesen die Patienten zur Baseline eine deutlich erhöhte und außerhalb des Normbereichs liegende ALT-Konzentration auf. Sie betrug im Mittel bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten 92,42 U/L (SD = 35,94 U/L; Median = 85,5 U/L). Wie in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 konnte auch im Rahmen des Patientenregisters unter der Behandlung mit Sebelipase alfa die ALT-Konzentration reduziert werden, sodass zur letzten Nachuntersuchung noch eine durchschnittliche ALT-Konzentration von 51,04 U/L (SD = 28,99 U/L; Median = 41,0 U/L) gemessen wurde. Dies entsprach einer durchschnittlichen Reduktion von -40,4 % (SD = 33,5 %; Median = -53,3 %). Auch der Anteil der Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration reduzierte sich von 98,6 % auf 50,0 %. Im Gegensatz dazu erhöhte sich die mittlere ALT-Konzentration der europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten leicht von einem Baseline-Wert von 62,97 U/L (SD = 33,28 U/L; Median = 54,0 U/L) auf 66,79 U/L (SD = 40,14 U/L; Median = 59,0 U/L) zur letzten

Nachuntersuchung mit einem gleichbleibend hohen Anteil an Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration von 78,1 %. Die Vorteile von Sebelipase alfa hinsichtlich des Eintretens einer ALT-Normalisierung waren statistisch signifikant ( $p = 0,0003$ ).

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Sebelipase alfa zu einer deutlichen Verbesserung bis hin zu einer Normalisierung der Serum-ALT-Konzentration, was sich sowohl anhand der absoluten Veränderung der ALT-Konzentration relativ zur Baseline als auch anhand des Anteils an Patienten mit einer ALT-Normalisierung zeigte. In der RCT LAL-CL02 (ARISE) zeigte sich Sebelipase alfa dabei mit einem als groß zu bewertenden therapeutischen Effekt einer Behandlung mit Placebo statistisch signifikant überlegen. Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Sebelipase alfa im Hinblick auf das Eintreten einer ALT-Normalisierung. Insgesamt liegt damit für den Endpunkt ALT-Konzentration ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter vor.

Cholesterinspiegel

Tabelle 4-21: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Cholesterinspiegel der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>LDL-C-Konzentration [mg/dL]</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	-
	MW (SD)	189,9 (57,16)	229,5 (69,95)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	
	MW (SD)	189,7 (57,22)	210,2 (60,50)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	30/31	-	-	
	MW (SD)	159,7 (57,00)	-	-	
	Median	160,0	-	-	
	Min; Max	18; 282	-	-	
	> ULN, n (%)	19 (63)	-	-	
	normale LDL-C-Konzentration, n (%)	10 (33)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	70/85	27/34	-	
	MW (SD)	195,6 (62,30)	146,8 (74,59)	-	
	Median	191,8	133,0	-	
	Min; Max	66; 360	38; 295	-	
	Patienten mit Angabe des	67	24	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Referenzbereichs (n)				
	≥ ULN, n (%)	56 (83,6)	15 (58,3)	-	
	≥ 1,5-fach ULN, n (%)	31 (46,3)	6 (25,0)	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	138,8 (66,38)	213,3 (65,88)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>e</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	144,3 (56,08)	167,5 (71,59)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	116,5 (38,98)	-	-	
	Median	121,0	-	-	
	Min; Max	42; 176	-	-	
	> ULN, n (%)	6 (32)	-	-	
	normale LDL-C-Konzentration, n (%)	10 (53)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	1/85	1/34	-	
	MW (SD)	40,6 (-)	127,0 (-)	-	
	Median	40,6	127,0	-	
	Min; Max	41; 41	127; 127	-	
	Patienten mit Angabe des	65	25	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Referenzbereichs (n)				
	≥ ULN, n (%)	34 (52,3)	15 (60,0)	-	
	≥ 1,5-fach ULN, n (%)	15 (23,1)	7 (28,0)	-	
<b>Absolute Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	-51,1 (45,47)	-16,2 (34,70)	-	
	Behandlungs-differenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	-34,9 (10,12)	
	95 %-KI <sup>f</sup>	-	-	-55,16; -14,72	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0001	
	Hedges' g	-	-	-0,84	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	-1,35; -0,34	
<b>Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	-28,466 (22,3035)	-6,349 (12,9790)	-	
	Behandlungs-differenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	-22,116 (4,614)	
	95 %-KI <sup>f</sup>	-	-	-31,33; -12,90	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0001	
	Hedges' g	-	-	-1,17	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	-1,70; -0,64	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-45,4 (53,64)	-42,7 (69,51)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	-54,2 (37,42)	-	-	
	Median	-52,6	-	-	
	Min; Max	-112; 32	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	70	27	p = 0,1132 <sup>j</sup>	
	MW (SD)	-32,6 (63,29)	-1,2 (41,52)		
	Median	-35,4	-9,0		
	Min; Max	-192; 138	-55; 159		
<b>Prozentuale Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-19,7 (33,26)	-18,1 (33,69)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	-31,2 (20,52)	-	-	
	Median	-34,3	-	-	
	Min; Max	-59; 23	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	70	27	-	
	MW (SD)	-16,02 (31,235)	6,17 (36,454)	-	
	Median	-22,80	-4,90	-	
	Min; Max	-70,9; 66,0	-35,8; 152,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>1</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>HDL-C-Konzentration [mg/dL]</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	-
	MW (SD)	32,4 (7,09)	33,4 (7,46)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	
	MW (SD)	32,1 (7,04)	32,7 (7,96)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	31/31	-	-	
	MW (SD)	30,7 (9,02)	-	-	
	Median	31,1	-	-	
	Min; Max	13; 52	-	-	
	< LLN, n (%)	22 (71)	-	-	
	normale HDL-C- Konzentration, n (%)	9 (29)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	72/85	29/34	-	
	MW (SD)	33,8 (8,15)	41,2 (14,87)	-	
	Median	33,0	38,3	-	
	Min; Max	16; 50	21; 77	-	
	Patienten mit Angabe des Referenzbereichs (n)	70	23	-	
	≤ LLN, n (%)	42 (60,0)	15 (65,2)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	38,3 (9,53)	33,1 (8,52)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	42,2 (13,09)	42,7 (9,58)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	39,2 (9,52)	-	-	
	Median	38,3	-	-	
	Min; Max	15; 56	-	-	
	< LLN, n (%)	7 (37)	-	-	
	normale HDL-C- Konzentration, n (%)	12 (63)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	72/85	29/34	-	
	MW (SD)	43,4 (10,26)	43,9 (11,76)	-	
	Median	43,0	42,5	-	
	Min; Max	20; 48,6	25; 68	-	
	Patienten mit Angabe des Referenzbereichs (n)	67	25	-	
	≤ LLN, n (%)	23 (34,3)	12 (48,0)	-	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	5,9 (5,83)	-0,2 (4,14)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	6,1 (1,27)	
	95 %-KI <sup>f</sup>	-	-	3,56; 8,63	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0001	
	Hedges' g	-	-	1,17	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	0,65; 1,7	
<b>Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	18,912 (16,4232)	-0,634 (12,4309)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	19,547 (3,646)	
	95 %-KI <sup>f</sup>	-	-	12,26; 26,83	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0001	
	Hedges' g	-	-	1,31	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	0,77; 1,85	
<b>Absolute Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	10,1 (9,22)	10,1 (8,02)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	10,2 (8,58)	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	9,8	-	-	
	Min; Max	-2; 32	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	72/85	29/34	p = 0,0392 <sup>j</sup>	
	MW (SD)	9,6 (9,19)	2,7 (9,84)		
	Median	8,2	1,9		
	Min; Max	-11; 36	-25; 9,9		
<b>Prozentuale Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	31,6 (28,97)	34,8 (29,93)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	39,7 (36,69)	-	-	
	Median	30,3	-	-	
	Min; Max	-10; 132	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	72/85	29/34	-	
	MW (SD)	32,33 (33,034)	11,56 (26,592)	-	
	Median	25,90	7,10	-	
	Min; Max	-26,2; 143,8	-32,5; 100,0	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; ULN: Obere Normwertgrenze; LLN: Untere Normwertgrenze</p> <p>Für den Cholesterinspiegel existieren definierte Normbereiche. So liegt die Normgrenze der LDL-C-Konzentration &gt; 130 mg/dL und die der HDL-C-Konzentration &lt; 50 mg/dL bei Frauen bzw. &lt; 40 mg/dL bei Männern</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa</p>					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>behandelte Patienten.</p> <p>b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>c: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL02 (ARISE – offene Extensionsphase) fand in Studienwoche 52 und in der Studie LAL-CL06 in Studienwoche 144 statt. Die letzte verfügbare Messung für das Patientenregisters ALX-LALD-501 fand für Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, in Woche 102 und für Patienten, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, in Woche 72 statt.</p> <p>d: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>e: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>f: 95 %-KI der Behandlungsdifferenz</p> <p>g: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>h: 95 %-KI von Hedges' g</p> <p>i: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig. Die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt.</p> <p>j: Der p-Wert wurde mittels ANCOVA mit dem Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Der statistische Vergleich wurde nur dann durchgeführt, wenn es mindestens 10 Patienten in jeder Gruppe gab.</p>					

Der Endpunkt Cholesterinspiegel wurde anhand der LDL-C-Konzentration und der HDL-C-Konzentration in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 erhoben (Tabelle 4-21). LAL-Mangel ist durch erhöhte LDL-C-Konzentrationen und erniedrigte HDL-C-Konzentrationen gekennzeichnet.

In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) betrug die LDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten zur Baseline durchschnittlich 229,5 mg/dL (SD = 69,69) und die mittlere LDL-C-Konzentration der Sebelipase alfa-Patienten lag bei 189,9 mg/dL (SD = 57,16). Bis zu Studienwoche 20 reduzierte sich die LDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten im Mittel nur geringfügig um -6,4 % (SD = 12,98) auf 213,3 mg/dL (SD = 65,88). In der Sebelipase alfa-Patientengruppe war dagegen eine deutlich größere Reduktion der LDL-C-Konzentration von -28,47 % (SD = 22,3) auf 138,8 mg/dL (SD = 66,38) zu beobachten. Die Behandlungsdifferenz zwischen Placebo und Sebelipase alfa betrug im Mittel -22,61 % (SD = 4,61) und war statistisch signifikant und klinisch relevant ( $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g = -1,17$ ; 95 %-KI = [-1,70; -0,64]). Sebelipase alfa führte somit zu einer deutlichen Reduktion der Konzentration von LDL-C. Auch in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Mittel mit -19,7 % (SD = 33,6) bei den SA/SA-Patienten und -18,1 % (SD = 33,69) bei den PBO/SA-Patienten eine deutliche Reduktion der LDL-C-Werte beobachtet.

Die durchschnittliche HDL-C-Konzentration der Patienten der Placebogruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) von 33,4 mg/dL (SD = 7,46) war mit der HDL-C-Konzentration der Sebelipase alfa-Patienten in Höhe von durchschnittlich 32,4 mg/dL (SD = 7,09) zur Baseline vergleichbar. Bis zur Messung in Studienwoche 20 veränderte sich die HDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten lediglich um durchschnittlich -0,63 % (SD = 12,43). In der Sebelipase alfa-Patientengruppe hingegen stieg die HDL-C-Konzentration im Mittel um 18,91 % (SD = 16,42) auf 38,3 mg/dL (SD = 9,53) an. Die Behandlungsdifferenz zwischen Placebo und Sebelipase alfa betrug 19,55 % (SD = 3,64) und war damit ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant ( $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g = 1,31$ ; 95 %-KI = [0,77; 1,85]). Sebelipase alfa erhöhte im Vergleich zu Placebo somit deutlich die Konzentration von HDL-C. Auch in der Extensionsphase zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa mit durchschnittlich 31,6 % (SD = 28,97) in der SA/SA-Patientengruppe und 34,8 % (SD = 29,93) in der Placebogruppe ein deutlicher Anstieg der HDL-C-Werte.

Zur Baseline zeigte die Mehrzahl der Patienten der Studie LAL-CL06 eine für den LAL-Mangel charakteristische Dyslipidämie. So wiesen 19/30 Patienten (63 %) eine erhöhte LDL-C-Konzentration und 22/31 Patienten (71 %) eine erniedrigte HDL-C-Konzentration auf. Im Mittel betrug die LDL-C-Konzentration 159,7 mg/dL (SD = 57,0 mg/dL; Median = 160 mg/dL), während die die HDL-C-Konzentration bei durchschnittlich 30,7 mg/dL (SD = 9,02 mg/dL; Median = 31,1 mg/dL) lag. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa wurde sowohl eine Reduktion der LDL-C-Konzentration als auch eine Erhöhung der HDL-C-Konzentration beobachtet. Diese Effekte zeigten sich schon zu Studienwoche 48 und blieben über die gesamte Studiendauer bestehen. So wurde in der Studienwoche 144 bei 19/31 Patienten mit verfügbaren Werten eine mittlere LDL-C-Konzentration von 116,5 mg/dL

(SD = 38,98 mg/dL; Median = 121,0) und eine mittlere HDL-C-Konzentration von 39,2 mg/dL (SD = 9,52 mg/dL; Median = 38,3 mg/dL) gemessen. Außerdem war eine deutliche Erhöhung des Anteils an Patienten mit normaler LDL-C- oder HDL-C-Konzentration zu beobachten. In Studienwoche 144 wiesen 10/19 Patienten (53 %) eine normale LDL-C-Konzentration und 12/19 Patienten (63 %) eine normale HDL-C-Konzentration auf. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa trat somit eine deutliche Verbesserung der Dyslipidämie bis hin zu einer Normalisierung des Cholesterinspiegels ein.

Diese Ergebnisse wurden im Patientenregister ALX-LALD-501 bestätigt. So reduzierte sich bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten die LDL-C-Konzentration bis zur letzten Nachuntersuchung deutlich um durchschnittlich -16 % (SD = 31,2 %; Median = -22,8 %). Während zur Baseline noch die LDL-C-Werte von 56/67 Patienten (83,6 %) oberhalb der Normwertgrenze lagen, reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit erhöhtem LDL-C bis zur letzten Nachuntersuchung auf 34/65 Patienten (52,3 %). Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten waren dagegen keine wesentlichen Veränderungen der LDL-C-Konzentration zu beobachten. Der Unterschied in der absoluten Reduktion der LDL-C-Konzentration zwischen den jemals und den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,1132$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf die HDL-C-Konzentration. Dabei wurde bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten bis zur letzten Nachuntersuchung eine signifikant stärkere Erhöhung der HDL-C-Konzentration beobachtet als bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ( $p = 0,0392$ ). Auch der Anteil der Patienten mit erniedrigtem HDL-C reduzierte sich bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten deutlich von 42/70 Patienten (60 %) auf 23/67 Patienten (34,3 %).

In der Gesamtschau der Ergebnisse des Endpunkts Cholesterinspiegel zeigte sich, dass unter Sebelipase alfa mit einer Reduktion der LDL-C-Konzentration bei gleichzeitiger Erhöhung der HDL-C-Konzentration eine Verringerung der für die Erkrankung LAL-Mangel charakteristischen Dyslipidämie erzielt werden kann. In der RCT LAL-CL02 (ARISE) zeigte sich Sebelipase alfa dabei im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant überlegen, sodass insgesamt für den Endpunkt Cholesterinspiegel ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter abgeleitet wird.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Tabelle 4-22: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kategorie Lebensqualität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Gesamtscore</b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-	
	MW (SD)	6,03 (0,79)	5,23 (1,440)	-		
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-		
	MW (SD)	6,03 (0,797)	5,54 (1,278)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	9/10	-	-		
	MW (SD)	4,7 (1,39)	-	-		
	Median	4,3	-	-		
	Min; Max	2,4; 6,6	-	-		
<b>Studienwoche 20</b>						
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,12 (0,834)	5,54 (1,288)	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	6,11 (0,833)	5,80 (1,413)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		
	MW (SD)	6,2 (0,37)	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	6,2	-	-	
	Min; Max	6,0; 6,5	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,11 (0,427)	0,31 (0,788)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,20	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,8734	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,08 (0,503)	0,26 (0,770)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	
	MW (SD)	0,1 (0,27)	-	-	
	Median	0,1	-	-	
	Min; Max	-0,1; 0,2	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	1,1 (4,45)	-	-	
	Median	1,1	-	-	
	Min; Max	-2,1; 4,2	-	-	
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Abdominelle Symptome</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) –	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Doppelblindphase	MW (SD)	6,28 (1,00)	5,19 (2,259)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	13/36	7/30	-	
	MW (SD)	6,28 (1,008)	5,19 (1,961)	-	
LAL-CL06	N°/N	9/10	-	-	
	MW (SD)	4,0 (2,19)	-	-	
	Median	3,3	-	-	
	Min; Max	1,0; 7,0	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,38 (0,942)	5,19 (1,959)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,08 (1,090)	5,43 (2,267)	-	
LAL-CL06	N°/N	2/10	-	-	
	MW (SD)	6,5 (0,71)	-	-	
	Median	6,5	-	-	
	Min; Max	6,0; 7,0	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,10 (1,145)	0,00 (0,772)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	0,10	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,8351		
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	-0,21 (1,014)	0,24 (0,81)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		
	MW (SD)	0,0 (0,0)	-	-		
	Median	0,0	-	-		
	Min; Max	0,0; 0,0	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,0 (0,0)	-	-		
	Median	0,0	-	-		
	Min; Max	0,0; 0,0	-	-		
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Systemische Symptome</b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-	
	MW (SD)	6,25 (0,861)	5,77 (1,235)	-		
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-		
	MW (SD)	6,25 (0,861)	5,86 (0,957)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	9/10	-	-		
	MW (SD)	4,9 (1,30)	-	-		
	Median	4,8	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min; Max	3,2; 7,0	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,14 (0,922)	5,86 (0,957)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,29 (0,747)	6,14 (1,310)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	
	MW (SD)	6,6 (0,57)	-	-	
	Median	6,6	-	-	
	Min; Max	6,2; 7,0	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-0,11 (0,961)	0,09 (0,729)	-	
	Behandlungs-differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,20	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,7796	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,05 (0,997)	0,29 (0,540)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,6 (0,85)	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	0,6	-	-	
	Min; Max	0,0; 1,2	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>o</sup> /N	2/10	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	12,0 (16,97)	-	-	
	Median	12,0	-	-	
	Min; Max	0,0; 24,0	-	-	
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Fatigue</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>o</sup> /N	13/36	7/30	-	-
	MW (SD)	5,48 (1,041)	4,37 (1,885)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>o</sup> /N	13/36	7/30	-	
	MW (SD)	5,48 (1,041)	5,17 (1,714)	-	
LAL-CL06	N <sup>o</sup> /N	9/10	-	-	
	MW (SD)	4,2 (1,78)	-	-	
	Median	3,4	-	-	
	Min; Max	2,2; 7,0	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>o</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	5,72 (1,106)	5,17 (1,714)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	5,86 (1,037)	5,14 (1,955)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		
	MW (SD)	5,3 (0,71)	-	-		
	Median	5,3	-	-		
	Min; Max	4,8; 5,8	-	-		
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,25 (0,639)	0,80 (1,172)	-		
	Behandlungs-differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,55		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,5207		
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	0,38 (0,798)	-0,03 (0,678)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		
	MW (SD)	-0,4 (1,13)	-	-		
	Median	-0,4	-	-		
	Min; Max	-1,2; 0,4	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-4,0 (18,53)	-	-	
	Median	-4,0	-	-	
	Min; Max	-17,1; 9,1	-	-	
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Aktivität</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-
	MW (SD)	6,33 (1,171)	5,96 (1,215)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	
	MW (SD)	6,33 (1,163)	6,19 (0,997)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	9/10	-	-	
	MW (SD)	5,1 (1,95)	-	-	
	Median	6,0	-	-	
	Min; Max	1,7; 7,0	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,52 (0,949)	6,20 (0,992)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,36 (1,067)	6,29 (1,177)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	MW (SD)	6,2 (0,24)	-	-		
	Median	6,2	-	-		
	Min; Max	6,0; 6,3	-	-		
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	0,19 (0,585)	0,24 (1,159)	-		
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,05		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,8351		
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	0,03 (1,166)	0,10 (1,182)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		
	MW (SD)	-0,3 (0,94)	-	-		
	Median	-0,3	-	-		
	Min; Max	-1,0; 0,3	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-4,4 (14,07)	-	-		
	Median	-4,4	-	-		
	Min; Max	-14,3; 5,6	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Emotionale Funktionsfähigkeit</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-
	MW (SD)	5,51 (1,232)	4,83 (1,969)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	
	MW (SD)	5,50 (1,220)	5,25 (1,625)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	9/10	-	-	
	MW (SD)	4,9 (1,40)	-	-	
	Median	5,4	-	-	
	Min; Max	2,6; 6,6	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	5,58 (1,148)	5,27 (1,614)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	5,77 (1,065)	5,52 (1,656)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	
	MW (SD)	6,2 (0,09)	-	-	
	Median	6,2	-	-	
	Min; Max	6,1; 6,3	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	0,07 (0,786)	0,44 (1,280)	-		
	Behandlungs-differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,37		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,7506		
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	0,27 (0,712)	0,27 (1,359)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		
	MW (SD)	0,4 (0,44)	-	-		
	Median	0,4	-	-		
	Min; Max	0,1; 0,8	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	8,0 (8,49)	-	-		
	Median	8,0	-	-		
	Min; Max	2,0; 14,0	-	-		
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Sorgen / Beunruhigung</b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-	
	MW (SD)	6,32 (0,940)	5,29 (1,210)	-		



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	13/36	7/30	-		
	MW (SD)	6,32 (0,940)	5,60 (2,043)	-		
LAL-CL06	N°/N	9/10	-	-		
	MW (SD)	5,1 (1,62)	-	-		
	Median	5,0	-	-		
	Min; Max	2,2; 7,0	-	-		
<b>Studienwoche 20</b>						
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N°/N	13/36	7/30	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,45 (1,052)	5,60 (2,043)	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	6,28 (1,047)	6,29 (0,765)	-		
LAL-CL06	N°/N	2/10	-	-		
	MW (SD)	6,6 (0,57)	-	-		
	Median	6,6	-	-		
	Min; Max	6,2; 7,0	-	-		
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	13/36	7/30	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,12 (0,929)	0,31 (1,591)	-		
	Behandlungs-differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,19		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,5731		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	-0,05 (0,888)	0,69 (1,754)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		
	MW (SD)	0,0 (0,85)	-	-		
	Median	0,0	-	-		
	Min; Max	-0,6; 0,6	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,3 (12,87)	-	-		
	Median	0,3	-	-		
	Min; Max	-8,8; 9,4	-	-		
<b>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Gesamtscore</b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-	
	MW (SD)	83,37 (13,740)	81,01 (15,554)	-		
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-		
	MW (SD)	83,37 (13,731)	80,39 (13,447)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-		
	MW (SD)	80,9 (14,97)	-	-		
	Median	84,8	-	-		
	Min; Max	47,8; 97,8	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	81,92 (12,932)	80,38 (13,461)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	85,67 (11,652)	84,31 (12,590)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	13/18	-	-	
	MW (SD)	81,3 (11,78)	-	-	
	Median	80,4	-	-	
	Min; Max	63,0; 98,9	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-2,38 (7,746)	-0,63 (9,488)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-1,75	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,6908	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	2,92 (10,352)	3,92 (9,004)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	
	MW (SD)	1,8 (8,67)	-	-	
	Median	1,1	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min; Max	-9,8; 19,6	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	4,2 (14,59)	-	-	
	Median	1,1	-	-	
	Min; Max	-11,5; 40,9	-	-	
<b><i>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Summenscore körperliche Gesundheit<sup>i</sup></i></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-
	MW (SD)	88,20 (10,447)	84,93 (14,713)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	
	MW (SD)	88,18 (10,448)	85,19 (12,892)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-	
	MW (SD)	85,9 (19,14)	-	-	
	Median	90,6	-	-	
	Min; Max	34,4; 100,0	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	86,94 (9,087)	85,21 (12,890)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	89,63 (10,970)	88,99 (11,262)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-	
	MW (SD)	87,5 (13,92)	-	-	
	Median	92,2	-	-	
	Min; Max	62,5; 100,0	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-2,57 (9,784)	0,27 (8,262)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-2,84	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,1983	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	1,85 (10,505)	3,80 (9,230)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	
	MW (SD)	2,0 (17,30)	-	-	
	Median	0,0	-	-	
	Min; Max	-31,1; 31,1	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	8,5 (31,39)	-	-	
	Median	0,0	-	-	
	Min; Max	-33,3; 81,8	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Summenskala psychosoziale Gesundheit</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-
	MW (SD)	80,79 (17,569)	78,92 (16,764)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	
	MW (SD)	80,8 (17,566)	77,83 (15,46)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-	
	MW (SD)	78,2 (16,07)	-	-	
	Median	81,7	-	-	
	Min; Max	45,0; 96,7	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	79,24 (16,842)	77,82 (15,457)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	83,56 (12,872)	81,81 (15,266)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	13/18	-	-	
	MW (SD)	78,5 (13,43)	-	-	
	Median	76,7	-	-	
	Min; Max	50,0; 98,3	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	-2,27 (11,056)	-1,10 (12,090)	-		
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-1,17		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,9547		
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	3,48 (12,598)	3,99 (10,538)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-		
	MW (SD)	1,7 (7,67)	-	-		
	Median	1,7	-	-		
	Min; Max	-10,0; 15,0	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	3,9 (11,99)	-	-		
	Median	1,7	-	-		
	Min; Max	-11,5; 27,3	-	-		
<b><i>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Emotionale Funktionsfähigkeit</i></b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-	
	MW (SD)	78,7 (17,20)	78,7 (18,29)	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	23/25	23/23	-		
	MW (SD)	78,7 (18,29)	76,3 (19,84)	-		
LAL-CL06	N°/N	14/18	-	-		
	MW (SD)	79,6 (18,45)	-	-		
	Median	85,0	-	-		
	Min; Max	40,0; 100,0	-	-		
<b>Studienwoche 20</b>						
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N°/N	22/25	23/23	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	78,4 (21,51)	76,3 (19,84)	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	82,3 (18,04)	77,6 (22,61)	-		
LAL-CL06	N°/N	14/18	-	-		
	MW (SD)	80,7 (15,92)	-	-		
	Median	82,5	-	-		
	Min; Max	50,0; 100,0	-	-		
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	22/25	23/23	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-0,9 (16,66)	-2,4 (21,89)	-		
	Behandlungsdifferenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	1,5		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,8553		



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	4,1 (16,81)	1,3 (17,27)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-		
	MW (SD)	-0,5 (14,40)	-	-		
	Median	0,0	-	-		
	Min; Max	-20,0; 20,0	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	3,1 (23,92)	-	-		
	Median	0,0	-	-		
	Min; Max	-37,5; 50,0	-	-		
<b><i>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Soziale Funktionsfähigkeit</i></b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-	
	MW (SD)	88,0 (24,67)	85,0 (17,90)	-		
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-		
	MW (SD)	88,0 (24,67)	88,0 (15,13)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-		
	MW (SD)	85,0 (17,76)	-	-		
	Median	90,0	-	-		
	Min; Max	50,0; 100,0	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	86,1 (20,58)	88,0 (15,13)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	92,3 (12,98)	93,0 (12,13)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-	
	MW (SD)	89,3 (15,30)	-	-	
	Median	97,5	-	-	
	Min; Max	60,0; 100,0	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-2,0 (12,60)	3,0 (10,08)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-5,0	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,1369	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	4,8 (14,84)	5,0 (10,77)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	
	MW (SD)	5,9 (17,86)	-	-	
	Median	5,0	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min; Max	-20,0; 50,0	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	11,4 (31,68)	-	-	
	Median	5,6	-	-	
	Min; Max	-20,0; 100,0	-	-	
<b><i>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Schulische Funktionsfähigkeit</i></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-
	MW (SD)	75,7 (17,21)	73,0 (21,41)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	
	MW (SD)	75,7 (17,21)	69,1 (17,03)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-	
	MW (SD)	70,0 (20,10)	-	-	
	Median	70,0	-	-	
	Min; Max	30,0; 100,0	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	73,2 (19,67)	69,1 (17,03)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	76,1 (15,58)	74,8 (17,35)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	13/18	-	-	
	MW (SD)	67,7 (17,87)	-	-	
	Median	65,0	-	-	
	Min; Max	30,0; 100,0	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-3,9 (15,50)	-3,9 (12,61)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	0,0	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,5801	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	1,6 (13,57)	5,7 (10,59)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	
	MW (SD)	-0,5 (13,31)	-	-	
	Median	0,0	-	-	
	Min; Max	-30,0; 20,0	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	2,5 (19,75)	-	-	
	Median	0,0	-	-	
	Min; Max	-33,3; 36,4	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; SE: Standardfehler; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; CLDQ-Fragebogen: Chronic Liver Disease Questionnaire-Fragebogen; PedsQL<sup>TM</sup>: Pediatric Quality of Life Inventory.</p> <p>a: Der CLDQ-Fragebogen beinhaltet 29 Items in den folgenden Domänen: Fatigue, Aktivität, emotionale Funktion, abdominale Symptome, systemische Symptome und Beunruhigung/Sorgen. Für jede Domäne gibt es Antwortoptionen in Form einer 7-Punkte-Skala von der schlechtesten (0 = jederzeit/immer) bis zur besten Funktion (7 = zu keiner Zeit/nie). Einzelne Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin. Der CLDQ-Fragebogen wurde von Patienten <math>\geq 17</math> Jahren selbst ausgefüllt.</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion.</p> <p>c: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL02 (ARISE – offene Extensionsphase) fand in Studienwoche 52 und in der Studie LAL-CL06 in Studienwoche 144 statt.</p> <p>d: Der PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen enthält vier multidimensionale Skalen (körperliche Funktionsfähigkeit, emotionale Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit, schulische Funktionsfähigkeit) mit insgesamt 23 Items. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion (nie), 4 = schlechteste Funktion (immer)); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 invertiert. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin. Eine MCID liegt bei einer Veränderung des Gesamtscores um 4,4 Punkte vor (4). Der Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis <math>\leq 18</math> Jahren (LAL-CL02 (ARISE)) bzw. von 5 bis <math>&lt; 18</math> Jahre (LAL-CL06) ausgefüllt.</p> <p>e: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>f: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>g: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>h: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p> <p>i: Der Summenscore körperliche Gesundheit entspricht der Domäne „Körperliche Funktionalität“. Letztere wird daher nicht separat dargestellt.</p>					

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 anhand der Fragebögen CLDQ und PedsQL erhoben (Tabelle 4-22). Der Fragebogen CLDQ wurde nur von Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren, wobei die einzelnen Domänen und der Gesamtscore eine Spanne von 1 bis 7 haben und höhere Werte auf eine höhere Lebensqualität hindeuten. Der Fragebogen PedsQL wurde von Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren ausgefüllt. Die Werte des PedsQL reichen von 1 bis 100, wobei höhere Werte eine höhere Lebensqualität anzeigen. Die MCID für die Veränderung des Gesamtscores beträgt 4,4 Punkte. Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe von CLDQ und PedsQL sowie SF-36 erhoben. Aufgrund der stark limitierten Datenlage insbesondere in der Gruppe der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten können diese Daten jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

In der Studie LAL-CL02 (ARISE) betrug der CLDQ-Gesamtscore zur Baseline bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten durchschnittlich 6,03 Punkte (SD = 0,79) und bei den Patienten der Placebogruppe entsprechend 5,23 Punkte (SD = 1,44). Somit hatten die Patienten zur Baseline im Mittel einen CLDQ-Gesamtscore, der keine große Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität andeutet. Vergleichbare Werte wurden für den Gesamtscore in beiden Behandlungsarmen auch am Ende Doppelblindphase in Studienwoche 20 sowie zur letzten verfügbaren Messung der offenen Extensionsphase berichtet. Dabei waren jeweils nur geringfügige Veränderungen des CLDQ-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline zu beobachten. Zur Baseline war auch der PedsQL-Gesamtscore in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und betrug durchschnittlich 81,01 Punkte (SD = 15,55) bei den Patienten der Placebogruppe und 83,37 Punkte (SD = 13,74) bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten. Auch diese Werte deuten nur eine leichte Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die chronische Erkrankung an. Auch hier waren am Ende der Doppelblindphase sowie zur letzten verfügbaren Messung der offenen Extensionsphase in beiden Behandlungsarmen keine wesentlichen Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festzustellen.

Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie LAL-CL06 beobachtet. Auch hier wiesen die Patienten zur Baseline mit einem mittleren CLDQ-Gesamtscore von 4,7 Punkten (SD = 1,39 Punkte; Median = 4,3 Punkte) bzw. einem mittleren PedsQL-Gesamtscore von 80,9 Punkten (SD = 14,97 Punkte; Median = 84,8 Punkte) nur eine geringe Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Im Verlauf der Studie zeigte sich eine numerische Verbesserung des CLDQ-Gesamtscores, sodass die von den Patienten berichtete Lebensqualität über die Studiendauer im Mittel leicht auf 6,2 Punkte (SD = 0,4 Punkte; Median = 6,2) anstieg. Im Hinblick auf den PedsQL war keine wesentliche Veränderung des Gesamtscores zu beobachten.

Insgesamt wiesen die Patienten der Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 zur Baseline nur eine geringe Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Es zeigten sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa keine wesentlichen Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und

Erwachsenenalter, sodass für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa nicht belegt ist.

### Sicherheit

#### Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Sicherheit für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Unerwünschtes Ereignis	LAL-CL02 (ARISE)				LAL-CL06 <sup>e</sup>	ALX-LALD-501 <sup>e,f</sup>
	Doppelblindphase		Offene Extensionsphase			
	Sebelipase alfa	Placebo <sup>d</sup>	SA/SA	PBO/SA <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>
	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)
N	36	30	36	30	31	89
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>						
<b>Gesamtrate UE<sup>a</sup></b>	- <b>31 (86)</b>	- <b>28 (93)</b>	- <b>35 (97)</b>	- <b>29 (97)</b>	<b>773</b> <b>31 (100)</b>	<b>61</b> <b>28 (31,5)</b>
Mild	-	-	-	-	654 8 (26)	-
Moderat	-	-	-	-	108 19 (61)	-
Schwer	- 3 (8)	- 1 (3)	- 3 (8)	- 3 (10)	11 4 (13)	2 2 (2,2)
Nicht schwer	-	-	-	-	-	56 26 (29,2)
Tod	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)
Therapie-assoziierte UE	- 5 (14)	- 6 (20)	- 7 (19)	- 11 (37)	46 10 (32)	-
Zusammenhängend	-	-	-	-	-	6 4 (4,5)
Nicht zusammenhängend	-	-	-	-	-	55 26 (29,2)
Anpassung der Dosierung aufgrund von UE <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-
UE, die zum Therapieabbruch führten	- 1 (3)	-	- 0 (0)	- 0 (0)	1 1 (3)	0 0 (0)

Unerwünschtes Ereignis	LAL-CL02 (ARISE)				LAL-CL06 <sup>e</sup>	ALX-LALD-501 <sup>e,f</sup>
	Doppelblindphase		Offene Extensionsphase			
	Sebelipase alfa	Placebo <sup>d</sup>	SA/SA	PBO/SA <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>
	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)
<b>Gesamtrate SUE<sup>a</sup></b>	- 2 (6)	- 1 (3)	- 6 (17)	- 5 (17)	<b>21 10 (32)</b>	<b>6 6 (6,7)</b>
Milde SUE	-	-	-	-	1 1 (3)	-
Moderate SUE	-	-	-	-	11 6 (19)	-
Schwere SUE	-	-	-	-	9 3 (10)	2 2 (2,2)
Nicht schwere SUE	-	-	-	-	-	4 4 (4,5)
Therapie-assozierte SUE	- 1 (3)	- 0 (0)	-	-	2 1 (3)	-
Zusammenhängend	- 1 (3)	- 0 (0)	- 0 (0)	- 1 (3)	-	0 0 (0)
Nicht zusammenhängend	-	-	-	-	-	6 6 (6,7)
SUE, die zum Therapieabbruch führten	-	-	-	-	1 1 (3)	-
<b><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: IAR</i></b>						
IAR <sup>e</sup>	- 2 (6)	- 4 (13)	- 3 (8)	- 10 (33)	26 3 (10)	4 2 (2,2)
Mangelnde/r Wirksamkeit/therapeutischer Effekt oder Verlust des klinischen Ansprechens	-	-	-	-	-	0 0 (0)
Fehler bei der Medikation und anderer nicht vorgesehener Gebrauch einschließlich Fehlanwendung, Missbrauch	-	-	-	-	-	0 0 (0)



Unerwünschtes Ereignis	LAL-CL02 (ARISE)				LAL-CL06 <sup>e</sup>	ALX-LALD-501 <sup>e,f</sup>
	Doppelblindphase		Offene Extensionsphase			
	Sebelipase alfa	Placebo <sup>d</sup>	SA/SA	PBO/SA <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>
	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)
oder Überdosis						
Krankheitsprogression	-	-	-	-	-	0 0 (0)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Immunogenität</b>						
N getestet	35	30	-	-	31	4 2 (2,2)
ADA positiv	- 5 (14)	- 0 (0)	- 5 (14)	- 1 (3)	- 2 (6)	0 0 (0)
davon neutralisierend	- 0 (0)	- 0 (0)	- 1 (20)	- 1 (100)	- 0 (0)	0 0 (0)
ADA negativ	- 30 (86)	- 30 (100)	- 31 (86)	- 29 (97)	-	0 0 (0)
Unbekannt bzw. fehlendes Ergebnis	-	-	-	-	-	4 2 (2,2)
Aufnahme in die Zelle negativ	-	-	-	-	-	0 0 (0)
Aufnahme in die Zelle positiv	-	-	-	-	-	0 0 (0)
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; E: Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; IAR: Infusions-assoziierte Reaktion(en); ADA: anti-drug antibody</p> <p>a: Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, n (%), werden dem schwersten erlebten Ereignis zugeordnet; während die Anzahl der Ereignisse je Schweregrad insgesamt angegeben werden.</p> <p>b: Anpassungen in der Dosierung umfassen eine Verminderung der Dosis, eine Unterbrechung der Dosierung sowie ein dauerhaftes Einstellen der Infusionen.</p> <p>c: IAR schließt alle Ereignisse ein, die während einer Sebelipase alfa-Infusion oder innerhalb von vier Stunden nach einer Sebelipase alfa-Infusion auftraten und die durch einen Prüfarzt als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden.</p> <p>d: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig. In der Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurde, wurden keine Daten zur Kategorie Sicherheit erhoben.</p> <p>e: Es wurden keine Daten bei Kontrollgruppen erhoben.</p> <p>f: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p>						

In der Kategorie Sicherheit wurden unerwünschte Ereignisse (UE) und UE von besonderem Interesse in den Studien LAL-CL02, LAL-CL06 und im Patientenregister ALX-LALD-501 bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erhoben (Tabelle 4-23).

Bezüglich der Gesamtrate der UE und hinsichtlich der als mit der Therapie zusammenhängend eingestuften UE (Therapie-assoziierte UE) traten in der Sebelipase alfa-Gruppe in der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) bei weniger Patienten UE auf als in der Placebo-Gruppe. In der Sebelipase alfa-Gruppe wurden bei 31/36 Patienten (86 %) UE bzw. bei 5/36 Patienten (14 %) Therapie-assoziierte UE berichtet. In der Placebo-Gruppe wurden bei insgesamt 28/30 Patienten (93 %) UE und bei 6/30 Patienten (20 %) mit der Therapie-assoziierte UE berichtet. Schwere UE wurden bei 3/36 (8 %) der Sebelipase alfa-Patienten und bei einem Placebo-Patienten (1/30 Patienten bzw. 3 %) gemeldet. Therapie-assoziierte SUE wurden lediglich bei einem Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe berichtet. Die IAR-Gesamtrate betrug in der Sebelipase alfa-Gruppe 6 % (2/36 Patienten) und in der Placebo-Gruppe 13 % (4/30 Patienten). In der gesamten Doppelblindphase gab es nur einen Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe (1/36 Patienten bzw. 3 %), der aufgrund des Auftretens von UE aus der doppelblinden Behandlungsphase ausgeschlossen wurde, und es traten keine Todesfälle auf. Unter Behandlung mit Sebelipase alfa traten bei 6 % der Patienten (2/36 Patienten) und somit bei einem geringeren Anteil an Patienten IAR auf als in der Placebo-Gruppe (4/30 Patienten bzw. 13 %). In der Sebelipase alfa-Gruppe gab es 5/35 Patienten (14 %) mit positivem ADA-Testergebnis. Diese waren aber alle in ihrer Wirkung nicht neutralisierend und es lag keine Hemmung der LAL-Enzymaktivität vor. Somit gab es keine Hinweise, die auf eine Beeinträchtigung der Behandlung mit Sebelipase alfa durch Antikörperbildung hindeuten.

In der offenen Extensionsphase war die Gesamtrate der UE mit jeweils 97 % der Patienten in der SA/SA-Gruppe (35/36 Patienten) und der PBO/SA-Gruppe (29/30 Patienten) identisch. Der Anteil der Patienten mit Therapie-assoziierten UE war mit 7/36 SA/SA-behandelten Patienten (19 %) deutlich niedriger als bei den PBO/SA-behandelten Patienten (11/30 Patienten bzw. 37 %). IAR wurden bei 3/36 SA/SA-Patienten (8 %) und somit bei weniger Patienten festgestellt als in der PBO/SA-Patientengruppe, in der bei 10/30 Patienten (33 %) mindestens eine IAR auftrat. Die nachgewiesenen ADA zeigten weitestgehend keine neutralisierende Wirkung.

In der Studie LAL-CL06 wurden bei allen 31 Patienten (100 %) UE gemeldet, wobei bei 10/31 Patienten (32 %) mit der Therapie assoziierte UE auftraten. Die Mehrzahl der UE wurde als mild (84,6 %) und nicht schwerwiegend (97,3 %) eingestuft. SUE wurden bei 10/31 Patienten (32 %) dokumentiert und lediglich bei 3/31 Patienten (10 %) traten IAR auf. Nur bei 1/31 Patienten (3 %) führte ein UE zu einem Therapieabbruch und während der gesamten Studie ist kein Patient verstorben. Außerdem wurden nur bei 2/31 Patienten (6 %) Antikörper gegen Sebelipase alfa nachgewiesen, welche jedoch kein neutralisierendes Potenzial besaßen. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden nur bei 28/89 europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (31,5 %) UE gemeldet, wovon die meisten nicht schwer waren. Bei keinem der 6/89 Patienten (6,7 %), die ein SUE erlebten, wurde dies als Therapie-assoziiert eingestuft. 2/89 Patienten (2,2 %) hatten eine IAR. Nur 1/89 Patienten

(1,1 %) bildete Antikörper gegen Sebelipase alfa, die nicht neutralisierend waren. Auch während der Beobachtungsdauer im Rahmen des Patientenregisters war kein Patient verstorben.

Insgesamt weist Sebelipase alfa damit bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ein gutes Sicherheitsprofil auf und wurde von den Patienten gut vertragen. In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, sodass ein höherer oder geringerer Schaden von Sebelipase alfa für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht belegt ist.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

#### ***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Da es sich beim LAL-Mangel um eine genetische Erkrankung handelt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es generell keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Außerdem wurde in allen im Nutzendossier dargestellten klinischen Studien die Mehrheit der Patienten in europäischen Studienzentren untersucht und behandelt. So betrug der Anteil der Patienten in europäischen Zentren in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 mit Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter jeweils ca. 60 %. In den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08, in denen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter untersucht wurden, war der Anteil der Patienten in europäischen Zentren mit 80 % bzw. 90 % noch höher. Somit sind die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Im Patientenregister ALX-LALD-501 werden weltweit Patienten mit LAL-Mangel unabhängig von einer Behandlung mit Sebelipase alfa beobachtet. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung konnten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 1. Juni 2020 lediglich 5 Patienten in Deutschland rekrutiert werden. Damit ist eine aussagekräftige Analyse der Ergebnisse ausschließlich für in Deutschland ansässige Patienten nicht möglich. Um dennoch eine bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse des Registers ALX-LALD-501 auf den deutschen Versorgungskontext zu ermöglichen, wurden im hier vorliegenden Dossier zusätzlich zu den Daten der globalen Patientenkohorte separat die Daten der Patienten aus Europa präsentiert, da die Versorgung der Patienten mit LAL-Mangel innerhalb Europas als vergleichbar betrachtet werden kann. Somit liefern insbesondere die Analysen der europäischen Patientenkohorte Ergebnisse, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

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

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

### ***Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter***

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

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

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Das vorliegende Dossier stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens der Enzyersatztherapie (ERT) Sebelipase alfa dar. Bei Sebelipase alfa (Kanuma®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer sehr seltenen Erkrankung und somit eine Orphan Drug (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 17. Dezember 2010 (EU/3/10/827), nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Erkrankungen).

### Patientenpopulation

Sebelipase alfa wird angewendet zur langfristigen Enzyersatztherapie (ERT) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) (5). LAL-Mangel ist eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine progressive lysosomale Akkumulation von Cholesterinestern und Triglyzeriden in multiplen Organsystemen, insbesondere in Leber und Milz, charakterisiert wird. Ursache ist ein genetisch bedingter Defekt im Enzym LAL, der eine sehr geringe oder fehlende Enzymaktivität zur Folge hat. Sebelipase alfa stellt eine ERT dar, die direkt an der Ursache der Symptome ansetzt.

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

- bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitender LAL-Mangel,
- LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, bei dem eine variable geringe Enzymrestaktivität vorhanden ist.

Beide Verläufe beschreiben unterschiedliche Ausprägungen der Erkrankung des LAL-Mangels, für die in der aktuell gültigen Produktinformation unterschiedliche Dosierungen und Infusionsfrequenzen empfohlen werden (5). Aufgrund dieser Unterschiede wird die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sebelipase alfa hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für beide Patientengruppen separat demonstriert: Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.

### **Intervention**

Die zur Bewertung stehende Intervention ist die medikamentöse Therapie mit Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel. Sebelipase alfa ist eine rekombinant hergestellte, humane saure lysosomale Lipase (rhLAL), die dem Patienten intravenös appliziert wird und das fehlende Enzym ersetzt. Die Behandlung mit Sebelipase alfa ist daher eine Enzymersatztherapie (ERT). Sebelipase alfa wird durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt und aus dem Eiweiß einer gentechnisch veränderten Kammhuhn Henne (transgenes *Gallus*) aufgereinigt. Das Arzneimittel Sebelipase alfa besteht aus einer sterilen wässrigen Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/mL Sebelipase alfa und 33 mg Natrium. Sebelipase alfa wird in Einmal-Durchstechflaschen aus Glas mit einem Volumen von 10 mL konfektioniert, die als Basis für die Infusionslösung dienen.

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 (5). 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. Aufgrund der individuellen Dosierung wird keine Einschränkung der Dosierung für die Nutzenbewertung vorgenommen.

### **Vergleichstherapie**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens 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.

### **Endpunkte**

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einer Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verlängerung des Überlebens, einer Verringerung von

Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa zur Behandlung des LAL-Mangels werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

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

- Mortalität – Gesamtüberleben
- Morbidität – Hepatomegalie
- Morbidität – Splenomegalie
- Morbidität – Altersabhängiges Gewicht
- Morbidität – Allgemeine kindliche Entwicklung (Denver II-Entwicklungstest)
- Morbidität – ALT-Konzentration
- Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Infusions-assoziierte Reaktionen, Immunogenität)

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

- Morbidität – Leberzirrhose (Ishak-Score, Child-Pugh-Klassen)
- Morbidität – Hepatische Steatose
- Morbidität – Hepatomegalie
- Morbidität – Splenomegalie
- Morbidität – Altersabhängiges Gewicht (nur Kinder und Jugendliche  $\leq 18$  Jahre)
- Morbidität – Allgemeine kindliche Entwicklung (Denver II-Entwicklungstest, nur Kinder bis 6 Jahre)
- Morbidität – ALT-Konzentration
- Morbidität – Cholesterinspiegel (LDL-C, HDL-C)
- Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CLDQ, PedsQL)
- Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Infusions-assoziierte Reaktionen, Immunogenität)

**Studientypen**

Trotz der Seltenheit des LAL-Mangels und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurde ein umfangreiches klinisches Studienprogramm entwickelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter und bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach den höchsten methodischen Standards zu untersuchen.

Zusammenfassend waren die folgenden Untersuchungen im klinischen Entwicklungsprogramm enthalten und liefern die Daten für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sebelipase alfa:

- Die multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte (20 Wochen) bzw. einarmige (Extension) Phase 3 Interventionsstudie LAL-CL02 (ARISE) (abgeschlossen);
- die multizentrische, multinationale, offene, einarmige Phase 2/3 Interventionsstudie LAL-CL03 (VITAL) (abgeschlossen);
- die multizentrische, multinationale, offene, einarmige Phase 2 Interventionsstudie LAL-CL06 (abgeschlossen);
- die multizentrische, multinationale, offene, einarmige Phase 2 Interventionsstudie LAL-CL08 (abgeschlossen);
- die retrospektive, historische Kohortenstudie LAL-1-NH01 (abgeschlossen);
- das nicht-interventionelle Patientenregister ALX-LALD-501 (laufend; letzter Datenschnitt vom 01. Juni 2020).

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

In den abgeschlossenen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren bzw. bis zu 3 Jahren untersucht. Diese langen Beobachtungszeiten ermöglichen valide Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Sebelipase alfa als intravenöse Infusion in der Behandlung von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter. Diese Patientengruppe ist durch einen schnell progredienten und fatalen Krankheitsverlauf gekennzeichnet. Aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit geeigneter Behandlungsalternativen versterben betroffene Säuglinge in der Regel in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten. Im Hinblick auf diese ethischen Aspekte wurde in den beiden klinischen Studien auf einen parallelen Kontrollarm mit Placebo-Behandlung verzichtet. Um dennoch einen Vergleich der Effekte von Sebelipase alfa mit jenen ohne Behandlung zu ermöglichen, wurden die Daten aus den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 mit den Daten der Patienten aus der retrospektiven historischen Kohortenstudie LAL-1-NH01 zum natürlichen Krankheitsverlauf verglichen. Generell sind randomisierte kontrollierte Studien zwar der methodische Goldstandard bei der Erbringung von Evidenz für einen Behandlungseffekt. Nichtsdestotrotz wurde der Ansatz der historischen Vergleiche bereits in anderen Orphan- und Nicht-Orphan-Anwendungsgebieten angewendet und auch als valides Bewertungsinstrument unter unsicheren Bedingungen akzeptiert (6-8). Somit wird in diesem Nutzendossier die bestverfügbare Evidenz für die Population der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter vorgelegt.

#### ***Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter***

In der randomisierten, verblindeten, kontrollierten, abgeschlossenen Studie LAL-CL02 (ARISE), der besten verfügbaren Evidenzstufe, wurde der therapeutische Effekt von Sebelipase



alfa als intravenöse Infusion in der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter über einen Zeitraum von 20 Wochen im Vergleich zu Placebo beurteilt. In der 20-wöchigen initialen Evaluationsperiode der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurden 66 Patienten untersucht, von denen 36 Patienten randomisiert ausgewählt und mit Sebelipase behandelt wurden, während 30 randomisiert ausgewählten Patienten ein Placebo verabreicht wurde. 65 Patienten schlossen die 20-wöchige initiale Evaluationsperiode ab. Im Rahmen der offenen Extensionsphase dieser Studie, in der alle 65 Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wurden die Patienten insgesamt bis zu 256 Wochen (ca. 5 Jahre) behandelt und beobachtet. Unterstützende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa in dieser Patientengruppe liefert zudem die offene, einarmige Studie LAL-CL06, in der weitere 31 Patienten in einem Alter von mindestens 8 Monaten über eine Dauer von bis zu 144 Wochen (ca. 3 Jahre) mit Sebelipase alfa behandelt wurden. Mit der RCT LAL-CL02 (ARISE) und den Ergänzungen aus der Interventionsstudie LAL-CL06 wird in diesem Nutzendossier die bestverfügbare Evidenz für die Population der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter vorgelegt.

### ***Patientenregister ALX-LALD-501***

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

## **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

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

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Arzneimittel Sebelipase alfa zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Patienten aller Altersgruppen mit einem LAL-Mangel beschrieben werden. Ergänzend zur Auflistung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien bzw. der Studien des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien für die Nutzenbewertung sind im Folgenden dargestellt. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

### **Studienpopulation**

Die Studienpopulation umfasst Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

### **Prüfintervention**

Die Intervention, für die das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens dargestellt werden soll, ist die intravenöse Gabe von Sebelipase alfa (Kanuma®). Für den Einschluss einer Untersuchung mit Sebelipase alfa in die Nutzenbewertung musste über den gesamten Verlauf einer Studie mindestens ein Patient entsprechend der aktuell gültigen Produktinformation mit Sebelipase alfa behandelt werden (5).

### **Vergleichstherapie**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens 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.

### **Endpunkte**

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zur Sicherheit und Verträglichkeit.

### **Studientyp**

Für die Nutzenbewertung wurden klinische Studien und nicht-interventionelle Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sebelipase alfa in Betracht gezogen.

### **Studiendauer**

Bezüglich der Studiendauer wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

## Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-24: Übersicht der Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1: Studienpopulation	Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel)	Andere Patientenpopulation
A2: Prüfindervention	Intravenöse Gabe von Sebelipase alfa (mindestens ein Patient erhielt im Verlauf der Studiendauer eine Behandlung mit Sebelipase alfa nach der aktuell gültigen Fachinformation)	Andere Prüfindervention, kein Patient erhielt im Verlauf der Studiendauer eine Behandlung mit Sebelipase alfa nach der aktuell gültigen Fachinformation
A3: Vergleichstherapie	Keine Einschränkung <sup>a</sup>	
A4: Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul>	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5: Studientyp	Klinische Studien oder nicht-interventionelle Untersuchungen mit Sebelipase alfa	Tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, Fallstudien, Expanded Access Studies (Compassionate Use-Programme), nicht systematische Reviews
A6: Studiendauer	Keine Einschränkung	
A7: Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8: Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial)
<p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens 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.</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen

werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle*

*Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Um zur Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa zur langfristigen Enzyersatztherapie bei Patienten aller Altersgruppen mit einem LAL-Mangel jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte am 19. Oktober 2020 jeweils eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Sebelipase alfa in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche Dialog sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche der Cochrane Library. Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-B beschrieben sind.

Für die Suche in der Datenbank CENTRAL wurden keine Einschränkungen vorgenommen. In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suche jeweils auf humane/nicht-tierexperimentelle sowie auf englisch- und deutschsprachige Studien eingeschränkt. In der Datenbank EMBASE wurden zudem alle bereits zuvor in der Datenbank MEDLINE identifizierten Treffer als Duplikate ausgeschlossen. Außerdem wurden in der Datenbank EMBASE alle weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, die nicht als RCT identifiziert wurden und ausschließlich als Publikationstyp „Conference abstract“ gekennzeichnet waren.

Zur Identifikation von RCT wurde jeweils der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) eingesetzt (9). Für die Datenbank MEDLINE wurde hierfür zusätzlich der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (2008) angewandt (10). Alle nicht als RCT identifizierten Publikationen wurden als weitere Untersuchungen in Betracht gezogen.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte zwischen dem 16. und 22. Oktober 2020 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>). Die Suche erfolgte jeweils nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sebelipase alfa (Kanuma®) zur Behandlung von LAL-Mangel. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Anzahl der Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien

sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D dargestellt. Die gesamte Recherche ist in Modul 5 dokumentiert.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff](http://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff)) wurde am 21. Oktober 2020 nach den oben beschriebenen Vorgaben durchgeführt. Es wurde eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Sebelipase alfa (verwendete Suchbegriffe: Sebelipase

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

alfa, Kanuma) vorgenommen. Dabei wurden alle Treffer im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren gesichtet.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die Selektion der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurden alle Duplikate eliminiert. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand der Titel und Abstracts identifiziert und im Volltext gesichtet. Dabei wurden die Studien auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert. Nach der Sichtung aller als potenziell relevant beurteilten Volltexte wurde schließlich eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

#### **Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst.

#### **Suche auf der Internetseite des G-BA**

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und



zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt gemäß der oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dargestellt. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

### **Randomisierte kontrollierte Studien**

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die randomisierten, verblindeten ersten 20 Wochen der Studie LAL-CL02 (ARISE).

#### *A. Verzerrungsaspekte auf Studienebene:*

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandelnden
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

#### *B. Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene:*

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- Sonstige Aspekte

Dabei wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet im Gegenzug darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern könnte. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als

„hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt führte jedoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus dem Nutzendossier.

### Weitere Untersuchungen

Die Studien LAL-CL06, LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 und LAL-1-NH01 sowie das nicht-interventionelle Patientenregister ALX-LALD-501 und die offene Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) sind nicht randomisiert und nicht kontrolliert. Damit muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeschrieben. Aus diesem Grund wurde auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene im Anhang 4-F verzichtet. Dennoch wurden auf Endpunktebene einzelne Aspekte, wie zum Beispiel die Einhaltung des ITT-Prinzips, bewertet. Auf Endpunktebene wurden außerdem Aspekte u. a. zur Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte für die RCT LAL-CL02 (ARISE) anhand des CONSORT-Statements (siehe auch Anhang 4-E) und für die

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

weiteren Untersuchungen LAL-CL06, LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 und LAL-1-NH01 sowie für das Patientenregister ALX-LALD-501 nach dem TREND-Statement.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa erfolgt anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten prospektiven Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 mit Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter sowie anhand der RCT LAL-CL02 (ARISE) und der offenen prospektiven Studie LAL-CL06 mit Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter. In die Darstellung der Ergebnisse ist außerdem das nicht-interventionelle Patientenregister ALX-LALD-501 eingeschlossen, in dem jemals und niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten beider Patientengruppen beobachtet wurden.

Da es vor der Zulassung von Sebelipase alfa keine alternativen Therapien für die Behandlung des LAL-Mangels gab, lag für die Durchführung der Studien kein aktiver Komparator vor. Ein Placebo-Behandlungsarm wurde aus ethischen Gründen durch den schnell progredienten und fatalen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter ohne Aussicht auf spontane Verbesserung oder alternative Therapien nicht eingesetzt. Aus diesem Grund wurde die retrospektive, nicht-interventionelle Studie LAL-1-NH01 durchgeführt, die die Krankheitssymptomatik und den natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter charakterisiert und als Kontrollpopulation für die Studien LAL-CL03 (VITAL)

und LAL-CL08 herangezogen wird. Gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerFO des G-BA ist es anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstruktionen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen. Dies erscheint aus oben genannten Gründen gerechtfertigt.

Tabelle 4-25: Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer (Behandlung)
LAL-CL03 (VITAL)	einarmig/ offen	Säuglinge mit frühen Gedeihstörungen aufgrund von LAL-Mangel	Sebelipase alfa (n = 9)	Bis zu 5 Jahre
LAL-CL08	einarmig/ offen	Säuglinge mit frühen Gedeihstörungen aufgrund von LAL-Mangel	Sebelipase alfa (n = 10)	Behandlung bis zu 3 Jahre
LAL-1-NH01	retrospektiv/ beobachtend/ nicht-interventionell	Säuglinge mit LAL-Mangel	Keine Prüf-Intervention; Retrospektive Studie, die den natürlichen Krankheitsverlauf beschreibt (n = 36)	2,5 Jahre
LAL-CL02 (ARISE)	RCT, doppelblind/ parallel offene, einarmige Extensionsphase	Patienten $\geq 4$ Jahre mit LAL-Mangel	Sebelipase alfa (n = 36) Placebo (n = 30) Ab Woche 20: Sebelipase alfa (n = 66)	20 Wochen doppelblind, Woche 22 - 256 einarmige Extension
LAL-CL06	einarmig/offen	Personen $> 8$ Monate mit LAL-Mangel ohne frühe Gedeihstörung im Säuglingsalter	Sebelipase alfa (n = 31)	2,76 Jahre (144 Wochen)
ALX-LALD-501	Offen, keine Behandlungsvorgabe	Patienten mit LAL-Mangel	Studienpopulation: 164 globale Patienten (35 niemals mit Sebelipase alfa behandelt, 129 jemals mit Sebelipase alfa behandelt) 132 europäische Patienten (34 niemals mit Sebelipase alfa behandelt, 98 jemals mit Sebelipase alfa behandelt; insgesamt	Keine Vorgaben

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer (Behandlung)
			5 Patienten in Deutschland)	

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die in den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien LAL-CL03, LAL-CL08 und LAL-1-NH01 untersucht wurden, sind in Tabelle 4-26 zusammengefasst. Tabelle 4-27 zeigt die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 eingeschlossenen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.

Tabelle 4-26: Patientencharakteristika der Studien mit Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01
<b>Demografische Parameter</b>			
Geschlecht	ja	ja	ja
Ethnische Zugehörigkeit	ja	ja	ja
Ethnizität	ja	ja	ja
Alter beim Auftreten erster Symptome	ja	ja	ja
Alter bei Diagnose	ja	ja	ja
Medianalter zu Studienbeginn	ja	ja	nein
<b>Krankheitsspezifische Parameter</b>			
Altersabhängiges Gewicht (WFA) zur Geburt <sup>a</sup>	ja	ja	ja
ALT- zu Baseline bzw. vor der Diagnose	ja	ja	ja
Hepatomegalie zur Baseline	nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>b</sup>
Splenomegalie zur Baseline	nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>b</sup>
a: wenn nicht ermittelbar, erster gemessener Wert			
b: aufgrund unvollständiger und heterogen ermittelter Ergebnisse werden Hepatomegalie und Splenomegalie in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-1-NH01 nicht separat zum Baseline-Zeitpunkt dargestellt.			

Tabelle 4-27: Patientencharakteristika der Studien mit Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	LAL-CL02 (RCT und Extension)	LAL-CL06
<b>Demografische Parameter</b>		
Geschlecht	ja	ja
Ethnische Zugehörigkeit	ja	ja
Ethnizität	ja	ja
Alter bei Einverständnis	ja	ja
<b>Krankheitsspezifische Parameter</b>		
Altersabhängiges Gewicht (WFA) zu Baseline bei Kindern <sup>b</sup>	nein	ja
ALT- zu Baseline	ja	ja
LDL-C zu Baseline	ja	ja
Hepatomegalie	ja	ja
Leberfettanteil	ja	ja
Splenomegalie	ja	ja
Milzfettanteil	ja	ja

Die Baseline-Charakteristika der im Patientenregister ALX-LALD-501 beobachteten Patienten werden bei der Beschreibung der Studienpopulation sowie bei der Beschreibung der Ergebnisse zum Zusatznutzen der jeweiligen Endpunkte detailliert dargestellt.

### Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa wurden patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht. Einschränkungen im Einsatz der Endpunkte bezüglich Verlaufsform oder Alter der Patienten werden nach der Zusammenfassung beschrieben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Sebelipase alfa

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter				Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		
			LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01	ALX-LALD-501	LAL-CL02 (ARISE)	LAL-CL06	ALX-LALD-501
<b>Mortalität</b>	Gesamtüberleben	Todesalter	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 12 Monaten	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 24 Monaten	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 36 Monaten	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 48 Monaten	X	-	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 60 Monaten	X	-	X	-	-	-	-
<b>Morbidität</b>	Leberzirrhose	Ishak-Score	-	-	-	X	X	X	X
		Child-Pugh-Klasse	-	-	-	-	-	X	-
	Hepatische Steatose	Leberfettanteil	-	-	-	-	X	X	-
		Anteil Patienten mit einer Fettleber	-	-	-	X	-	-	X
	Hepatomegalie	Lebervolumen	X	X	-	X	X	X	X
		Anteil Patienten mit Hepatomegalie	-	-	X	X	-	-	X
	Splénomegalie	Milzvolumen	X	X	-	X	X	X	X
		Anteil Patienten mit Splénomegalie	-	-	X	X	-	-	X
	Altersabhängiges	Perzentile	X	X	X	X	-	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter				Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		
			LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01	ALX-LALD-501	LAL-CL02 (ARISE)	LAL-CL06	ALX-LALD-501
	Gewicht								
	Allgemeine kindliche Entwicklung	Denver II-Entwicklungstest	X	X	-	-	-	X <sup>b</sup>	-
	Fatigue	FACIT-Fatigue	-	-	-	-	X	X	-
	ALT-Konzentration	ALT-Konzentration	X	X	X	X	X	X	X
		ALT-Normalisierung	-	-	-	X	X	X	X
	Cholesterinspiegel	LDL-C-Konzentration	-	-	-	X	X	X	X
		HDL-C-Konzentration	-	-	-	X	X	X	X
<b>Lebensqualität</b>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	CLDQ	-	-	-	-	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>
		PedsQL™	-	-	-	-	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>
		SF-36	-	-	-	-	-	-	X <sup>e</sup>
<b>Sicherheit</b>	Unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad	X	X	-	X	X	X	X
		Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität	X	X	-	X	X	X	X
		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	X	X	-	X	X	X	X
		Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:	X	X	-	X	X	X	X

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter				Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		
			LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01	ALX-LALD-501	LAL-CL02 (ARISE)	LAL-CL06	ALX-LALD-501
		Infusionsassoziierte Reaktionen  Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Immunogenität	X	X	-	X	X	X	X
<p>FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ALT: Alanin-Aminotransferase; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol; CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory; SF-36: Short Form Health 36</p> <p>a: Das altersabhängige Gewicht (WFA) wurde in der Studie LAL-CL06 bei Patienten &lt; 18 Jahre erhoben.</p> <p>b: Die allgemeine kindliche Entwicklung wurde in der Studie LAL-CL06 bei Patienten beurteilt, die nicht älter als 6 Jahre waren.</p> <p>c: Der CLDQ-Fragebogen wurde von Patienten ≥ 17 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor.</p> <p>d: Der PedsQL™-Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von zwei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der globalen Patientenkohorte sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor. In der europäischen Kohorte konnten bei keinem Patienten Daten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung erhoben werden.</p> <p>e: Der SF-36-Fragebogen wurde bei Patienten im Alter von 5 bis &lt; 18 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor.</p>									

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Überleben wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 und LAL-1-NH01 erhoben, also in den Studien, welche Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter untersuchen. Beim rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter handelt es sich um eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen schnell progredienten und fatalen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist. Säuglinge, die ohne jegliche Aktivität des LAL-Enzyms geboren werden, gedeihen nicht und versterben in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten. Die extreme Einlagerung von Fetten in verschiedenen Organsystemen, insbesondere in den Zellen der Leber und Milz, führt zu einem Multiorganversagen in den ersten Lebensmonaten. Aus diesem Grund ist die Mortalität der wichtigste patientenrelevante Endpunkt für den rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter, der auch den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 darstellt.

Daten zur Mortalität, Sterbedatum oder Alter zum Zeitpunkt des Todes wurden in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 den medizinischen Unterlagen der Patienten entnommen und den Überlebensdaten der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LALCL08 als historische Kontrolle gegenübergestellt. Da aufgrund der fehlenden wirksamen Therapieoptionen bei dieser vulnerablen Patientengruppe eine parallele Kontrollgruppe in den klinischen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LALCL08 aufgrund von ethischen Aspekten nicht vertretbar gewesen wäre, liegt mit dem im Nutzendossier dargestellten historischen Vergleich die bestverfügbare Evidenz zum Überleben bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter vor.

## **Morbidität**

### ***Leberzirrhose***

Leberzirrhose ist die Folge eines zunehmenden Verlusts von Hepatozyten durch Nekrose und der anschließenden Bildung von fibrösem Narbengewebe, welches das Parenchym ersetzt und zu einer Reduktion der Leberfunktion führt. Zu Beginn kann die Leber den Verlust funktionaler Hepatozyten noch kompensieren, Patienten haben oft keine oder nur leicht ausgeprägte Symptome, wie beispielsweise kleine Ösophagusvarizen als Folge von portaler Hypertension. Die Diagnose verläuft daher meist über bildgebende Verfahren, wie Oberbauchsonographie (11). In diesem Stadium haben Patienten ein 4,7-fach erhöhtes Sterberisiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung und eine Lebenserwartung von 10 bis 13 Jahren (12, 13). Verschlimmert sich der Zustand der Leber hin zu einer dekompensierten Zirrhose, treten teils schwere Komplikationen auf (14). Dazu gehören Aszites, Ikterus, Varizenblutungen aufgrund verschlimmelter portaler Hypertension und hepatische Enzephalopathie (11). Die jährliche Inzidenz von hepatozellulärem Karzinom (HCC) liegt in diesem Stadium bei 2 bis 8 %. Das Sterberisiko steigt auf das 9,7-Fache der Allgemeinbevölkerung, die Lebenserwartung sinkt auf etwa 2 Jahre (12, 13). Ungeachtet der Ätiologie ist Leberzirrhose daher in Europa ursächlich für jeden vierten Todesfall (15).

Die Leber verfügt über eine hohe regenerative Kapazität im Vergleich zu anderen Organen, wodurch Schäden bis zu einem gewissen Grad gut behoben werden können (16). Bei Beseitigung der zugrundeliegenden Ursache können Leberschäden somit korrigiert werden, sodass beispielsweise eine Leberfibrose reversibel ist. Bei schweren Schäden, wie einer Leberzirrhose, dauert dieser Prozess jedoch wesentlich länger. Daher ist in diesem Stadium bereits ein Arrest der Progression patientenrelevant (17, 18).

Genetische Erkrankungen, beispielsweise lysosomale Speicherkrankheiten, können eine zunehmende, zum Teil rapide verlaufende Verfettung der Leber und damit eine Zirrhose hervorrufen. Zu diesen gehört der LAL-Mangel, welcher zu einer lysosomalen Akkumulation von Cholesterinestern und Triglyzeriden in Hepatozyten führt (19, 20). Wie auch bei anderen chronischen Lebererkrankungen treten klinische Symptome des LAL-Mangels jedoch häufig erst auf, wenn schon ein stark vergrößertes Lebervolumen, ein hohes Maß an Leberverfettung und Fibrose sowie letztlich ein voranschreitender Verlust der Funktionalität der Leber vorliegen (19-23). Die Progression bis zu diesem Stadium sollte daher möglichst frühzeitig aufgehalten werden, weshalb Auswirkungen des LAL-Mangels auf den Zustand der Leber bereits als patientenrelevant betrachtet werden müssen. Entsprechend wird eine jährliche Überprüfung des Lebervolumens, des Fettgehalts und der Fibrose mittels bildgebender Methoden, wie Magnetresonanztomographie (MRT), empfohlen (19, 20, 24).

Die fortschreitende Leberverfettung sowie Volumenvergrößerung der Leber ist sowohl bei Patienten, die bereits im Säuglingsalter mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel diagnostiziert wurden, als auch bei Patienten, deren LAL-Mangel erst im Kindes- und Erwachsenenalter diagnostiziert wurde, zu beobachten (20, 21, 25). Dies führt bei 87 % der untersuchten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter zu Leberfibrose und bei 64,5 % von ihnen bis hin zur Zirrhose (24). Eine retrospektive Beobachtungsstudie mit Patienten mit LAL-Mangel ab vier Jahren zeigte außerdem, dass eine klinisch relevante Fibrose und Zirrhose bei dieser Erkrankung im Vergleich zu anderen chronischen Lebererkrankungen wie NAFLD oder Hepatitis C deutlich häufiger auftreten (25). Bei einer Untersuchung von 67 Biopsien pädiatrischer Patienten mit NAFLD trat beispielsweise eine klinisch relevante Fibrose nur bei 15 % der Patienten und eine Zirrhose gar nicht auf (26).

Im Falle einer stark beeinträchtigten Leberfunktion ist eine Lebertransplantation als derzeit einzige mögliche Behandlungsoption angezeigt (25). Bei 18 in der Literatur berichteten transplantierten Patienten mit LAL-Mangel fand die Lebertransplantation durchschnittlich 9,5 Jahren nach der erstmaligen Präsentation von Anzeichen des LAL-Mangels statt (27). Aufgrund der systemischen Auswirkungen des LAL-Mangels schritt die Erkrankung jedoch bei 38 % (7 von 18) dieser Patienten auch nach der Transplantation weiter voran und 33 % (6 von 18) von ihnen verstarben an diesen Folgen. Denn eine der häufigsten Todesursachen für Patienten mit LAL-Mangel ist neben früh einsetzender Leberzirrhose die beschleunigte Atherosklerose (20). Letztlich führt unbehandelter LAL-Mangel auch nach jahrzehntelangem, relativ mildem Verlauf meist durch den Leberschaden zu frühzeitigem Tod (28).

*Ishak-Score*

Die Beurteilung des Ausmaßes der Leberfibrose und -zirrhose beruht u. a. auf histologischen Untersuchungen von Leberbiopsien. In den dem Dossier zugrunde liegenden Studien wurden Leberbiopsien von qualifiziertem Fachpersonal entsprechend den lokalen institutionellen Praktiken durchgeführt. Dabei wurde die transjuguläre Methode bevorzugt, da dadurch der hepatisch-venöse Druckgradient (HVPG) während des Eingriffs gemessen werden konnte.

Zur Beurteilung von Biopsien liegt mit dem numerischen Ishak-Score ein bereits für chronische Hepatitis B, welche wie LAL-Mangel häufig zu Leberzirrhose führt, validiertes Messinstrument vor (29). Das Fibrose-Staging erfolgt anhand einer etablierten 7-Punkte-Skala, bei der die Faservermehrung, strukturelle Veränderungen sowie Zirrhose berücksichtigt werden (30). Damit hat der Ishak-Score im Vergleich zu anderen Scores, wie dem Metavir- und dem Knodell-Score, jeweils mit einer 5-Punkte-Skala, eine höhere Auflösung und ist gut geeignet, um den Behandlungserfolg in klinischen Studien statistisch zu belegen (31). Wie in Tabelle 4-29 gezeigt, stellen die möglichen Werte des Ishak-Scores jeweils eine Kategorie, jedoch keine Einheit für eine quantitative Korrelation mit dem Ausmaß der Fibrose dar.

Tabelle 4-29: Ishak-Score zur Einteilung in Fibrose-Stadien anhand einer 7-Punkte-Skala (0-6), bei der die Faservermehrung, strukturelle Veränderungen sowie Zirrhose berücksichtigt werden.

Ishak-Score	Erläuterung
0	Keine Fibrose
1	Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten
2	Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten
3	Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelter portoportalen (P-P) Septen
4	Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen
5	Ausgeprägte Septen (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten
6	Zirrhose (wahrscheinlich oder definitiv)

Ishak-Werte sind zuverlässige Prädiktoren der klinischen Entwicklung sowie der Notwendigkeit einer Lebertransplantation und Leber-assoziiertes Mortalität in chronischen Lebererkrankungen wie Hepatitis C und damit ein geeignetes Instrument, um den Erfolg einer Therapie von Patienten mit LAL-Mangel mit Sebelipase alfa zu messen (32, 33). So lässt sich eine Verbesserung des Leberzustands durch Sebelipase alfa in einem niedrigeren Ishak-Score ablesen. Das System zeigt eine mittels gewichtetem Kappa-Score (von 0,57 – 0,69) ermittelte mittelmäßige bis beachtliche Inter-Observer-Reliabilität bei der Berechnung des Scores, welche mit der des Knodell-Scores vergleichbar ist (34). Da Leberbiopsien einen signifikanten und mit Risiken behafteten Eingriff darstellen, wurde die Erhebung mittels Biopsie auf Patienten im Erwachsenenalter beschränkt. Für Kinder und Jugendliche waren Biopsien auf freiwilliger Basis möglich.

### Child-Pugh-Klassen

Zur Absicherung einer Zirrhose und Beurteilung des Schweregrades ist eine histopathologische Untersuchung mittels Biopsie, wie oben beschrieben, noch immer der Goldstandard, wengleich sie durch die Invasivität, Komplikationen und potenziellen Fehler bei der Probeentnahme limitiert ist (35).

Eine nicht-invasive Methode zur Abschätzung der Überlebensrate in Abhängigkeit von der Leberfunktion ist der Child-Pugh-Score, welcher eine valide Prognose zum Langzeitüberleben von Patienten mit Leberzirrhose erlaubt (13). Der Child-Pugh-Score setzt sich aus den Parametern Serum-Albumin, Serum-Bilirubin, Einstufenprothrombinzeit oder Blutgerinnungszeit, Grad von Aszites mittels Ultraschalluntersuchung und dem Stadium einer hepatischen Enzephalopathie zusammen (36). Tabelle 4-30 gibt die Bewertung der einzelnen Parameter an, deren Punkte zum Gesamtscore addiert werden. Der Gesamtscore lässt sich in drei Klassen (A – C) einteilen, welche prognostische Informationen über die Überlebenswahrscheinlichkeit angeben: Child-Pugh Klasse A (5 – 6 Punkte) weist auf eine als normal einzustufende 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 100 % hin, Child-Pugh Klasse B (7 – 9 Punkte) impliziert eine 1-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 85 % und Child-Pugh Klasse C (10 – 15 Punkte) eine 1-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 35 % (37).

Tabelle 4-30: Scoring einzelner Parameter zur Berechnung des Child-Pugh-Scores zur Ermittlung der Prognose bei Leberzirrhose.

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumalbumin (g/dL)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin, gesamt (mg/dL) (µmol/L)	< 2,0 < 35	2,0 – 3,0 35 – 50	> 3,0 > 50
Quick (%)	> 70	40 – 70	< 40
INR	< 1,70	1,71 – 2,20	> 2,20
Aszites (Sonographie)	Keine	Mittelgradige	Massive
Grad der Enzephalopathie	Keine	I – II	III – IV

INR: International Normalized Ratio.

### Hepatische Steatose

Im Zuge des LAL-Mangels werden Cholesterinester und Triglyzeride nicht mehr abgebaut und akkumulieren in den Lysosomen verschiedener Organe des Körpers, wobei meist die Leber und die Milz betroffen sind. Dies führt neben dem erhöhten Organvolumen (siehe unten, Hepatomegalie und Splenomegalie) auch zur Verfettung der Organe, was sich als Steatose manifestiert (38). Eine Fettleber (häufig im Rahmen von NAFLD) kann zu fortschreitender Fibrose führen und damit einhergehendem Funktionsverlust des Organs sowie bei Auftreten von Entzündungsreaktionen auch zu Leberzirrhose und letztlich Organversagen (39-41). Eine Abmilderung des fortschreitenden Prozesses der Leberverfettung stellt somit eine hohe Relevanz in der Behandlung der Krankheit dar, denn die Leberpathologie bei LAL-Mangel

kann bei Patienten jeden Alters bis zur Leberzirrhose fortschreiten und somit letztlich durch Leberversagen zum Tod führen (20, 28).

Aktuell wird ein Leberfettanteil von 5 % als klinischer Schwellenwert für den Fettanteil diskutiert, welcher eine Leberverfettung definiert (42, 43). Die deutschen Leitlinien für NAFLD definieren eine geringgradige (milde) Steatose mit < 33 %, eine mittelgradige (mäßige) Steatose mit 33 – 66 % und eine hochgradige (schwere) hepatische Steatose mit > 66 % Verfettung der Parenchymfläche der Leber (44). Da jedoch auf europäischer Ebene kein Konsens über die Robustheit dieser Grenzen besteht, wird der ermittelte Fettanteil der Leber im vorliegenden Nutzendossier prozentual, jedoch nicht als Multiples des Normalen, dargestellt.

Der Fettgehalt der Leber kann nicht-invasiv mittels Ultraschall oder MRT ermittelt werden. In den vorliegenden Studien wurde der Leberfettgehalt (Messung der Protonendichte-Fettfraktion (PDFF)) mittels Multi-Echo Gradient-Echo-(MEGE)-MRT oder mittels <sup>1</sup>H-Magnetresonanzspektroskopie (<sup>1</sup>H-MRS) quantifiziert (45). Beide Methoden stellen im Gegensatz zur Biopsie nicht-invasive Methoden zur Diagnose und Überwachung des Krankheitsverlaufs dar, welche die Risiken der sonst erforderlichen häufigen Biopsien vermeidet und von dem Patienten häufig besser toleriert wird (46). Diese Untersuchungen sind geeignete Ergänzungen zu den invasiv gewonnenen Informationen aus Biopsien. Die Berechnung der PDFF mittels MRT wurde anhand von Patienten mit NAFLD validiert und zeigt eine Sensitivität von 93 % und Spezifität von 85 %. Damit ist eine akkurate Quantifizierung der hepatischen Steatose möglich, die eine langfristige Beobachtung der Krankheitsprogression ohne die Notwendigkeit invasiver Biopsien ermöglicht (45, 47, 48).

Für die MRT-Messung ist es erforderlich, dass der Patient die Luft für 15 bis 30 Sekunden anhält. Da dies bei Säuglingen kaum umzusetzen ist, wurde der Leberfettgehalt in den klinischen Studien zum rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter (LAL-CL03 und LAL-CL08) trotz dessen Patientenrelevanz nicht erhoben. Im nicht-interventionellen Patientenregister ALX-LALD-501 wurde der Anteil an Patienten mit einer Fettleber vorwiegend anhand von Ultraschallmessungen ermittelt. Der Leberfettgehalt bei LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ist hingegen aufgrund des progressiven Fortschreitens der Erkrankung bis hin zum Leberversagen ein patientenrelevanter Wert und wurde dementsprechend in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 erhoben. Im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde auch in dieser Patientengruppe der Anteil an Patienten mit einer Fettleber bestimmt.

### ***Hepatomegalie***

Die massive Vergrößerung der Leber und ihr damit einhergehender Funktionsverlust sind eines der vorrangigen Symptome des LAL-Mangels bei Patienten jeden Alters. So wird Hepatomegalie bei ungefähr 77 % bis 99 % der Patienten mit LAL-Mangel beobachtet (20, 49, 50). Die stark vergrößerte Leber führt zu einer Belastung der Patienten durch ein maßgebliches zusätzliches Gewicht. Dabei ist die Vergrößerung der Leber durch die Bauchdecke nach außen hin sichtbar. Gleichzeitig drückt die vergrößerte Leber auf andere innere Organe wie Magen,

Darm und Lunge. Dabei kann es zu weiteren klinisch relevanten Symptomen wie u. a. Bauchschmerzen und Bauchdehnung (abdominale Distension) sowie Diarrhö kommen (19, 20, 51, 52). Eine Abmilderung des fortschreitenden Prozesses der Lebervergrößerung stellt somit eine hohe Relevanz in der Behandlung der Krankheit dar, denn die Leberpathologie bei LAL-Mangel kann bei Patienten jeden Alters bis zur Leberzirrhose fortschreiten und letztlich zum Tod führen (19). Zusammenfassend ist die klinisch relevante Reduktion des Lebervolumens somit ein patientenrelevantes Behandlungsziel bei Patienten mit LAL-Mangel.

In den vorliegenden prospektiven klinischen Studien sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde die Messung des Leber- und Milzvolumens mittels Ultraschall und/oder MRT bzw. CT durchgeführt. In der LAL-1-NH01-Studie wurden Angaben zum Lebervolumen retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten auf Basis bildgebender Verfahren (Röntgen, MRT, CT und/oder Ultraschall) entnommen. Hepatomegalie wird als Vielfaches des Normalwertes (MN, multiples of normal) des Lebervolumens angegeben. So werden 2,5 % des Körpergewichts als „normal“ definiert (49).

### ***Splenomegalie***

Neben der Leber findet auch in der Milz von Patienten mit LAL-Mangel eine lysosomale Akkumulation von Cholesterinestern und Triglyzeriden statt, sodass die Milz verfettet und im Volumen teils massiv zunimmt, was mit einem Funktionsverlust einhergeht. Dies kann bei Patienten jeden Alters beobachtet werden und betrifft mit insgesamt 73 % einen Großteil der Patienten mit LAL-Mangel (20). Abgesehen davon wird die Milz auch sekundär durch bei LAL-Mangel bestehende Leberschädigung und portale Hypertension beeinträchtigt (23). Die stark vergrößerte Milz ist durch die Bauchdecke nach außen hin teils sichtbar und kann leicht palpirt werden. Gleichzeitig drückt auch sie auf andere innere Organe wie Magen, Darm und Lunge und kann so weitere klinisch relevante Symptome wie u. a. Oberbauchbeschwerden verursachen (19, 20, 52). Zusammenfassend ist somit auch die klinisch relevante Reduktion des Milzvolumens ein patientenrelevantes Behandlungsziel bei Patienten mit LAL-Mangel.

In den vorliegenden prospektiven klinischen Studien sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde die Messung des Milzvolumens mittels Ultraschall und/oder MRT bzw. CT vorgenommen, was in der Diagnose sicherer ist als eine alleinige Palpation (53). In der historischen Kohortenstudie LAL-1-NH01 wurden Angaben zum Leber- und Milzvolumen retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten auf Basis bildgebender Verfahren (Röntgen, MRT, CT und/oder Ultraschall) entnommen. Splenomegalie wird als Vielfaches des Normalwertes (MN = Multiples of normal) des Milzvolumens angegeben. Für das Milzvolumen werden 0,2 % des Körpergewichts als „normal“ definiert (49).

### ***Altersabhängiges Gewicht (WFA)***

Das altersabhängige Gewicht wurde in den betrachteten Studien sowie im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen ermittelt. Dies schließt alle Patienten der Studien LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 und LAL-1-NH01 ein sowie Patienten bis zu 18 Jahre in der Studie LAL-CL06 und im Patientenregister ALX-LALD-501.



Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter weisen häufig Malabsorption, Erbrechen und Diarrhö auf, die mit der ausgeprägten frühen Gedeihstörung sowie einer verzögerten Gewichtsentwicklung in Zusammenhang stehen (54). Eine Gedeihstörung, die sich bei den Säuglingen in den ersten sechs Monaten einstellt, gilt daher als Indikator für einen schnell progredienten Krankheitsverlauf (54-56). Eine Verbesserung der frühen Gedeihstörung durch die Behandlung mit Sebelipase alfa geht mit einer relevanten Verbesserung der gastrointestinalen Symptome einher wie z.B. der Malabsorption. Das wiederum trägt zu einer Verlängerung der Lebenserwartung bei. Da eine normale Gewichtsentwicklung und eine Absorption von Nährstoffen bei Säuglingen von entscheidender Bedeutung für die gesamtkörperliche Entwicklung sind, ist eine Verbesserung der frühen Gedeihstörung im Sinne einer altersangemessenen Gewichtszunahme von sehr hoher Relevanz. Insgesamt stellt eine Verbesserung der frühen Gedeihstörungen im Sinne einer normalen Gewichtsentwicklung und somit der gesamtkörperlichen Entwicklung ein patientenrelevantes, primäres Behandlungsziel bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit LAL-Mangel dar.

Die Gewichtsmessung zur Bestimmung des WFA wurde in den interventionellen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 mittels entsprechend kalibrierter Geräte durchgeführt. In der Studie LAL-CL06 sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde der Endpunkt WFA für Patienten im Alter bis 18 Jahren bestimmt. Um die Werte vergleichen zu können, wurden sie in Z-Werte überführt und die entsprechenden Perzentile anhand der normativen Daten der WHO (für Patienten im Alter von  $\leq 24$  Monate) oder des CDC (für Patienten im Alter von  $> 24$  Monate bis 18 Jahre) bestimmt (57). In der historischen Kohortenstudie LAL-1-NH01 wurden Angaben zum Gewicht retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Sofern vorhanden, wurde entweder das Geburtsgewicht oder das erste notierte Gewicht erhoben sowie mindestens eine weitere Gewichtsmessung, die mindestens vier Wochen später durchgeführt wurde. Auch hier wurden die Daten der Patienten der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 mit den Daten der historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01 statistisch miteinander verglichen.

### ***Allgemeine kindliche Entwicklung***

Zur Beurteilung der gesamtkörperlichen Entwicklung der Säuglinge und Kinder, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wurde der Denver II-Entwicklungstest herangezogen. Dies ist ein standardisierter, altersentsprechender Test zur Erfassung der Entwicklung von Kindern im Alter von einem Monat bis zum 6. Lebensjahr (58). Im Rahmen der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 Studie wurde die Entwicklung der Säuglinge mit LAL-Mangel unter der Sebelipase alfa-Behandlung erfasst. Die Durchführung des Tests in der Studie LAL-CL03 (VITAL) wurde erst nach Beginn der Studie (Amendment 6, 5. April 2012) eingeführt. Er wurde bei Patienten, die älter als einen Monat alt waren und deren Gesundheitszustand es zuließ, durchgeführt. Auch in der Studie LAL-CL06 wurde der Test bei Patienten bis 6 Jahre eingesetzt.

Der Test umfasst die vier Bereiche „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „soziale Kontakte“ und „Sprache“ und dauert etwa 10 bis 20 Minuten. Basierend auf entsprechenden demografischen Normwerten bewertete ein Arzt für jedes Test-Item, ob das Ergebnis für die

entsprechende Altersgruppe in den Normalbereich fiel oder als auffällig zu bewerten war. Die Ergebnisse wurden hierbei als „normal“ oder „auffällig“ kategorisiert. Ein Ergebnis wurde als „nicht prüfbar“ kategorisiert, wenn die Durchführung des Tests bei einem Patienten nicht möglich war.

### ***Fatigue***

Das Fatigue-Syndrom, ein Zustand anhaltender Erschöpfung, Müdigkeit und Antriebslosigkeit, tritt bei 50 – 85 % der Patienten mit chronischen Lebererkrankungen auf (59). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung des LAL-Mangels liegen für die Bestimmung der Fatigue keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente für Patienten mit LAL-Mangel vor. Um dennoch den Einfluss von Sebelipase alfa auf die Fatigue abschätzen zu können, wurde der internationale FACIT-Fatigue-Fragebogen (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) eingesetzt. Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist ein validierter, symptomspezifischer Fragebogen zur Bestimmung der Beeinträchtigung durch Fatigue bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung, wie beispielsweise einer chronischen Lebererkrankung (60). Die Validität des Fragebogens wurde auch für den deutschen Kontext bestätigt (61). Die Skala reicht von 0 bis 4 (0 = nie; 4 = sehr viel) und wird invers auf einen Gesamtscore von 0 bis 52 übertragen. Ein höherer Wert deutet auf eine geringere Ausprägung der Fatigue hin, wobei ein Wert < 30 eine schwere Fatigue bedeutet. Eine klinische relevante Änderung (MCID, minimal clinically important difference) liegt bei einer Veränderung des Gesamtscores um mindestens 3 Punkte vor (1).

In den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 wurde der FACIT-Fatigue-Fragebogen (Version 4) von allen Patienten ab 17 Jahren selbst ausgefüllt. Für Patienten unter 17 Jahren ist der Test nicht validiert und wurde daher in den Studien LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 und LAL-1-NH01 nicht verwendet.

### ***ALT-Konzentration***

Wie bereits ausgeführt ist der Lipidstoffwechsel bei Patienten mit LAL-Mangel durch den vorhandenen Enzymdefekt schwer beeinträchtigt. Die progressive Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in der Leber von Patienten mit LAL-Mangel führt zu einer massiven Lebervergrößerung, zu Leberschädigungen und letztendlich zu Leberversagen und, insbesondere bei Säuglingen, zum Tod. Anhaltend erhöhte Werte für Transaminasen werden einheitlich in der Literatur für den LAL-Mangel in allen Altersgruppen beschrieben (20, 62). Die Aktivität des Enzyms Aspartat-Aminotransferase (ALT) im Serum stellt einen allgemein anerkannten Biomarker für eine vorliegende Leberschädigung dar, der zur Charakterisierung, Diagnose und Verlaufskontrolle von diversen chronischen Lebererkrankungen (u.a. virale Hepatitis) herangezogen wird (63, 64).

ALT kommt in hoher Konzentration vorwiegend im Cytosol der Hepatozyten vor. Kommt es zu einer Schädigung der Hepatozyten, gelangt ALT aufgrund steigender Durchlässigkeit der Zellmembran und/oder durch Zellruptur ins Blut, was zu einer Erhöhung der ALT-Konzentration in der Zirkulation führt, welche durch erhöhte ALT-Aktivität im Serum quantifiziert werden kann (63). Allerdings korreliert die Menge an Serum-ALT nicht immer

mit dem Ausmaß der Leberschädigung. Bei NAFLD, welche häufig eine ähnliche Symptomatik wie LAL-Mangel zeigt, wurde ALT als ein Prognosefaktor für eine bereits vorhandene Fibrose beschrieben (39, 40, 65). Der Nachweis einer erhöhten ALT-Konzentration in Kombination mit einer Ultraschalluntersuchung wird auch von der AWMF-Leitlinie zur nicht-alkoholischen Fettleber als vermutlich sensitivste Methode zur frühen Erkennung einer NAFLD eingeschätzt (44). Weiterhin wurde mittels einer Meta-Analyse eine Korrelation von ALT-Erhöhung und Mortalität aufgrund einer Lebererkrankung bei Patienten < 70 Jahren aufgezeigt (66).

Die Leberfunktionsstörung, die sich bei rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter bereits in den ersten Lebensmonaten und bei älteren Patienten später im Leben diagnostiziert wird, ist ein wesentlicher, klinischer Aspekt des LAL-Mangels, der zur Mortalität beiträgt. Eine Normalisierung von ALT deutet auf eine Reduktion der Leberschädigung hin und könnte somit auch das Risiko schwerwiegender Komplikationen reduzieren. Zudem ist die ALT-Konzentration leicht zu bestimmen, wohingegen alternative Methoden zur Bestimmung der Leberfunktion, wie z.B. eine Leberbiopsie, mit mehr Risiken behaftet und vor allem bei Säuglingen kaum umzusetzen sind. Abschließend ist festzuhalten, dass eine Leberfunktionsstörung eines der vorrangigen klinischen Symptome des LAL-Mangels ist, welches entscheidend zur Krankheitsprogression und frühen Mortalität beiträgt, sodass eine klinisch relevante Normalisierung von ALT ein patientenrelevantes Behandlungsziel bei Patienten mit LAL-Mangel darstellt.

Da es aus ethischen Gründen keinen Placebo-kontrollierten Studienarm in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 gab, wurde die im natürlichen Krankheitsverlauf von unbehandelten Säuglingen mit LAL-Mangel beobachtete ALT-Konzentration (LAL-1-NH01-Studie) als Vergleich deskriptiv herangezogen. In der LAL-1-NH01-Studie wurden ALT-Werte retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Es lagen Werte vor der Diagnosestellung und der letzte Wert vor dem Versterben der Patienten vor.

### ***Cholesterinspiegel***

Infolge der progressiven Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in verschiedenen Organsystemen, die durch den Enzymdefekt ausgelöst wird, kommt es beim LAL-Mangel zu einer Störung des Lipidmetabolismus und Dyslipidämie, die sich nicht nur durch Anreicherung der Fette in den Organen, sondern auch in der Zirkulation zeigt. So ähneln die frühen Symptome des LAL-Mangels bei Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter meist der einer familiären Hypercholesterinämie heterozygoter Ausprägung (HeFH) (67, 68). Hierbei werden erhöhte Konzentrationen von VLDL und LDL-C und gleichzeitig verminderte Konzentrationen an HDL-C beobachtet (19, 20, 69, 70). Schwere Dyslipidämien stehen im Zusammenhang mit dem sehr frühen Auftreten von Atherosklerose und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (71). So zeigen Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, insbesondere der homozygoten Ausprägung (HoFH) mit sehr stark erhöhten LDL-C-Werten, u. a. eine schwere Atherosklerose der Aorta und/oder Koronararterien, die teilweise schon im Kindesalter auftritt, und ein frühes Auftreten vaskulärer Ereignisse bzw. einer koronaren Herzkrankheit (72-75). Auch Patienten mit HeFH erleiden, wenn auch mit einem medianen Alter von 47 Jahren später im Leben als Patienten mit HoFH, in vielen Fällen kardiovaskuläre

Ereignisse (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) (76). Damit stellt die Behandlung der Dyslipidämie, die anhand des Cholesterinspiegels festgestellt wird, einen patientenrelevanten Endpunkt bei der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel dar.

#### *LDL-C-Konzentration*

Erhöhte LDL-C-Konzentrationen korrelieren direkt mit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse. So steigt das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, mit Zunahme der zirkulierenden Konzentration an LDL-C bzw. das Risiko sinkt nachweislich mit der Lipidsenkung mittels moderner lipidsenkender Therapie (77, 78). Eine Metaanalyse von Studien zur LDL-C-Senkung durch Statine zeigt beispielsweise eine direkte Korrelation zwischen einer Reduktion auftretender kardiovaskulärer Ereignisse und der Reduktion des LDL-C-Werts. So kann eine LDL-C-Senkung um 1 mmol/L (38,67 mg/dL) eine Verringerung der Anzahl auftretender kardiovaskulärer Ereignisse um 23 % bewirken (67, 79).

Interessanterweise wurde mittels drei verschiedener genomweiter Assoziationsstudien nachgewiesen, dass das bei LAL-Mangel mutierte *LIPA*-Gen ein Prädispositionsfaktor für koronare Arterienerkrankung darstellt (67). In einer Längsschnittstudie mit 48 Patienten mit LAL-Mangel wurde bei 64 % von ihnen bereits bei der ersten Messung ein erhöhter LDL-C-Wert gemessen (25, 49). Eine Fallserie mit sieben Patienten zeigte bei allen einen erhöhten LDL-C-Wert bei Einsetzen der Symptome (50), sodass es bei der LDL-C-Konzentration insgesamt um einen patientenrelevanten Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel handelt. Auch in der LAL-CL02 (ARISE) Studie wurden bei Patienten mit LAL-Mangel zunächst erhöhte LDL-C-Werte beobachtet, welche unter Sebelipase alfa Behandlung sanken (80).

Die Reduktion von LDL-C-Werten in der Zirkulation ist das primäre Behandlungsziel bei Hypercholesterinämien. Daher werden auch die Wirksamkeit und der Bedarf von LDL-Apheresen an dem Grad der Reduktion des LDL-C gemessen (81). Auch der zusammenfassende Bericht des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“) zu Therapeutischen Hämapheresen aus dem Jahr 2003 erkennt an, dass die Behandlung von Lipoprotein-Erhöhungen jeglicher Genese primär auf eine Senkung der LDL-C-Spiegel abziele, da der Zusammenhang zwischen LDL-C-Erhöpfung und Atherosklerose ausreichend epidemiologisch belegt sei (72). Darüber hinaus erkennen die amerikanische Zulassungsbehörde FDA sowie dessen zugehöriges Zentrum CFSAN (Center for Food Safety and Applied Nutrition) LDL-C bereits als valides Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankung bzw. den Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Ereignisse an (82-84). Auch der G-BA zog die Reduktion der LDL-C-Werte bei Patienten mit LAL-Mangel als einen Surrogatparameter unklarer Validität bereits zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa im Jahr 2015/2016 heran(85-87).

#### *HDL-C-Konzentration*

Bei etwa 85 % der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter liegen geringere Mengen an HDL-C vor als bei gesunden Personen (27, 88). Während LDL-C als Risikofaktor für Atherosklerose und folgender kardiovaskulärer Ereignisse betrachtet wird, gilt

dies gleichzeitig auch reziprok für eine verringerte HDL-C-Konzentration (88-90). Es wird angenommen, dass HDL-C überschüssiges Cholesterin aus dem Gewebe, wie beispielsweise arteriellen Endothelzellen, abtransportiert und zur Leber transportiert, wo es ausgeschieden werden kann (89, 91). Aufgrund dieses atheroprotektiven Mechanismus ist auch die HDL-C-Konzentration als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

## **Lebensqualität**

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Der Erhalt oder die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt (92). Zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden altersangemessene Tests verwendet. Da die Erhebung der Lebensqualität auf selbstberichteten Einschätzungen beruhen, können sie aus technischen Gründen nicht in Studien mit Säuglingen und Kindern in den ersten 1-2 Lebensjahren durchgeführt werden. Somit wurde die Lebensqualität in den Studien LAL-CL03, LAL-CL08 und LAL-1-NH01 nicht erhoben.

### *CLDQ-Fragebogen*

Der Fragebogen CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire) ist ein für erwachsene Patienten validiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität für Patienten mit chronischer Lebererkrankung (85, 93). In den vorliegenden Studien wurde der Fragebogen bei Patienten ab 17 Jahren (LAL-CL02 und LAL-CL06) bzw. ab 18 Jahren (Patientenregister ALX-LALD-501) eingesetzt. Der CLDQ beinhaltet 29 Items in den folgenden Domänen: Fatigue, Aktivität, emotionale Funktion, abdominale Symptome, systemische Symptome und Beunruhigung/Sorgen. Für jede Domäne gibt es Antwortoptionen in Form einer 7-Punkte-Skala von der schlechtesten (1 = jederzeit/immer) bis zur besten Funktion (7 = zu keiner Zeit/nie). Einzelne Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin.

### *PedsQL*

PedsQL™ (Pediatric Quality of Life Inventory) Version 4.0 ist ein Fragebogen zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen, der bereits in der Vergangenheit vom G-BA als patientenrelevant bewertet wurde (85, 94). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung des LAL-Mangels liegen keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit LAL-Mangel vor. Aus diesem Grund wurde der PedsQL in den vorliegenden Studien LAL-CL02 (ARIS) und LAL-CL06 sowie dem Patientenregister ALX-LALD-501 bei Patienten im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren verwendet.

Der Fragebogen besteht aus generischen Kernskalen und krankheitsspezifischen Modulen. Die Kernskalen wurden entwickelt, um Kerndimension der Gesundheit (nach der WHO) sowie Rollenfunktionen (Schule) bei gesunden Kindern und Jugendlichen und bei Kindern und Jugendlichen mit akut oder chronisch beeinträchtigtem Gesundheitszustand zu messen. Die Kernskala enthält folgende vier multidimensionale Skalen mit insgesamt 23 Items: körperliche Funktionsfähigkeit, emotionale Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit, schulische

Funktionsfähigkeit. Jedes Item wird von den Patienten mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (fast immer) beantwortet. Die Rohwerte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 invertiert. Höhere Werte zeigen somit eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität an. Eine klinisch relevante Änderung (MCID) liegt bei einer Veränderung des Gesamtscores um 4,4 Punkte vor (4, 95).

### **Sicherheit**

Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen“ (96). Dementsprechend ist bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) von größter Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels.

#### ***Unerwünschte Ereignisse***

Es wurden für jede im Nutzendossier berücksichtigte klinische Studie sowie für das Patientenregister ALX-LALD-501 die Gesamtraten der UE, schwerwiegenden UE und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE von besonderem Interesse dargestellt. Alle UE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) in Organsysteme und Einzelereignisse (System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)) eingestuft und dokumentiert. Damit erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nach den allgemein anerkannten Standards.

#### ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse***

UE von besonderem Interesse sind UE, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften der Prüfmedikation, nicht-klinischen und vorliegenden klinischen Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert wurden. UE von besonderem Interesse stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse für die Einschätzung des Sicherheitsprofils der zu bewertenden Substanz besonders wichtig ist. Als UE von besonderem Interesse für Sebelipase alfa wurden Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) und gegen den Wirkstoff gerichtete Antikörper (anti-drug antibodies, ADA) definiert.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Aufgrund der Heterogenität der klinischen Studien und des Patientenregisters ALX-LALD-501 im Hinblick auf das Studien- bzw. das nicht-interventionelle Design wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter basiert einerseits auf den Daten der RCT LAL-CL02 (ARISE) der besten verfügbaren Evidenzstufe. In der doppelblinden, kontrollierten, randomisierten Phase in den ersten 20 Wochen ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als gering einzuschätzen.

Bei den weiteren Untersuchungen LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06, LAL-CL08 und ALX-LALD-501, die ebenfalls bei der Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa berücksichtigt werden, handelt es sich um nicht randomisierte, einarmige, offene Studien bzw. um ein nicht-interventionelles Patientenregister. Aufgrund des Studien- bzw. des nicht-interventionellen Designs ist bei diesen Untersuchungen von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

#### Umgang mit fehlenden Werten

Für fehlende Werte wurde in den Interventionsstudien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06 und LAL-CL08 weder statistische noch manuelle Imputation durchgeführt. Falls sich die Rate fehlender oder unvollständiger Daten zwischen einzelnen Behandlungsgruppen unterschied, waren in der Studie LAL-CL02 (ARISE) entsprechende Sensitivitätsanalysen nach Protokoll optional möglich.

Bei fehlenden oder unvollständigen Daten in den Interventionsstudien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06 und LAL-CL08 für Geburt und/oder andere Referenzdaten wurden die Daten für die Patienten wie folgt berechnet: nur ein fehlender Monat wurde als Juni imputiert, nur ein fehlender Tag wurde als 15. des jeweiligen Monats imputiert, fehlender Monat und Tag wurden als der 1. Juli imputiert.

Falls das Datum des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses (UE) in den Interventionsstudien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06 und LAL-CL08



fehlte oder unvollständig war und das Datum des Endes dieses UE nicht klar vor der ersten Dosis von Sebelipase alfa lag, wurde die Einschätzung, ob ein UE unter Therapie aufgetreten ist, entsprechend folgender Kriterien durchgeführt:

- Falls das Jahr des Auftretens des UE nach dem Jahr der ersten Dosis von Sebelipase alfa lag, wurde es als unter der Therapie aufgetreten eingestuft; oder
- Falls das Jahr des Auftretens des UE dem Jahr der ersten Dosis von Sebelipase alfa entsprach und
  - der Monat des Auftretens des UE fehlte, wurde es als unter der Therapie aufgetreten eingestuft; oder falls
  - der Monat des Auftretens des UE derselbe wie der der ersten Dosis von Sebelipase alfa war oder zeitlich danach lag, wurde das UE als unter der Therapie aufgetreten eingestuft; oder
- Falls das Datum des ersten Auftretens des UE komplett fehlte, wurde es als unter der Therapie aufgetreten eingestuft, wenn es nicht vor der ersten Dosis Sebelipase alfa beendet war.

Im Hinblick auf die von den Patienten berichteten Fragebögen wurden die Scores der einzelnen Bereiche von CLDQ und PedsQL nur berechnet, falls mindestens 50 % der Items (z. B. 2 von 3, 3 von 5, 4 von 9 Items) beantwortet wurden. Solange im FACIT-Fragebogen mindestens 50 % der Items (also 7 von 13) beantwortet wurden, konnte der FACIT-Fatigue-Score berechnet werden.

### Weitere Sensitivitätsanalysen

Die Daten der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden mit den Daten zwei verschiedener Kohorten der Studie LAL-1-NH01 verglichen. Dabei wurden einerseits Patienten, die keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür erhalten hatten und eine frühe Gedeihstörung im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten aufwiesen (N = 21), zum historischen Vergleich herangezogen. Dieselben Analysen wurden anschließend mit den Daten von Patienten wiederholt, die keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür erhalten hatten und das Kriterium einer frühen Gedeihstörung nicht erfüllen mussten (N = 25).

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die im Folgenden gelisteten, in den jeweiligen Untersuchungen a priori geplanten Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Dossier nicht berichtet, da aufgrund der geringen Patientenzahlen eine sehr geringe Aussagekraft der Subgruppenanalysen zu erwarten ist und das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in der Regel nicht erfüllt wurde.

### **Studie LAL-CL02 (ARISE)**

In der RCT LAL-CL02 (ARISE) wurden insgesamt 66 Patienten mit LAL-Mangel eingeschlossen. Von diesen wurden 36 randomisiert dem Studienarm mit Sebelipase alfa-Behandlung zugewiesen. Subgruppenanalysen waren für die doppelblinde Phase der Studie LAL-CL02 (ARISE) jeweils nach den folgenden Subgruppenmerkmalen geplant:

- Alter (< 12 Jahre, ≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre und ≥ 18 Jahre),

- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Ethnischer Hintergrund,
- Ethnie,
- Body Mass Index (BMI) zur Baseline (normal/niedrig [ $< 25,0 \text{ kg/m}^2$ ], übergewichtig [ $25,0$  bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$ ], adipös [ $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ ]),
- Terzil des Lebervolumens zur Baseline,
- Terzil des Leberfettanteils zur Baseline,
- LDL-C-Konzentration zur Baseline (normal/niedrig [ $< 130 \text{ mg/dL}$ ], hoch [ $\geq 130 \text{ mg/dL}$  bis  $< 190 \text{ mg/dL}$ ], sehr hoch [ $\geq 190 \text{ mg/dL}$ ]),
- Triglyzerid-Konzentration zur Baseline (normal/niedrig [ $< 200 \text{ mg/dL}$ ], hoch [ $\geq 200 \text{ mg/dL}$  bis  $< 500 \text{ mg/dL}$ ], sehr hoch [ $\geq 500 \text{ mg/dL}$ ]),
- Durchschnittliche ALT-Konzentration beim Screening ( $< 3x \text{ ULN}$  und  $\geq 3x \text{ ULN}$ ),
- Lipidsenkende Medikation zur Baseline (ja, nein).

### Studie LAL-CL06

In der Studie LAL-CL06 wurden insgesamt 31 Patienten mit LAL-Mangel eingeschlossen. Subgruppenanalysen waren in der Studie LAL-CL06 jeweils nach den folgenden Subgruppenmerkmalen geplant:

- Alter (2 bis  $< 4$  Jahre, 4 bis 18 Jahre und  $> 18$  Jahre),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Lipidsenkende Medikation zur Baseline (ja, nein),
- Kategorie der *LIPA* Mutation (c.894G>A Varianten),
- Status einer Fibrose oder Zirrhose zur Baseline,
- ALT-Konzentration zur Baseline ( $> 1,5x \text{ ULN}$  und  $\leq 1,5x \text{ ULN}$ ).

Für die Studie LAL-CL06 war eine Analyse des individuellen Ansprechens auf Sebelipase alfa zusätzlich für drei weitere Patientenpopulationen geplant: Patienten mit Verdacht auf Malabsorption, Patienten mit vorausgegangener Leber- oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation, Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung.

### Retrospektive Studie LAL-1-NH01 zum natürlichen Krankheitsverlauf

In der Studie LAL-1-NH01 waren Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode für die Subgruppen mit und ohne Gedeihstörung innerhalb von 6 Monaten nach Geburt geplant. Weiterhin waren Überlebenszeitanalysen mittels Cox-Regression für folgende Subgruppenmerkmale vorgesehen:

- Gedeihstörung innerhalb von 6 Monaten nach Geburt (ja, nein),

- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Herkunftsland,
- Unterstützende Therapie, wie beispielsweise Bluttransfusion,
- Enterale Ernährung,
- Parenterale Ernährung,
- Steroidersatztherapie,
- Lebertransplantation (ja, nein),
- Hämatopoetischer Stammzelltransplantation (ja, nein).

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LAL-CL02 (ARISE)	ja	ja	abgeschlossen	Doppelblindphase: 20 Wochen Offene Extension: bis zu 234 Wochen	Sebelipase alfa, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-31 wurden letztmalig am 16. Oktober 2020 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer neben der Studie LAL-CL02 (ARISE) keine weiteren RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sebelipase alfa initiiert oder durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-31 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	



#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

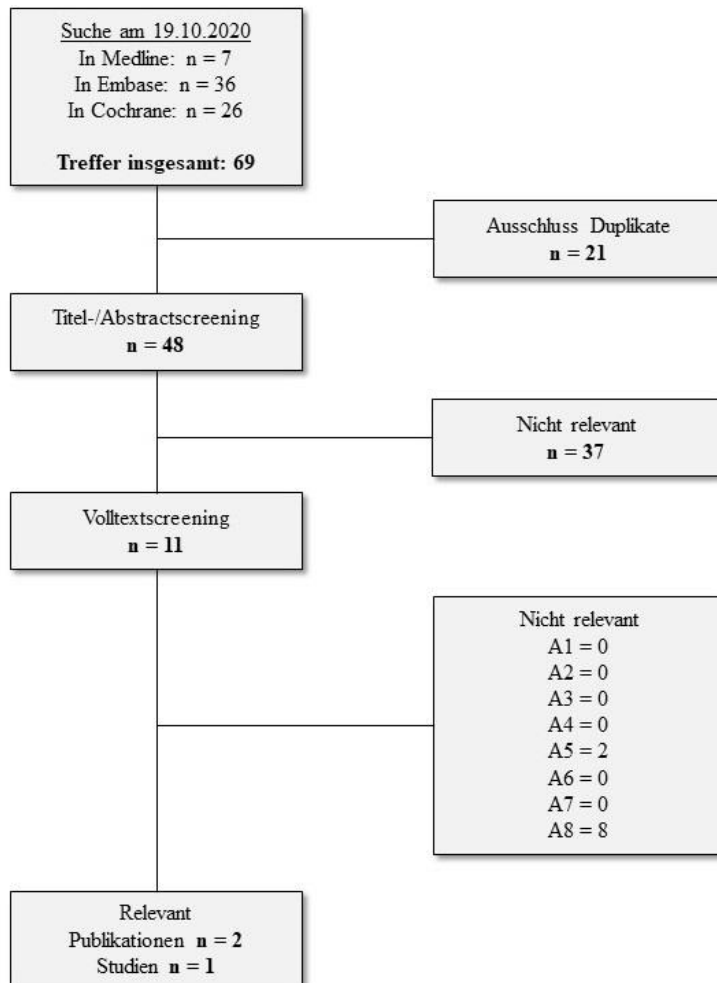


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Sebelipase alfa

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 19. Oktober 2020 in Übereinstimmung mit den im Anhang 4-A dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und CENTRAL ergab insgesamt 69 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) wurden zwei relevante Publikationen zu Sebelipase alfa zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Patienten aller Altersgruppen mit einem LAL-Mangel identifiziert. Diese beiden Publikationen waren der Studie LAL-CL02 (ARISE) zuzuordnen (80, 97).

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-31) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LAL-CL02 (ARISE)	NCT 01757184 (98) EudraCT 2011-002750-31 (99) ICTRP Search Portal (100, 101)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben zu randomisierten kontrollierten Studien aus der Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken wurden am 22. Oktober 2020 letztmalig aktualisiert. Es wurde zu diesem Zeitpunkt für das zu bewertende Arzneimittel Sebelipase alfa mit der Studie LAL-CL02 (ARISE) nur eine RCT im Anwendungsgebiet LAL-Mangel identifiziert.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-31) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
LAL-CL02 (ARISE)	Vorgangsnummer 2015-10-01-D-187: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dossier, Modul 4 (102)</li> <li>• Nutzenbewertung (85)</li> <li>• Beschluss (86)</li> <li>• Tragende Gründe (87)</li> </ul>	ja	ja	ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden am 21. Oktober 2020 letztmalig aktualisiert. Es wurde zu diesem Zeitpunkt für das zu bewertende Arzneimittel Sebelipase alfa die RCT LAL-CL02 (ARISE) für das Anwendungsgebiet LAL-Mangel identifiziert.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-35: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein)	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein)	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein)
<b>placebokontrolliert</b>						
LAL-CL02 (ARISE)	ja	ja	nein	ja (103, 104)	ja (101)	ja (80, 97)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LAL-CL02 (ARISE)	RCT, doppelblind, parallel  [offene, einarmige Extensionsphase] <sup>a</sup>	Personen ≥ 4 Jahre mit LAL-Mangel	Sebelipase alfa (n=36)  Placebo (n=30) [Sebelipase alfa (n=66)] <sup>a</sup>	<b>Screening:</b> Bis zu 6 Wochen  <b>doppelblinde Phase mit Behandlung:</b> 20 Wochen  <b>Extensionsphase:</b> 130 Wochen offene Behandlungsphase sowie 104 Wochen Verlängerung, insgesamt 256 Wochen  <b>Nachbeobachtung:</b> Telefonanruf mind. 4 Wochen nach letzter Studiendosis]  Datenschnitte: 1. Am 20.05.2014 (Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase) 2. Interims- Datenschnitt am 28.08.2016 3. Am 10.10.2016 Datenschnitt für einen Leberbiopsie-	Multinational, 56 Studienzentren weltweit in 16 Ländern: Australien, Europa (Kroatien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Polen, Russland, Spanien, Großbritannien), Mittlerer Osten (Türkei), Nordamerika (USA und Kanada), Südamerika (Argentinien) sowie Japan und Mexiko 01/2013 – 11/2018	<b>Primärer Endpunkt:</b> ALT-Normalisierung  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Veränderung des LDL-C, Veränderung des Nicht-HDL-C, Normalisierung der Aspartat- Aminotransferase (AST), Veränderung der Triglyzeride (TG), Veränderung des HDL-C, Verränderung des Leberfettgehaltes (bewertet als Multi- Echo-Gradient echo proton density fat fraction [MEGE PDFF]) in der Untergruppe der Patienten, bei denen eine Bildgebung durchgeführt wurde), Veränderung der Leberhistologie (in

<p>Bericht</p>	<p>der Untergruppe der Patienten, bei denen eine Biopsie durchgeführt wurde), Abnahme des Lebervolumens (in der Untergruppe der Patienten, bei denen eine Bildgebung durchgeführt wurde), Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität der Behandlung mit Sebelipase alfa, weitere Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Sebelipase alfa</p>
<p>a: Die Angaben in eckigen Klammern beziehen sich auf die sich an die doppelblinde Studienphase anschließende Extensionsphase. Diese beinhaltet keinen Vergleichsarm; d. h. alle Patienten gehen in den Sebelipase alfa-Arm über.</p>	



Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sebelipase alfa	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
LAL-CL02 (ARISE)	Sebelipase alfa-Infusion von 1 mg/kg jede zweite Woche Eine Erhöhung der Dosis auf 3 mg/kg jede zweite Woche war in der offenen Extensionsphase möglich Dosisreduktionen auf 0,35 mg/kg jede zweite Woche waren in der offenen Extensionsphase möglich	Infusion alle 2 Wochen	Es durfte eine Begleitbehandlung mit lipidsenkender Medikation (Statine, Gallensäurebinder, Fibrate, Statin- Ezetimib-Kombination und weitere) vorgenommen werden. In der Mehrzahl der Fälle waren es Statine. Die Therapie durfte mindestens 6 Wochen vor und während der ersten 32 Behandlungswochen in der Studie nicht verändert werden.

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	LAL-CL02 (ARISE)			
	Gruppe n (FAS)	Placebo 30	Sebelipase alfa 36	Gesamt 66
<b>Allgemeine Charakteristika</b>				
Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung in Jahren; MW (SD)		15,2 (10,24)	16,8 (11,52)	16,0 (10,90)
Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung in Jahren; MW (SD)		15,2 (10,23)	16,9 (11,57)	16,1 (10,93)
Alter zum Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome in Jahren; MW (SD)		5,4 (5,16)	7,5 (8,36)	6,5 (7,12)
Geschlecht; w/m, n (%)		15/15 (50/50)	18/18 (50/50)	33/33 (50/50)
Rasse weiß <sup>a</sup> ; n (%)		28 (93)	27 (75)	55 (83)
Ethnizität nicht hispanisch oder lateinamerikanisch; n (%)		26 (87)	30 (83)	56 (85)
LAL-Mangel genetisch bestätigt; n (%)		30 (100)	36 (100)	66 (100)
<b>Allgemeine Baseline-Charakteristika</b>				
Gewicht in kg; MW (SD)		47,37 (19,66)	49,15 (20,09)	48,34 (19,76)
Größe in cm; MW (SD)		153,00 (22,10)	150,90 (20,65)	151,85 (21,18)
<b>Krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika</b>				
ALT in U/L; MW (SD)		99,0 (42,23)	105,1 (45,31)	102,4 (43,71)
ALT < 3x ULN; n (%)		22 (73)	26 (72)	48 (73)

Studie	LAL-CL02 (ARISE)			
	Gruppe n (FAS)	Placebo 30	Sebelipase alfa 36	Gesamt 66
ALT > 3x ULN; n (%)		8 (27)	10 (28)	18 (27)
Lebervolumen in MN; n*, MW (SD)		28 1,50 (0,31)	36 1,44 (0,41)	64 1,46 (0,37)
Leberfettanteil in %; n*, MW (SD)		26 8,16 (2,80)	35 8,75 (3,95)	61 8,50 (3,50)
Milzvolumen in MN; n*, MW (SD)		28 3,26 (1,32)	36 3,37 (2,70)	64 3,32 (2,19)
LDL-C in mg/dL; MW (SD)		229,5 (69,95)	189,9 (57,16)	207,9 (65,85)
LDL-C < 130; MW (SD)		0	4 (11)	4 (6)
LDL-C ≥ 130 bis < 190; MW (SD)		10 (33)	14 (39)	24 (36)
LDL-C ≥ 190; MW (SD)		20 (67)	18 (50)	38 (58)
HDL-C in mg/dL; MW (SD)		33,4 (7,46)	32,4 (7,09)	32,8 (7,22)
<b>Stratifizierungscharakteristika (zu Randomisierung)</b>				
Alter in Jahren; n (%)				
< 12 Jahre		10 (33)	14 (39)	24 (36)
≥ 12 Jahre		20 (67)	22 (61)	42 (64)
p-Wert <sup>b</sup>		p=0,7978		
Mittlerer ALT-Wert; n (%)				
< 3x ULN		23 (77)	25 (69)	48 (73)
≥ 3x ULN		7 (23)	11 (31)	18 (27)
p-Wert <sup>b</sup>		p=0,5861		
Einnahme lipidsenkender Medikation; n (%)				
Ja		11 (37)	14 (39)	25 (38)
Nein		19 (63)	22 (61)	41 (62)
p-Wert <sup>b</sup>		p=1,0000		
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; MN: Multiples of normal; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; ULN: Upper level of normal; n: Anzahl der Patienten der FAS; n*: Anzahl der Patienten der FAS, für die auswertbare MRT-Ergebnisse vorlagen				
<sup>a</sup> In der Sebelipase alfa-Behandlungsgruppe war 1 Patient Asiate, 2 Patienten waren Japaner, 1 Patient war schwarz bzw. Amerikaner afrikanischer Herkunft und 5 Patienten waren anderer Rasse. In der Placebo-Gruppe waren die verbliebenen 2 Patienten anderer Herkunft.				
<sup>b</sup> Die p-Werte wurden bei numerischen Werten mittels Wilcoxon-Rangsummentest und bei kategorialen Werten mittels exaktem Test nach Fisher berechnet.				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab*

*(d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

### **Studiendesign**

Die Phase 3-Zulassungsstudie LAL-CL02 (ARISE) verlief zunächst als randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, an die sich im zweiten Teil eine einarmige, offene Extensionsphase anschloss. Die Studie wurde in 56 Zentren in 17 Ländern initiiert (Australien, Europa, Mittlerer Osten, Nordamerika, Südamerika, Japan und Mexiko). Schließlich wurden Patienten in 41 Zentren in 16 Ländern eingeschlossen. Es wurden Patienten mit LAL-Mangel jeglichen Alters ab einschließlich 4 Jahren eingeschlossen.

Die Studie begann mit einer 6-wöchigen Screening-Periode, an die sich eine 20-wöchige doppelblinde Phase anschloss. Es folgte eine offene Phase mit einer Behandlungsdauer von bis zu 130 Wochen (Woche 22 bis Woche 152). Nach dem globalen Amendment 5 (20.11.2015) wurde eine offene erweiterte Behandlungsdauer von weiteren 104 Wochen hinzugefügt (ab Woche 152 bis Woche 256), sodass die Studiendauer insgesamt 256 Wochen betrug. Ein telefonischer Follow-up-Anruf mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation schloss die Studie ab. Die Patienten wurden nach ihrem Alter bei Randomisierung ( $< 12$  Jahre,  $\geq 12$  Jahre), ihrem mittleren ALT-Wert zum Screening ( $< 3x$  ULN,  $\geq 3x$  ULN) und der Verwendung von lipidsenkender Medikation zu Baseline (ja/nein) stratifiziert. Innerhalb jeder der acht Kombinationen wurden die Patienten für die doppelblinde Behandlungsphase in einem Verhältnis von 1:1 auf eine Behandlung mit Sebelipase alfa oder mit Placebo randomisiert. Nach Beenden der randomisierten Phase hatten die Patienten die Möglichkeit, die Behandlung mit Sebelipase alfa in der offenen Extensionsphase fortzuführen bzw. zu beginnen. Sind die Krankheitssymptome während der doppelblinden Phase signifikant vorangeschritten, durften die Patienten jedoch direkt in die offene Behandlung mit Sebelipase alfa übergehen.

### **Ein- und Ausschlusskriterien**

Ein für die Studie geeigneter Patient musste alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für diese Studie in Frage zu kommen.

- Der Patient und/oder die Eltern oder der gesetzliche Vormund der Versuchsperson verstehen den Sinn und den Zweck der Studie, einschließlich möglicher Risiken und Nebenwirkungen, und sind bereit und in der Lage, alle vorgeschriebenen Studienverfahren (einschließlich Leberbiopsie und Magnetresonanztomographie [MRT], falls zutreffend) zu durchlaufen und geben vor der Durchführung von Studienverfahren ihre informierte Einwilligung/Genehmigung. Wenn der Proband  $< 18$  Jahre alt ist, ist er/sie bereit, die

Einwilligung zu erteilen, wenn dies nach den örtlichen Vorschriften erforderlich ist und wenn er/sie dazu in der Lage ist.

- Der Patient ist zum Zeitpunkt der informierten Einwilligung  $\geq 4$  Jahre alt.
- Die reduzierte LAL-Enzymaktivität wurde durch Trockenblut-Tests (DBS) beim Screening bestätigt.
- Zudem sollte die Person einen ALT-Wert  $\geq 1,5x$  ULN aufweisen (basierend auf alters- und gewichtsspezifischen Normwerten des zentralen Labors, welches die Analysen durchführte), was in aufeinanderfolgenden Screenings, die im Abstand von mindestens 1 Woche durchgeführt wurden, bestätigt wurde.
- Weibliche Versuchspersonen im gebärfähigen Alter müssen (a) beim Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest haben, (b) dürfen nicht stillen und (c) müssen sich bereit erklären, eine medizinisch akzeptable Methode zur Verhinderung der Empfängnis vom Screening-Besuch bis 4 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments, die nach diesem Protokoll verabreicht wurde, anzuwenden. Eine Frau im gebärfähigen Alter ist definiert als eine Frau nach der Menarche, die weder eine Hysterektomie, eine bilaterale Oophorektomie noch eine medizinisch dokumentierte Ovarialinsuffizienz erlitten hat und die nicht postmenopausal ist.
- Patienten, die lipidsenkende Therapien erhalten, müssen vor der Randomisierung mindestens 6 Wochen lang eine stabile Dosis des Medikaments erhalten und bereit sein, mindestens in den ersten 32 Wochen der Behandlung in der Studie auf einer stabilen Dosis zu bleiben.
- Patienten, die Medikamente zur Behandlung einer nicht-alkoholischen Fettleberkrankheit (z.B. Glitazone, hochdosiertes Vitamin E, Metformin, Ursodeoxycholsäure [UDCA]) erhalten, müssen vor der Randomisierung mindestens 16 Wochen lang eine stabile Dosis erhalten und bereit sein, mindestens während der ersten 32 Wochen der Behandlung in der Studie auf einer stabilen Dosis zu bleiben.

Ein Patient, der eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllte, kam für diese Studie nicht in Frage:

- Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Klasse C);
- Andere Erkrankungen oder Komorbiditäten, die nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance oder die Dateninterpretation beeinträchtigen würden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf schwere interkurrente Erkrankungen, bekannte Ursachen für eine andere aktive Lebererkrankung als LAL-Mangel (z.B. chronische Virushepatitis, Autoimmunhepatitis, alkoholische Lebererkrankung oder ärztliche Bedenken wegen übermäßigen Alkoholkonsums), Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), schlecht kontrollierter Diabetes oder andere Krebsarten als Nicht-Melanom-Hautkrebs; frühere hämatopoetische oder Lebertransplantationsverfahren;
- Innerhalb von 26 Wochen vor der Randomisierung mit hochdosierten Kortikosteroiden (akut oder chronisch) behandelt worden. (Hinweis: Probanden, die eine Erhaltungstherapie mit niedrig dosierten oralen, intranasalen, topischen oder inhalativen Kortikosteroiden erhalten, gelten als für die Studie geeignet);

- An einer Studie teilgenommen, bei der ein Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung eingesetzt wurde;
- Bekannte Hypersensitivität gegenüber Eiern oder Hühnereiweiß.

### Endpunkte

Zu den erhobenen Endpunkten zählten Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Die genauere Ausführung der einzelnen Endpunkte befindet sich in Tabelle 4-40.

### Dosierung

Während der doppelblinden RCT-Phase (Woche 0 bis Woche 20) erhielten die Patienten alle zwei Wochen intravenöse (IV) Infusionen entweder mit Sebelipase alfa mit einer Dosis von 1 mg/kg oder einem abgestimmten Placebo (gepufferte Lösung, die in der Zusammensetzung mit dem Formulierungspuffer für Sebelipase alfa identisch ist). Dosisänderungen waren während der Doppelblindphase nicht erlaubt. Patienten, bei denen in der Doppelblindphase ein signifikantes klinisches Fortschreiten der Erkrankung nachgewiesen werden konnte, konnten jedoch die Doppelblindphase abbrechen und zur offenen Behandlung mit Sebelipase alfa mit einer Dosis von 1 mg/kg alle zwei Wochen übergehen.

Um die Sicherheit der an der RCT-Studie teilnehmenden Patienten zu gewährleisten, haben die Prüfärzte nach Rücksprache mit dem Sponsor die Möglichkeit, ihre Patienten aus der Doppelblindbehandlung herauszunehmen und sie einer offenen Sebelipase alfa-Therapie mit einer Dosis von 1 mg/kg alle zwei Wochen zu unterziehen. Eine solche „Escape-Therapie“ wird nur dann in Betracht gezogen, wenn ein Patient nach Erhalt von mindestens 5 aufeinanderfolgenden Infusionen alle 2 Wochen eines verblindeten Studienmedikaments Hinweise auf ein signifikantes klinisches Fortschreiten der Lebererkrankung zeigt und es keine klare alternative Ätiologie für die Verschlechterung des klinischen Status gibt. Ein signifikantes klinisches Fortschreiten der Lebererkrankung wurde anhand folgender Kriterien definiert:

Bestätigter Erhöhung von ALT oder AST auf  $>5x$  ULN und mindestens das Doppelte des höchsten Vorbehandlungswertes und eines der folgenden Kriterien:

- Anstieg des Gesamtbilirubins auf  $>3x$  ULN und mindestens das Doppelte des höchsten Vorbehandlungswertes;
- Verlängerung der PT  $\geq 4$  Sekunden über den Ausgangswert;
- Entwicklung oder Verschlimmerung von Aszites;
- Entwicklung einer Enzephalopathie.

Während der offenen Extensionsphase (Woche 22 bis Woche 152) erhielten alle Patienten der Studie IV-Infusionen mit Sebelipase alfa mit einer Dosis von 1 mg/kg alle zwei Wochen, unabhängig von ihrer Behandlungszuteilung während der doppelblinden Phase. Dosisänderungen waren während der offenen Extensionsphase erlaubt.

Patienten, die die offene Extensionsphase abgeschlossen hatten, waren berechtigt, die Behandlung mit Sebelipase alfa in der offenen erweiterten Behandlungsphase (ab Woche 152

bis Woche 256) fortzusetzen, wenn sie in einer Region wohnten und/oder behandelt wurden, in der Sebelipase alfa noch nicht zugelassen war und noch nicht als langfristige Enzyersatztherapie für die Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel zur Verfügung stand. Während des offenen erweiterten Behandlungszeitraums wurde bei jedem Patienten die Dosis Sebelipase alfa verabreicht, die am Ende der offenen Extensionsphase verabreicht wurde, es sei denn, es war eine Dosisänderung angezeigt. Jeder Patient konnte die Behandlung im offenen erweiterten Behandlungszeitraum bis zu 104 Wochen fortsetzen oder bis Sebelipase alfa zugelassen und in der Region, in der ein Patient wohnte und/oder behandelt wurde, kommerziell verfügbar war (in Übereinstimmung mit den länderspezifischen Anforderungen).

Alle Dosisänderungen wurden nach dem Ermessen des Prüfarztes in Absprache mit dem Sponsor vorgenommen. Während der offenen Extensionsphase (Woche 22 bis Woche 152) konnte ein Patient, bei dem ein signifikantes klinisches Fortschreiten der Krankheit nach Erhalt von mindestens 8 aufeinanderfolgenden offenen Infusionen mit einer Dosis von 1 mg/kg alle zwei Wochen festgestellt wurde, für eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden. Auch während der offenen erweiterten Behandlungsphase (ab Woche 152 bis Woche 256) konnte ein Patient für eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden, sofern bei einer Dosis von Sebelipase alfa von 1 mg/kg alle zwei Wochen ein signifikant fortschreitender klinischer Krankheitsverlauf bestand. Während beider offenen Behandlungsphasen (Woche 22 bis Woche 256) wurde ein signifikantes klinisches Fortschreiten der Erkrankung als Erfüllung eines der folgenden Kriterien definiert:

- ALT oder AST blieben auffällig und hatten sich entweder gegenüber dem Ausgangswert nicht verbessert oder gegenüber dem zuvor erreichten niedrigsten Wert in den vorangegangenen 8 aufeinanderfolgenden Infusionen verschlechtert; oder
- Triglyzeride oder LDL-C blieben auffällig und hatten sich gegenüber den vorangegangenen 8 aufeinanderfolgenden Infusionen entweder nicht verbessert oder verschlechtert; oder
- Der Patient war zum Zeitpunkt der Bewertung der Notwendigkeit einer Dosissteigerung < 18 Jahre alt und hatte einen Z-Score des altersabhängigen Gewichts, der zwei Standardabweichungen unter dem Mittelwert lag und sich in den vorangegangenen 6 Monaten entweder nicht verbessert oder verschlechtert hatte, und der Patient hatte in den vorangegangenen 6 Monaten nicht mehr als 20 % der Studieninfusionen verpasst.

Bevor eine Dosiserhöhung in Erwägung gezogen wurde, sollte der Patient auf andere potenzielle Ursachen für beobachtete klinische Manifestationen untersucht werden (z.B. Beginn einer potenziell hepatotoxischen Begleitmedikation bei einem Patienten mit abnormaler ALT oder AST, verpasste Studieninfusionen oder Entwicklung einer Virus- oder Autoimmunhepatitis oder einer anderen alternativen Ätiologie der Lebererkrankung oder unzureichender Gewichtszunahme). Patienten, bei denen eine Dosissteigerung vorgenommen wurde, wurden zusätzlich durch klinische Labortests überwacht.

Sowohl während der offenen Extensionsphase als auch während der erweiterten offenen Behandlungsphase war bei schlechter Verträglichkeit eine Dosisreduktion auf 0,35 mg/kg alle

zwei Wochen erlaubt. Angesichts des Potenzials für eine Verbesserung der Verträglichkeit im Laufe der Zeit konnte für diese Ausnahmefälle im Ermessen des Prüfarztes zu einem späteren Zeitpunkt eine nachfolgende Dosiserhöhung auf 1 mg/kg alle zwei Wochen auf der Grundlage des klinischen Ansprechens erwogen werden. Ein Patient, der trotz der Maßnahmen, die zur Bewältigung etwaiger Infusions-assoziiertes Reaktionen (IAR) ergriffen wurden, eine Dosis von 0,35 mg/kg alle zwei Wochen nicht vertragen konnte, wurde aus der Studie genommen. Patienten, bei denen eine Dosisreduktion vorgenommen wurde, wurden zusätzlich durch klinische Labortests überwacht.

### **Datenschnitte**

Der erhobene Datenschnitt am 20.05.2014 entspricht dem Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase. Ein weiterer Interims-Datenschnitt wurde am 28. August 2016 vorgenommen, für diesen Datenschnitt wurde lediglich ein Leberbiopsie-Bericht erstellt, welcher am 10.10.2016 finalisiert wurde. Die Studie wurde am 12.12.2018 abgeschlossen. Der finale Studienbericht, der die Ergebnisse der offenen Extensionsphase sowie der erweiterten offenen Behandlungsphase enthält, wurde am 22.05.2019 fertiggestellt.

### **Patientencharakteristika der Studienpopulation**

#### ***Diagnose***

Bei der ersten Diagnose wurde die Diagnose bei der Mehrzahl der Patienten (65 %) mittels Enzymaktivitätsmessung gestellt, wohingegen bei 8 % ein genetischer Test verwendet wurde. Für die Studie wurde die Diagnose aller Patienten sowohl mittels Enzymaktivitätsbestimmung als auch genetischer Tests zu Baseline bestätigt. Hierbei wurden 53 % (35/66) der Patienten als compound-heterozygot und 32 % (21/66) als homozygot für eine der häufigsten krankheitsauslösenden Mutationen im *LIPA*-Gen (c.894 G>A) identifiziert. Die verbliebenen 15 % (10/66) weisen andere *LIPA*-Mutationen auf.

#### ***Baseline-Charakteristika***

Die Patienten wurden nach Alter (von unter und über 12 Jahre) stratifiziert, wobei 10/30 der Placebo- (33 %) und 14/36 der Sebelipase alfa-Behandlungsgruppe (39 %) jünger als 12 Jahre waren (siehe Tabelle 4-38). Das mittlere Alter der Patienten lag bei 15,2 Jahren (SD = 10,23) bzw. 16,9 Jahren (SD = 11,57) in den beiden Gruppen (Altersverteilung von 4 bis 58 Jahren) und die ersten Symptome des LAL-Mangels traten im Mittel im Alter von 6,5 Jahren auf. Die Aufteilung nach Geschlecht war mit je 50 % in beiden Gruppen gleich. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war kaukasischer Herkunft (Placebo-Gruppe: 28/30 Patienten bzw. 93 %; Sebelipase alfa-Gruppe: 27/36 Patienten bzw. 75 %). Da Hypercholesterinämien in diesem Krankheitsbild häufig sind, nahmen 11/30 Placebo-Patienten (37 %) und 14/36 Sebelipase alfa-Patienten (39 %) lipidsenkende Medikamente ein (Stratifizierungsfaktor ja/nein). Diese waren vorwiegend Statine (23 der insgesamt 66 Patienten, 35 %). Drei Patienten (5 %) nahmen Gallensäurebinder zu Baseline und je ein Patient Fibrate bzw. Statine in Kombination mit Ezetimib ein.

### ***Krankheitsgeschichte und Baseline-Charakteristika***

Generell war die Krankheitsgeschichte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich (siehe Tabelle 4-38). Die häufigsten Anzeichen der Erkrankung sind Leberverfettung, Leber- und Milzvolumenzunahme und Hypercholesterinämie.

Zur Baseline wiesen 8/30 Placebo- (27 %) und 10/36 Sebelipase alfa-Patienten (28 %) ALT-Werte von  $> 3x$  ULN auf (Stratifizierungsfaktor:  $<$  oder  $\geq 3x$  ULN). Die ALT-Konzentration betrug zur Baseline im Mittel 102 U/L und war damit deutlich erhöht (d.h.  $> 43$  U/L für Männer von 10 – 69 Jahren und  $> 34$  U/L für Frauen von 4 – 69 Jahren sowie für Männer von 1 – 10 Jahren). Das Lebervolumen betrug bei beiden Gruppen das 1,5-Fache und das der Milz das 3,3-Fache des Normwertes. Der durchschnittliche Leberfettanteil lag bei der Placebo-Gruppe bei 8,16 % (SD = 2,8) und bei der Sebelipase alfa-Gruppe bei 8,75 % (SD = 3,95). Bei 7 Patienten (11 %) wurde in der Krankheitsgeschichte bereits das Auftreten von Zirrhose und/oder portaler Hypertension berichtet. Zur Baseline wurden zudem Leberbiopsien bei 32 Patienten durchgeführt, welche alle fibrotisches Gewebe und mikrovesikuläre Steatose (eine Probe ausgenommen) aber überwiegend keine makrovesikuläre Steatose zeigten. Insgesamt wurden 29 Patienten (44 %) mit medizinisch relevanter chronischer Lebererkrankung identifiziert, von denen 10 Patienten bei der Leberbiopsie eine Zirrhose aufwiesen.

Die Hypercholesterinämie als häufiges Anzeichen der Erkrankung zeigte sich insofern, dass 20/30 der Placebo- (67 %) und 18/36 der Sebelipase alfa-Gruppe (50 %) LDL-C-Werte  $\geq 190$  mg/dL aufwiesen. LDL-C-Konzentrationen im Bereich von 130 mg/dL bis 190 mg/dL wurden bei 10/30 Placebo- (33 %) und 14/36 Sebelipase alfa-Patienten (39 %) beobachtet. Zielwerte für Hypercholesterinämie-Patienten liegen hingegen laut Leitlinien bei  $< 70$  mg/dL für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und bei  $< 100$  mg/dL für Patienten mit moderatem Risiko (105). Auch die mittleren HDL-C-Konzentrationen lagen zur Baseline außerhalb des Normbereichs von  $\geq 40$  mg/dL (43, 106, 107). Bei den Placebo-Patienten wurden 33,4 mg/dL (SD = 7,46) und bei den Sebelipase alfa-Patienten bei 32,4 mg/dL (SD = 7,09).

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass die Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen sehr vergleichbar waren. Dieser Umstand wurde mittels Stratifizierung nach Alter ( $<$  und  $\geq 12$  Jahre), ALT-Wert ( $<$  und  $\geq 3x$  ULN) und Einnahme lipidsenkender Medikation (ja/nein) zusätzlich sichergestellt. Die Patienten waren relativ jung und wiesen dennoch bereits deutliche Anzeichen eines LAL-Mangels auf: Erhöhung der Lebertransaminasen, teilweise fortgeschrittene Leberschäden (Zirrhose) und erhöhte LDL-C-Werte.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Auch die lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung vorwiegend mit Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibraten



sowie in Kombination mit Ezetimib ist in Deutschland üblich. Zudem wurden 39/66 Patienten (59,1 %) in europäischen Zentren behandelt. Daher wird die Studie als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar eingeschätzt.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ARISE (LAL-CL02, doppelblinde Phase)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARISE (LAL-CL02, einarmige Extension)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotenzials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf der in Anhang 4-F dargestellten Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Es handelt sich bei der Studie LAL-CL02 (ARISE) um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie mit einer einarmigen Extensionsphase. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels Interactive Web Response System (IWRS) bzw. Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechend waren der Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigte) und die behandelnden Personen (d.h. die Prüffärzte und das gesamte Personal des Sponsors) für die ersten 20 Behandlungswochen verblindet. Im nachfolgenden Extensionszeitraum wurden alle

Patienten mit Sebelipase alfa behandelt, eine Verblindung entfiel ab diesem Zeitpunkt. Die Berichterstattung geschah ergebnisunabhängig.

Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) und des Extensionssets dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie LAL-CL02 (ARISE) somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Für die einarmige Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch“ bewertet. Dennoch sind die Ergebnisse zu einigen Endpunkten belastbar interpretierbar. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial daher auf Studienebene für die initiale doppelblinde Studienphase mit „niedrig“, für die folgende einarmige Extensionsphase mit „hoch“ beurteilt.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-40: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa

Endpunktkategorie	Endpunkt	LAL-CL02 (ARISE)
Mortalität	Mortalität	- <sup>a</sup>
Morbidität	Leberzirrhose	X
	Hepatische Steatose	X
	Hepatomegalie	X
	Splenomegalie	X
	FACIT-Fatigue	X
	ALT-Konzentration	X
	Cholesterinspiegel	X
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	CLDQ	X
	PedsQL™	X
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse von	X

Endpunktkategorie	Endpunkt	LAL-CL02 (ARISE)
	besonderem Interesse	X
X: Endpunkt wurde erhoben. – Endpunkt wurde nicht erhoben. a: Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.		

#### 4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf

ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht

ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

#### 4.3.1.3.1 Leberzirrhose – RCT und Extension

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Leberzirrhose

Studie	Operationalisierung
LAL-CL02 (ARISE)	Die Biopsien zur Bestimmung des Ishak-Scores wurden während des Screenings und in Studienwoche 20 während der doppelt verblindeten Studienphase (RCT-Phase) entnommen. Leberbiopsien waren bei allen Patienten ab 18 Jahren (wenn nicht medizinisch kontraindiziert), vorgesehen, sowie freiwillig für Patienten < 18 Jahren in Regionen, in denen die örtlichen Gesetzesbestimmungen dies erlaubten. Nach Ablauf der RCT-Phase nach 20 Wochen wurde die Studie einarmig weitergeführt (offene Extensionsphase), in welcher alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt und eine weitere

Biopsie in Studienwoche 52 durchgeführt wurde.

Ein zentrales Labor war für die Analyse aller Biopsien zuständig. Alle Leberbiopsien wurden von qualifiziertem Fachpersonal entsprechend den lokalen institutionellen Praktiken durchgeführt. Alle drei Histopathologen waren während der RCT-Phase verblindet.

Die Einteilung (staging) in Fibrose Stadien erfolgte anhand des Ishak-Scores, einer 7-Punkte-Skala (0-6), bei der die Expansion der Fibrose, strukturelle Veränderungen sowie Zirrhose berücksichtigt werden:

Score	Erläuterung
0	Keine Fibrose
1	Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten
2	Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten
3	Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelter portoportalen (P-P) Septen
4	Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen
5	Ausgeprägte Septen (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten
6	Zirrhose, wahrscheinlich oder definitiv

Der Ishak-Score wurde unter Verwendung einer Siriusrot-Färbung bestimmt. Siriusrot ist ein Polyazofarbstoff, der zur selektiven Färbung von Kollagen verwendet wird, wenn eine quantitative Messung der Fibrose durch Morphometrie erforderlich ist. Siriusrot hat eine Affinität für die meisten hepatischen Kollagene, einschließlich fibrillenbildende Typen (Typ I und III), sodass eine quantitative Beurteilung der Fibrose auf zuverlässige und reproduzierbare Weise durchgeführt werden kann.

Abgestufte Beurteilungen des Schweregrades von Fibrose und Zirrhose anhand des Ishak-Scores erfolgten deskriptiv zur Baseline sowie zur letzten Messung der RCT-Phase (20. Studienwoche) bzw. der offenen Extensionsphase (52. Studienwoche), wobei die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten je Score-Einheit bestimmt wurden. Für die Extensionsphase wurde der Ishak-Score außerdem im Hinblick auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangsbefund als keine Veränderung, Abnahme oder Zunahme zusammengefasst.

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Leberzirrhose in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL02 (20 Wochen RCT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAL-CL02 (einarmige Extension)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

*Doppelblindphase:* LAL-CL02 (ARISE) ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall alle Patienten enthält, bei denen Leberbiopsien durchgeführt werden konnten. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

*Einarmige Extensionsphase:* Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie einarmig fortgeführt, wodurch sich ein als hoch zu bewertendes Verzerrungspotenzial ergibt. Darüber hinaus wurde die Studie identisch der initialen RCT-Phase durchgeführt. Dadurch ergeben sich keine weiteren Änderungen in der Betrachtung des Verzerrungspotenzials.

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

**Doppelblindphase (20 Wochen)**

Tabelle 4-43: Anzahl und Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Ishak-Score in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

	N	Ishak-Score						
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	6 n (%)
<b>Baseline <sup>a</sup></b>								
Placebo	13	0	1 (8)	2 (15)	4 (31)	1 (8)	1 (8)	4 (31)
Sebelipase alfa	19	0	1 (5)	3 (16)	9 (47)	1 (5)	1 (5)	4 (21)
<b>Studienwoche 20</b>								
Placebo	10	1 (10)	2 (20)	0	3 (30)	1 (10)	0	3 (30)
Sebelipase alfa	16	0	0	4 (25)	5 (31)	1 (6)	1 (6)	5 (31)

N: Anzahl der untersuchten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Ishak-Score  
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion.

In der Tabelle 4-43 sind die Ergebnisse der Veränderung des Ishak-Scores in der RCT-Phase der Studie LAL-CL02 (ARISE) dargestellt. Eine höherer Ishak-Score entspricht dabei einem zunehmenden Schweregrad der Leberschädigung (Score von „0“ keine Fibrose bis „6“ Zirrhose). Zur Baseline lagen von 13 Placebo- und von 19 Sebelipase alfa-Patienten Leberbiopsie-Daten vor. Es gab zur Baseline in beiden Behandlungsarmen keinen Patienten, welcher einen Ishak-Score von 0 und somit keine Fibrose zeigte. In der Behandlungsgruppe mit Sebelipase alfa zeigte mit 9/19 Patienten (47 %) zur Baseline die Mehrzahl der Patienten eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelt portoportalen (P-P) Septen (Ishak-Score 3). In der Placebogruppe wurden entsprechend 4/13 Patienten (31 %) in einen Ishak-Score von 3 eingeordnet. 4/19 Patienten (21 %) der Sebelipase alfa-Patientengruppe hatten zur Baseline eine Leberzirrhose (Ishak-Score 6). In der Placebogruppe waren zur Baseline 4/13 Patienten (31 %) von einer Leberzirrhose betroffen. Darüber hinaus zeigten 3/19 Patienten (16 %) unter Sebelipase alfa-Therapie und 2/13 Patienten (15 %) mit Placebo zur Baseline eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten (Ishak-Score 2). Jeweils ein Patient beider Patientengruppen (1/19 Patienten bzw. 5 % mit Sebelipase alfa-Behandlung und 1/13 Patienten bzw. 8 % mit Placebo) wurde in die übrigen Ishak-Scores von 1, 4 und 5 eingeordnet.

Zum Ende der RCT-Phase (Studienwoche 20) wurde an 16 Sebelipase alfa-Patienten und für 10 Placebo-Patienten eine Leberbiopsie durchgeführt. Jeweils 5/16 Patienten (31 %) mit Sebelipase alfa-Behandlung hatten zur Studienwoche 20 eine Leberzirrhose (Ishak-Score 6) bzw. eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelt portoportalen (P-P) Septen (Ishak-Score 3). Auch zur Studienwoche 20 wurde weiterhin jeweils 1/16 Patienten (6 %) in der Sebelipase alfa-Gruppe der Ishak-Score von 4 und 5 zugeordnet. Die Anzahl der



Sebelipase alfa-Patienten mit einem Ishak-Score von 2 und somit einer Faser Vermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten war zur Studienwoche 20 auf 4/16 Patienten (25 %) angestiegen. Zudem gab es keinen Patienten mit Sebelipase alfa-Therapie, welcher zu diesem Messzeitpunkt keine Fibrose (Ishak-Score 0) oder eine Faser Vermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten (Ishak-Score 1) aufwies.

In Studienwoche 20 zeigten ebenfalls jeweils 3/10 Placebo-Patienten (30 %) eine Faser Vermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelter portoportalen (P-P) Septen (Ishak-Score 3) bzw. eine Leberzirrhose (Ishak-Score 6). Weiterhin wurde zum Ende der RCT-Phase ein Placebo-Patient (1/10 Patienten bzw. 10 %) in den Ishak-Score von 4 eingestuft, was einer Faser Vermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen entspricht. Ebenso gab es einen Placebo-Patienten (1/10 Patienten bzw. 10 %), der zu Studienwoche 20 keine Fibrose (Ishak-Score 0) aufwies. 2/10 Placebo-Patienten (20 %) zeigten zum Ende der RCT-Phase eine Faser Vermehrung einzelner Portalfelder mit und ohne Fasersepten (Ishak-Score 1).

Tabelle 4-44: Änderung des Ishak-Scores in Studienwoche 20 relativ zur Baseline in der Studie LAL-CL02 (ARISE, Doppelblindphase)

Behandlungs- gruppe	N	Änderung des Ishak-Scores relativ zur Baseline				
		Reduktion ≥ 2 Punkte n (%)	Reduktion um 1 Punkt n (%)	Keine Veränderung n (%)	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	Erhöhung ≥ 2 Punkte n (%)
<b>Studienwoche 20</b>						
Placebo	10	1 (10)	1 (10)	7 (70)	1 (10)	0 (0)
Sebelipase alfa	16	0 (0)	3 (19)	10 (63)	1 (6)	2 (13)
N: Anzahl der untersuchten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit entsprechender Veränderung im Ishak-Score						

In Tabelle 4-44 sind die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem in Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline verbesserten, unveränderten oder verschlechterten Ishak-Score dargestellt. Zu Studienwoche 20 war der Anteil der Patienten, bei denen keine Veränderung im Ishak-Score festgestellt wurde, mit 10/16 der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (63 %) und 7/10 Placebo-Patienten (70 %) am größten. Somit war der Zustand der Leber bei diesen Patienten stabil geblieben. Dieser Befund deutet darauf hin, dass die Beobachtungszeit von 20 Wochen für die Beurteilung der Regeneration der Leber nicht ausreichend lang ist.

Bei 3/16 Patienten unter Sebelipase alfa-Therapie (19 %) hatte sich der Zustand der Leber anhand des Ishak-Scores im Vergleich zur Baseline um einen Punkt verbessert. Eine Erhöhung des Ishak-Scores um 1 bzw. mindestens 2 Punkte wurde in der Sebelipase alfa-Gruppe bei 1/16 Patienten (6 %) bzw. 2/16 Patienten (13 %) beobachtet. In der Placebo-Gruppe erreichten

in der 20. Studienwoche im Vergleich zur Baseline 2/10 Patienten (20 %) eine Reduktion des Ishak-Scores und damit eine Verbesserung der Leberfibrose um mindestens einen Punkt. Eine Verschlechterung des Leberzustands anhand einer Erhöhung des Ishak-Scores um einen Punkt wurde bei 1/10 mit Placebo behandelten Patienten (10 %) beobachtet.

### Offene Extensionsphase

Tabelle 4-45: Anzahl und Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Ishak-Score in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

	N	Ishak-Score						
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	6 n (%)
<b>Studienwoche 52</b>								
SA/SA	12	4 (33)	3 (25)	0	2 (17)	0	1 (8)	2 (17)
PBO/SA	8	0	1 (13)	0	3 (38)	1 (13)	2 (25)	1 (13)
N: Anzahl der untersuchten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Ishak-Score SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.								

Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Ishak-Score in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) sind in der Tabelle 4-45 dargestellt. In Studienwoche 52 hatten 4/12 SA/SA-Patienten (33 %) keine Fibrose (Ishak-Score 0) und 3/12 Patienten (25 %) wiesen einen Ishak-Score von 1 und somit eine Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten auf. Zudem lag bei jeweils 2/12 SA/SA-Patienten (17 %) eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelt portoportalen (P-P) Septen (Ishak-Score 3) oder eine Leberzirrhose (Ishak-Score 6) vor. Ein Ishak-Score von 5 und damit ausgeprägte Septen (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten wurde bei 1/12 SA/SA-Patienten (8 %) festgestellt. Damit hatte sich nach 52 Wochen Behandlung mit Sebelipase alfa insbesondere der Anteil an Patienten ohne Fibrose bzw. mit nur einer geringen Ausprägung der Fibrose im Vergleich zur Baseline sowie im Vergleich zu Studienwoche 20 deutlich erhöht.

Anhand der vorliegenden Biopsie-Daten aus der PBO/SA-Patientengruppe zu Studienwoche 52 ist festzustellen, dass 3/8 Patienten (38 %) einen Ishak-Score von 3 und damit eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelt portoportalen (P-P) Septen zeigten. 2/8 PBO/SA-Patienten (25 %) besaßen zu diesem Zeitpunkt ausgeprägte Septen (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten (Ishak-Score 5). Weiterhin wies jeweils ein Patient (1/8 Patienten bzw. 13 %) der PBO/SA-Gruppe in der Studienwoche 52 einen Ishak-Score von 1 (Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten), 4 (Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen) oder 6 (Leberzirrhose) auf. Somit war in dieser Patientengruppe, in der die Behandlung mit Sebelipase alfa erst in der Extensionsphase begonnen wurde, unter der Behandlung mit Sebelipase alfa insbesondere der Anteil an Patienten mit Leberzirrhose deutlich zurückgegangen.

Tabelle 4-46: Änderung des Ishak-Scores relativ zur Baseline in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Behandlungs- gruppe	N	Änderung des Ishak-Scores relativ zur Baseline <sup>a</sup>				
		Reduktion ≥ 2 Punkte n (%)	Reduktion um 1 Punkt n (%)	Keine Veränderung n (%)	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	Erhöhung ≥ 2 Punkte n (%)
<b>Studienwoche 52</b>						
SA/SA	12	6 (50)	2 (17)	3 (25)	1 (8)	0 (0)
PBO/SA	8	0 (0)	3 (38)	4 (50)	0 (0)	1 (13)
N: Anzahl der untersuchten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit entsprechender Veränderung im Ishak-Score						
SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.						
a: In der PBO/SA-Gruppe war Baseline als der letzte verfügbare Ishak-Score vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa definiert.						

In der Tabelle 4-46 sind die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem in Studienwoche 52 im Vergleich zur Baseline verbesserten, unveränderten oder verschlechterten Ishak-Score dargestellt. Dabei lagen von 12 SA/SA-Patienten bzw. von 8 PBO/SA-Patienten Ergebnisse vor.

Insgesamt war in der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei 18/20 Patienten eine Verbesserung oder kein Fortschreiten im Fibroestadium zu verzeichnen. Bei der detaillierten Betrachtung der Änderung des Ishak-Scores innerhalb der Extensionsphase in Studienwoche 52 im Vergleich zur Baseline zeigten sich 3/12 SA/SA-Patienten (25 %) und 4/8 PBO/SA-Patienten (50 %) mit einem unveränderten Ishak-Score und damit keiner Veränderung des Ausmaßes der Fibrose. Bei 2/12 SA/SA-Patienten (17 %) und 3/8 PBO/SA-Patienten (38 %) wurde in der Studienwoche 52 im Vergleich zur Baseline eine Reduktion des Ishak-Scores um einen Punkt beobachtet, was auf eine Verbesserung der Leberfibrose hindeutet. Bei weiteren 6/12 SA/SA-Patienten (50 %) konnte zu diesem Zeitpunkt sogar eine Reduktion um mindestens zwei Ishak-Score-Punkte und somit eine deutliche Verbesserung des Zustandes der Leber nachgewiesen werden. In der PBO/SA-Gruppe wurde bei keinem Patienten eine solche Verbesserung beobachtet.

Bei einem SA/SA-Patienten (1/12 Patienten bzw. 8 %) hatte sich der Ishak-Score in der 52. Studienwoche relativ zur Baseline um einen Punkt erhöht und ein PBO/SA-Patienten (1/8 Patienten bzw. 13 %) besaß einen um mindestens zwei Punkte erhöhten Ishak-Score. Somit hatte sich nach 52 Wochen Behandlung mit Sebelipase alfa (SA/SA-Gruppe) bei der Mehrheit der Patienten das Ausmaß der Leberfibrose deutlich verbessert oder stabilisiert. Auch in der PBO/SA-Gruppe wurden unter der Behandlung mit Sebelipase alfa Verbesserungen der Fibrose sowie eine Stabilisierung des Zustandes der Leber beobachtet. Dabei zeigte sich auch, dass insbesondere bei einer längeren Behandlungsdauer von 52 Wochen in der SA/SA-Gruppe im

Vergleich zu einer Behandlung über 32 Wochen in der PBO/SA-Gruppe eine deutliche Verbesserung der Fibrose beobachtet werden konnte.

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

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

#### 4.3.1.3.1.2 Hepatische Steatose – RCT und Extension

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Hepatische Steatose

Studie	Operationalisierung
LAL-CL02 (ARISE)	<p>Der Leberfettgehalt wurde mittels Protonendichte-Fettfraktionen (PDFF)-Bestimmung durch abdominale Magnetresonanztomographie (MRT) quantifiziert. Die MRT-Messungen wurden während des Screenings und in Studienwoche 20 während der doppelverblindeten Studienphase (RCT-Phase) und darüber hinaus zu mehreren Messzeitpunkten während der offenen einarmigen Behandlungsphase (Extensionsphase) im Anschluss an die RCT-Phase durchgeführt.</p> <p>Die Messungen wurden von einem verblindeten technischen Assistenten oder anderen qualifizierten Personen mittels eines standardisierten Protokolls für die Bildgebung durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch eine zentrale Person, die hinsichtlich der Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der MRT-Aufnahme verblindet war. Lokale Auswertungen am Studienort wurden nur durchgeführt, sofern es aus Sicherheitsgründen notwendig war.</p> <p>MRTs wurden für alle Patienten vorgenommen, außer für Patienten mit innenliegenden metallischen medizinischen Apparaten oder anderen nicht zu entfernenden Metallgegenständen, welche ein Risiko für die Gesundheit des Patienten darstellen könnten. Ebenfalls wurde ein MRT nicht bei Kindern durchgeführt, die sediert werden müssten und wo dies medizinisch kontraindiziert wäre.</p> <p>Eine PDFF-Bestimmung (mittels Multiecho-Gradientenecho (MEGE)) war nicht möglich für Patienten, welche ihre Luft nicht für die benötigte Zeit anhalten konnten (circa 15 bis 30 Sekunden), da dies für die Bestimmung des Organfettgehalts notwendig war.</p> <p>Es werden nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, für die MRT-Messungen durchgeführt wurden und für die Ergebnisse ausreichender Qualität vorlagen. Die Ergebnisse sind deskriptiv als Mittelwert und Standardabweichung zur Baseline, nach 20 Wochen RCT-Phase und zur letzten verfügbaren Messung der offenen Extensionsphase dargestellt. Der Leberfettanteil ist in Prozent angegeben und bezieht sich auf die gesamte Lebermasse. Für die RCT-Phase wird zudem eine absolute und prozentuale Behandlungsdifferenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung unter der Behandlung mit Sebelipase alfa gegenüber dem Placebo angegeben. Die Ergebnisse der Behandlungsdifferenz</p>

werden mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test statistisch miteinander verglichen, wobei zusätzlich das 95 %-KI und Hedges' g berechnet werden.

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die hepatische Steatose in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL02 (ARISE, 20 Wochen RCT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAL-CL02 (ARISE, einarmige Extension)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

*Doppelblindphase:* LAL-CL02 (ARISE) ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Der Endpunkt hepatische Steatose wurde anhand von MRT erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Es werden die Ergebnisse der FAS-Population berichtet, die alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten. Außerdem wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse fehlende Werte imputiert. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

*Einarmige Extensionsphase:* Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie einarmig fortgeführt, wodurch sich ein als hoch zu bewertendes Verzerrungspotenzial ergibt. Darüber hinaus wurde die Studie identisch der initialen RCT-Phase durchgeführt. Dadurch ergeben sich keine weiteren Änderungen in der Betrachtung des Verzerrungspotenzials.

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

### Doppelblindphase (20 Wochen)

Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Verbesserung der hepatischen Steatose aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

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

FAS: Full-Analysis-Set; FAS\*: Full-Analysis-Set mit ersetzten fehlenden Werten (Fehlende Baseline-Werte wurden mit dem Mittelwert aller verfügbaren Baseline-Werte imputiert, fehlende Werte der letzten verfügbaren Messung wurden mit dem Mittelwert der Behandlungsgruppe imputiert.)

Baseline: Mittelwerte aller vorhandenen Baseline-Werte; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; H'g: Hedges' g

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

b: Als letzte Messung wurde Woche 20 oder die letzte Messung der doppelblinden Behandlungsphase herangezogen gemäß SAP.

c: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.

d: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

e: Hedges' g wurden post-hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

Die Ergebnisse zur Verbesserung der hepatischen Steatose der RCT-Phase der Studie LAL-CL02 (ARISE) sind in der Tabelle 4-49 dargestellt. MRT-Messungen zur Bestimmung der hepatischen Steatose wurde zur Baseline an 35/36 Patienten unter Sebelipase alfa-Therapie und an 26/30 Placebo-Patienten der ITT-Population durchgeführt. Zur Baseline war der durchschnittliche Leberfettanteil bei allen Patienten vergleichbar und betrug bei Patienten unter Therapie mit Sebelipase alfa 8,75 % (SD = 3,95) und bei Placebo-Patienten 8,16 % (SD = 2,8). Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine mittlere Reduktion des Leberfettanteils um -31,98 % (SD = 26,76) auf 5,16 % (SD = 1,7) erreicht, wohingegen sich der Fettanteil der Leber der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um -4,21 % (SD = 15,56) auf 8,08 % (SD = 3,2) verringerte. Daher liegt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen zugunsten einer Therapie mit Sebelipase alfa hinsichtlich des Leberfettanteils vor (MD = -27,77 %;  $p < 0,0001$ ; Hedges' g = -1,22; 95 %-KI = [-1,75; -0,69]). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt, in der ebenfalls eine signifikante Behandlungsdifferenz von durchschnittlichen -31,57 % (SD = 5,68;  $p < 0,001$ ; Hedges' g = -1,36; 95 %-KI = [-1,90; -0,82])) zwischen Placebo und Sebelipase alfa vorlag.

**Offene Extensionsphase**

Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Verbesserung der hepatischen Steatose in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Statistik	SA/SA (N = 36)			PBO/SA (N = 30)		
	Leberfettanteil (%)	Absolute Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Leberfettanteil (%)	Absolute Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>
<b>Baseline <sup>a</sup></b>						
N	35			25		
MW (SD)	8,748 (3,9546)			8,101 (3,2635)		
<b>Letzte Messung der Extensionsphase</b>						
N	36	35	35	29	25	25
MW (SD)	7,729 (4,5306)	-1,110 (2,8844)	-9,890 (32,8925)	7,666 (4,2114)	-0,394 (3,2648)	-0,928 (37,2326)
SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa. <sup>a</sup> Die Baseline ist der Durchschnitt der letzten bis zu drei nicht fehlenden (einschließlich ungeplanter) Untersuchungen vor der ersten Infusion von Sebelipase alfa. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz mussten die letzten bis zu drei nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen.						



In der Tabelle 4-50 ist der Leberfettanteil der Patienten in der Extensionsphase dargestellt. Zur Baseline lagen von 35/36 der SA/SA-Patienten und von 25/30 der PBO/SA-Patienten der ITT-Population MRT-Daten vor. Der Leberfettanteil war in beiden Patientengruppen vergleichbar und lag bei durchschnittlich 8,75 % (SD = 3,95) bei den SA/SA-Patienten bzw. bei 8,10 % (SD = 3,26) bei den PBO/SA-Patienten. Im PBO/SA-Behandlungsarm ist der Leberfettgehalt zur letzten Nachuntersuchung stabil geblieben und hatte sich nur geringfügig um -0,93 % (SD = 37,23) auf 7,67 % (SD = 4,21) reduziert. Bei den SA/SA-Patienten fiel die Reduktion des Leberfettanteils um -9,89 % (SD = 32,89) größer aus und lag nun bei durchschnittlichen 7,73 % (SD = 4,53).

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

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

#### 4.3.1.3.1.3 Hepatomegalie – RCT und Extension

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Hepatomegalie

Studie	Operationalisierung
LAL-CL02 (ARISE)	Das Lebervolumen wurde mittels abdominaler Magnetresonanztomographie (MRT) quantifiziert. Die MRT-Messungen wurden während des Screenings und in Studienwoche 20 während der doppelblinden Studienphase (RCT-Phase) durchgeführt. Nach Ablauf der RCT-Phase wurde die Studie einarmig weitergeführt (offene Extensionsphase), in welcher alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden. Weitere MRT-Messungen wurden zu unterschiedlichen Messzeiten während der Extensionsphase durchgeführt, wobei hier die Ergebnisse zur Baseline und zur letzten verfügbaren Messung gezeigt werden. Außerdem wird die Anzahl an Patienten in beiden Studienarmen gezeigt, die zu Beginn der Studie ein auffälliges Lebervolumen hatten und sich während der Extensionsphase wieder normalisierten. Die Messungen wurden von einem verblindeten technischen Assistenten oder anderen qualifizierten Personen mittels standardisierter Protokolle für die Bildgebung durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch eine zentralisierte Person, die hinsichtlich der Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der MRT-Aufnahme verblindet war. Lokale Auswertungen am Studienort wurden nur durchgeführt, sofern es aus Sicherheitsgründen notwendig war. MRTs wurden für alle Patienten vorgenommen, außer für Patienten mit innenliegenden metallischen medizinischen Apparaten/Gegenständen oder anderen nicht zu entfernenden Metallgegenständen, welche ein Risiko für die Gesundheit des Patienten darstellen könnten. Ebenfalls wurde ein MRT nicht bei Kindern durchgeführt, die sediert werden müssten und wo dies medizinisch kontraindiziert wäre.

Es werden nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, für die MRT-Messungen durchgeführt wurden und für die Ergebnisse ausreichender Qualität vorlagen. Das Lebertvolumen wird als Multiples of normal (MN) dargestellt. Hierbei beträgt das erwartete normale Lebertvolumen in Litern 2,5 % des Körpergewichts in Kilogramm. Die Ergebnisse sind deskriptiv anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung dargestellt. Neben den absoluten Werten des Lebertvolumens werden ebenso die absolute Änderung und die prozentuale Änderung im Vergleich zur Baseline angegeben. Für die RCT-Phase wird zudem eine absolute und prozentuale Behandlungsdifferenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung unter der Behandlung mit Sebelipase alfa gegenüber dem Placebo angegeben. Die Ergebnisse der Behandlungsdifferenz werden mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test statistisch miteinander verglichen, wobei zusätzlich das 95 %-KI und Hedges' g berechnet werden.

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hepatomegalie in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL02 (ARISE, 20 Wochen RCT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAL-CL02 (ARISE, einarmige Extension)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

*Doppelblindphase:* LAL-CL02 (ARISE) ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Der Endpunkt Hepatomegalie wurde anhand einer MRT-Messung erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Es werden die Ergebnisse der FAS-Population berichtet, die alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten. Außerdem wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse fehlende Werte imputiert. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf

eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

*Einarmige Extensionsphase:* Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie einarmig fortgeführt, wodurch sich ein als hoch zu bewertendes Verzerrungspotenzial ergibt. Darüber hinaus wurde die Studie identisch der initialen RCT-Phase durchgeführt. Dadurch ergeben sich keine weiteren Änderungen in der Betrachtung des Verzerrungspotenzials.

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

### Doppelblindphase (20 Wochen)

Tabelle 4-53: Ergebnisse zur Verringerung des Leber Volumens aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

Intervention (N)	Leber volumen (MN) <sup>e</sup>			Behandlungsdifferenz	
	Leber- volumen zur Baseline <sup>b</sup>	Leber- volumen zu Woche 20 <sup>c</sup>	Änderung von Baseline bis Woche 20 <sup>d</sup>	Behandlungs- differenz MD (absolut)	Behandlungs- differenz MD (%)
	n	n	n	Differenz <sup>d</sup> (SE)	Differenz <sup>d</sup> (SE)
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD) (absolut) MW (SD) (%)	[95 % KI] p-Wert <sup>e</sup> falls p < 0,05: Hedges' g <sup>f</sup> [95 % KI]	[95 % KI] p-Wert <sup>e</sup> falls p < 0,05: Hedges' g <sup>f</sup> [95 % KI]
<b>FAS</b>					
Placebo (30)	28 1,498 (0,306)	28 1,447 (0,292)	27 -0,046 (0,157) -2,661 (10,107)	-0,125 (0,448) [-0,215; -0,036]	-7,622 (2,681) [-12,99; -2,255]
Sebelipase alfa (36)	36 1,436 (0,412)	33 1,275 (0,315)	33 -0,171 (0,184) -10,283 (10,510)	p = 0,0141 H'g = -0,72 [-1,22; -0,22]	p = 0,0068 H'g = -0,73 [-1,23; -0,23]
<b>FAS* (Sensitivitätsanalyse; post-hoc berechnet)</b>					
Placebo (30)	30 1,495 (0,295)	30 1,447 (0,282)	30 -0,048 (0,163) -2,746 (10,325)	-0,112 (0,043) [-0,198; -0,026] p = 0,0222 H'g = -0,63 [-1,13; -0,14]	-6,880 (2,582) [-12,039; -1,721] p = 0,0114 H'g = -0,65 [-1,15; -0,15]

			36		
Sebelipase	36	36	-0,160		
alfa	1,436	1,276	(0,183)		
(36)	(0,412)	(0,301)	-9,626		
			(10,545)		

FAS: Full Analysis Set; FAS\*: Full Analysis Set mit ersetzten fehlenden Werten (Fehlende Baseline-Werte wurden mit dem Mittelwert aller verfügbaren Baseline-Werte imputiert, fehlende Werte der letzten verfügbaren Messung wurden mit dem Mittelwert der Behandlungsgruppe imputiert.)

Baseline: Mittelwerte aller vorhandenen Baseline-Werte; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall;; MN: Multiples of normal; MD: Mittelwertsdifferenz; H' g: Hedges' g

a: Berechnung: MN = Organvolumen des Patienten / (Körpergewicht [kg] \* 0,025).

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

c: Als letzte Messung wurde Woche 20 oder die letzte Messung der doppelblinden Behandlungsphase herangezogen gemäß SAP.

d: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.

e: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

f: Hedges' g wurden post-hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

In der Tabelle 4-53 sind die Ergebnisse zur Verbesserung der Hepatomegalie der RCT-Phase der Studie LAL-CL02 (ARISE) dargestellt. Es lagen zur Baseline von 36/36 Patienten unter Sebelipase alfa-Behandlung und von 28/30 Placebo-Patienten der ITT-Population MRT-Daten vor. Zur Baseline war das Lebertvolumen beider Patientengruppen vergleichbar und lag bei durchschnittlichen 1,44 MN (SD = 0,41) bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten und bei durchschnittlichen 1,50 MN (SD = 0,31) bei den Placebo-Patienten. Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine mittlere Reduktion des Lebertvolumens um -10,28 % (SD = 10,51) auf 1,27 MN (SD = 0,32) erreicht, wohingegen sich das Lebertvolumen der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um 2,66 % (SD = 10,11) auf 1,45 MN (SD = 0,29) verringerte.

Damit liegt eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen zugunsten einer Therapie mit Sebelipase alfa hinsichtlich der Hepatomegalie vor (MD = -7,62 %; p = 0,0068; Hedges' g = -0,73; 95 %-KI = [-1,23; -0,23]). Dabei liegt die untere Grenze des 95 %-KI der Effektgröße Hedges' g unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, sodass der beobachtete therapeutisch Effekt als klinisch relevant zu bewerten ist. Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt, wo ebenfalls eine signifikante Reduktion um -6,89 MD (SD = 2,58) der Behandlungsdifferenz vorlag (p = 0,0144; Hedges' g = -0,65; 95 %-KI = [-1,15; -0,15]).

**Offene Extensionsphase**

Tabelle 4-54: Ergebnisse zur Verringerung des Lebertumens (in MN) in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Statistik	SA/SA (N = 36)			PBO/SA (N = 30)		
	Lebertumens (MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Lebertumens (MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>
<b>Baseline <sup>a</sup></b>						
n	36			27		
MW (SD)	1,438 (0,4116)			1,449 (0,3013)		
<b>Letzte Messung der Extensionsphase</b>						
n	36	36	36	29	27	27
MW (SD)	1,056 (0,2380)	-0,382 (0,2979)	-24,04 (15,792)	1,121 (0,2129)	-0,327 (0,2061)	-21,55 (11,727)
SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa. <sup>a</sup> Die Baseline ist der Durchschnitt der letzten bis zu drei nicht fehlenden (einschließlich ungeplanter) Untersuchungen vor der ersten Infusion von Sebelipase alfa. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz mussten die letzten bis zu drei nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen.						

Tabelle 4-55: Patienten mit abnormalem Lebervolumen zur Baseline und anschließender Normalisierung in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Untersuchungen [1] / [2]	SA/SA (N = 36) n/ N (%)	PBO/SA (N = 30) n/ N (%)
Abnormales Lebervolumen zur Baseline Baseline / Woche 20	33/ 36 (92)	27/ 30 (90)
Normales Lebervolumen zur Baseline Baseline / Woche 20	3/ 36 (8)	-
<b>Post-Baseline Normalisierung</b>		
Woche 20 / Woche 42	3/ 33 (9)	2/ 27 (7)
Woche 42 / Woche 52	4/ 33 (12)	3/ 27 (11)
Woche 52 / Woche 100	5/ 33 (15)	6/ 27 (22)
Woche 100 / Woche 148	6/ 33 (18)	5/ 27 (19)
Woche 148 / Woche 196	8/ 33 (24)	7/ 27 (26)
Woche 196 / Woche 244	9/ 33 (27)	1/ 27 (4)
Studienende	9/ 33 (27)	6/ 27 (22)
Letzte verfügbare Messung	13/ 33 (39)	8/ 27 (30)
SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa. Gezeigt sind Untersuchungen zum Zeitpunkt nach Studienbeginn für [1] den doppelblinden SA/SA-Studienarm und [2] den PBO/SA-Studienarm. Nur Patienten mit abnormalem Lebervolumen zur Baseline haben eine Post-Baseline Normalisierung. N zur Baseline gibt alle Patienten im Behandlungsarm an; N bei Post-Baseline Normalisierung gibt alle Patienten mit abnormalem Lebervolumen zur Baseline an.		

Die Verringerung des Lebervolumens der Patienten in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wird in Tabelle 4-54 dargestellt. Zur Baseline lagen von 36/36 der SA/SA-Patienten und von 27/30 der PBO/SA-Patienten MRT-Daten vor. Dabei war das Lebervolumen von beiden Patientengruppen zur Baseline vergleichbar und lag bei durchschnittlich 1,44 MN (SD = 0,41; SA/SA-Patienten) bzw. bei 1,45 MN (SD = 0,30; PBO/SA-Patienten). Zur letzten verfügbaren Messung hatte sich das Lebervolumen in beiden Behandlungsgruppen deutlich reduziert, sodass dieses bei den SA/SA-Patienten um durchschnittlich -24,04 % (SD = 15,79) auf 1,05 MN (SD = 0,24) und bei den PBO/SA-Patienten um durchschnittlich -21,55 % (SD = 11,73) auf 1,12 MN (SD = 0,21) verringert wurde. Damit fiel die Reduktion des Lebervolumens in der Extensionsphase bei den SA/SA-Patienten bzw. den PBO-Patienten ähnlich aus.

In Tabelle 4-55 sind die Anzahl und der Anteil an Patienten gezeigt, die während der Extensionsphase eine Normalisierung des Lebervolumens erreichten, nachdem sie zur Baseline noch ein auffälliges Lebervolumen aufgewiesen hatten. So hatten zur Baseline 33/36 SA/SA-Patienten (92 %) und 27/30 PBO/SA Patienten (90 %) eine vergrößerte Leber. Die Anzahl an SA/SA-Patienten mit normalisiertem Lebervolumen nahm im Verlauf der Behandlung mit

Sebelipase alfa kontinuierlich zu, sodass bei der letzten Messung bei 13/36 Patienten (39 %) eine Normalisierung des Lebervolumens eingetreten war. Der Anteil an PBO/SA-Patienten mit normalisiertem Lebervolumen schwankte zwar im Verlauf der Behandlung, lag jedoch bei der letzten Messung bei 8/27 Patienten (30 %). Die Wirksamkeit einer Therapie mit Sebelipase alfa, welche bereits in der RCT-Phase festgestellt wurde, wurde somit innerhalb der Extensionsphase bestätigt, da in beiden Patientengruppen unter Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Verringerung des Lebervolumens bestand.

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

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

#### 4.3.1.3.1.4 Splenomegalie – RCT und Extension

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Splenomegalie

Studie	Operationalisierung
LAL-CL02 (ARISE)	<p>Das Milzvolumen wurde mittels abdominaler Magnetresonanztomographie (MRT) quantifiziert. Die MRT-Messungen wurden während des Screenings und in Studienwoche 20 während der doppelt verblindeten Studienphase (RCT-Phase) durchgeführt. Nach Ablauf der RCT-Phase wurde die Studie einarmig weitergeführt (offene Extensionsphase), in welcher alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden. In der Extensionsphase wurde das Milzvolumen zu unterschiedlichen Messzeitpunkten ermittelt, wobei hier die Ergebnisse zur Baseline und zur letzten verfügbaren Messung gezeigt werden.</p> <p>Die Messungen wurden von einem verblindeten technischen Assistenten oder anderen qualifizierten Personen mittels standardisierter Protokolle für die Bildgebung durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch eine zentrale Person, die hinsichtlich der Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der MRT-Aufnahme verblindet war. Lokale Auswertungen am Studienort wurden nur durchgeführt, sofern es aus Sicherheitsgründen notwendig war.</p> <p>MRTs wurden für alle Patienten vorgenommen, außer für Patienten mit innenliegenden metallischen medizinischen Apparaten/Gegenständen oder anderen nicht zu entfernenden Metallgegenständen, welche ein Risiko für die Gesundheit des Patienten darstellen könnten. Ebenfalls wurde ein MRT nicht bei Kindern durchgeführt, die sediert werden müssten und wo dies medizinisch kontraindiziert wäre.</p> <p>Es werden nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, für die MRT-Messungen durchgeführt wurden und für die Ergebnisse ausreichender Qualität vorlagen. Das Milzvolumen wird als Multiples of normal (MN) dargestellt. Hierbei beträgt das erwartete „normale“ Milzvolumen in Litern 0,2 % des Körpergewichts in Kilogramm. Die Ergebnisse sind deskriptiv anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung zur Baseline, nach 20 Wochen RCT-Phase und zur</p>

letzten verfügbaren Messung der Extensionsphase gezeigt. Neben den absoluten Werten des Milzvolumens werden ebenso die absolute Änderung und die prozentuale Änderung im Vergleich zur Baseline angegeben. Für die RCT-Phase wird zudem eine absolute und prozentuale Behandlungsdifferenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung unter der Behandlung mit Sebelipase alfa gegenüber dem Placebo angegeben. Die Ergebnisse der Behandlungsdifferenz werden mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test statistisch miteinander verglichen, wobei zusätzlich das 95 %-KI und Hedges' g berechnet werden.

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Splenomegalie in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARISE (LAL-CL02, 20 Wochen RCT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARISE (LAL-CL02, einarmige Extension)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

*Doppelblindphase:* LAL-CL02 (ARISE) ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Der Endpunkt Splenomegalie wurde anhand einer MRT-Messung erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten ist. Es werden die Ergebnisse der FAS-Population berichtet, die alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten. Außerdem wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse fehlende Werte imputiert. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen



Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

*Einarmige Extensionsphase:* Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie einarmig fortgeführt, wodurch sich ein als hoch zu bewertendes Verzerrungspotenzial ergibt. Darüber hinaus wurde die Studie identisch der initialen RCT-Phase durchgeführt. Dadurch ergeben sich keine weiteren Änderungen in der Betrachtung des Verzerrungspotenzials.

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

### Doppelblindphase (20 Wochen)

Tabelle 4-58: Ergebnisse zur Veränderung der Splenomegalie aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

Intervention (N)	Milzvolumen (MN) <sup>a</sup>			Behandlungsdifferenz	
	Milz- volumen zur Baseline <sup>b</sup>	Milz- volumen zu Woche 20 <sup>c</sup>	Änderung von Baseline bis Woche 20 <sup>c</sup>	Behandlungs- differenz MD (absolut)	Behandlungs- differenz MD (%)
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW absolut (SD) MW (%) (SD)	Differenz <sup>d</sup> (SE) [95 % KI] p-Wert <sup>e</sup> falls p < 0,05: Hedges' g <sup>f</sup> [95 % KI]	Differenz <sup>d</sup> (SE) [95 % KI] p-Wert <sup>e</sup> falls p < 0,05: Hedges' g <sup>f</sup> [95 % KI]
<b>FAS</b>					
Placebo (30)	28 3,255 (1,323)	28 3,740 (1,9970)	27 0,184 (0,4451) 5,790 (12,2117)	-0,541 (0,193) [-0,928; -0,155] p = 0,0004 H'g = -0,72 [-1,22; -0,22]	-12,543 (3,370) [-19,29; -5,797] p = 0,0002 H'g = -0,95 [-1,47; -0,44]
Sebelipase alfa (36)	36 3,368 (2,695)	33 3,001 (2,035)	33 -0,357 (0,918) -6,753 (13,5855)		
<b>FAS* (Sensitivitätsanalyse; post-hoc berechnet)</b>					
Placebo (30)	30 3,259 (1,227)	30 3,740 (1,927)	30 0,481 (1,440) 15,248 (43,45)	-0,849 (0,296) [-1,441; -0,257] p < 0,0001 H'g = -0,70 [-1,20; -0,20]	-21,04 (8,114) [-37,24; -4,827] p < 0,0001 H'g = -0,63 [-1,13; -0,14]
Sebelipase alfa	36 3,368	36 3,001	36 -0,367		

Intervention (N)	Milzvolumen (MN) <sup>a</sup>			Behandlungsdifferenz	
	Milz- volumen zur Baseline <sup>b</sup>	Milz- volumen zu Woche 20 <sup>c</sup>	Änderung von Baseline bis Woche 20 <sup>c</sup>	Behandlungs- differenz MD (absolut)	Behandlungs- differenz MD (%)
	n	n	n	Differenz <sup>d</sup> (SE) [95 % KI]	Differenz <sup>d</sup> (SE) [95 % KI]
	MW (SD)	MW (SD)	MW absolut (SD) MW (%) (SD)	p-Wert <sup>e</sup> falls p < 0,05: Hedges' g <sup>f</sup> [95 % KI]	p-Wert <sup>e</sup> falls p < 0,05: Hedges' g <sup>f</sup> [95 % KI]
(36)	(2,695)	(1,946)	(0,954) -5,788 (20,14)		

FAS: Full Analysis Set; FAS\*: Full Analysis Set mit ersetzten fehlenden Werten (Fehlende Baseline-Werte wurden mit dem Mittelwert aller verfügbaren Baseline-Werte imputiert, fehlende Werte der letzten verfügbaren Messung wurden mit dem Mittelwert der Behandlungsgruppe imputiert.)

Baseline: Mittelwerte aller vorhandenen Baseline-Werte; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Anzahl der Patienten, für die Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; MN: Multiples of normal; MD: Mittelwertsdifferenz; H'g: Hedges' g)

a: Berechnung: MN = Organvolumen des Patienten / (Körpergewicht [kg] \* 0,002).

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

c: Als letzte Messung wurde Studienwoche 20 herangezogen.

d: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.

e: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

f: Hedges' g wurden post-hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

In der Tabelle 4-58 wird das Ergebnis der Veränderung des Milzvolumens bei den Patienten der RCT-Studie LAL-CL02 (ARISE) dargestellt. Gegenüber der gesamten ITT-Population lagen für die MRT-Messungen des Milzvolumens zur Baseline von allen Patienten (36/36 Patienten) der Sebelipase alfa-Gruppe und von 28/30 Patienten der Placebo-Gruppe Daten vor. Zur Baseline betrug das durchschnittliche Milzvolumen der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten 3,37 MN (SD = 2,70) und das durchschnittliche Milzvolumen der Placebo-Patienten 3,26 MN (SD = 1,32).

Zum Ende der RCT-Phase (20. Studienwoche) zeigte sich in der Sebelipase alfa-Gruppe ein Milzvolumen von 3,74 MN (SD = 2,00) und in der Placebo-Gruppe von 3,00 MN (SD = 2,04). Somit wurde unter Behandlung mit Sebelipase alfa bis zum Ende der RCT-Phase eine mittlere Reduktion des Milzvolumens um 6,75 % (SD = 13,59) erreicht, wohingegen das Milzvolumen der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel sogar um 5,79 % (SD = 12,21) anstieg. Daher liegt eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Milzvolumens vor (MD = -12,54 %; p = 0,0002; Hedges' g = -0,95; 95 %-KI = [-1,47; -0,44]), die in ihrem Ausmaß als klinisch relevant zu bewerten ist. Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt, in der eine signifikante Behandlungsdifferenz von -21,04 MD (SD = 8,11; p < 0,0001; Hedges' g = -0,63; 95 %-KI = [-1,13; -0,4]) vorlag. Damit reduziert Sebelipase alfa nachweislich das Milzvolumen der behandelten Patienten.

**Offene Extensionsphase**

Tabelle 4-59: Ergebnisse zur Veränderung des Milzvolumens in der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Statistik	SA/SA (N = 36)			PBO/SA (N = 30)		
	Milzvolumen (MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Milzvolumen (MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>
<b>Baseline <sup>a</sup></b>						
N	36			27		
MW (SD)	3,343 (2,6012)			3,688 (1,9672)		
<b>Letzte Messung der Extensionsphase</b>						
N	36	36	36	29	27	27
MW (SD)	2,360 (1,6006)	-0,982 (1,1648)	-26,02 (16,521)	2,745 (1,3052)	-0,901 (1,1745)	-21,02 (22,264)
SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa. a: Die Baseline ist der Durchschnitt der letzten bis zu drei nicht fehlenden (einschließlich ungeplanter) Untersuchungen vor der ersten Infusion von Sebelipase alfa. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz müssen die letzten bis zu drei nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen.						

Die Ergebnisse zur Untersuchung des Milzvolumens während der Extensionsphase sind in der Tabelle 4-59 dargestellt. Zur Baseline betrug das durchschnittliche Milzvolumen der SA/SA-Patienten 3,34 MN (SD = 2,60) und der PBO/SA-Patienten 3,69 MN (SD = 1,97). Zum letzten verfügbaren Messzeitpunkt der Extensionsphase zeigte sich ein mittleres Milzvolumen von 2,36 MN (SD = 1,60) für die SA/SA-Patienten und von 2,75 MN (SD = 1,31) für die PBO/SA-Patienten. Somit hatte sich das Milzvolumen in beiden Behandlungsarmen im Verlauf der Therapie mit Sebelipase alfa deutlich reduziert. In der SA/SA-Patientengruppe betrug die Reduktion des Milzvolumens im Durchschnitt -26,02 % (SD = 16,52) und in der PBO/SA-Patientengruppe -21,02 % (SD = 22,26). Somit wurden die Ergebnisse der RCT-Phase in der Extensionsphase bestätigt. Die Behandlung mit Sebelipase alfa führt sowohl in der zuvor in der RCT-Phase mit Verum als auch mit Placebo behandelten Gruppe zu einer deutlichen Reduktion des Milzvolumens.

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

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

#### 4.3.1.3.1.5 Fatigue – RCT und Extension

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Fatigue

Studie	Operationalisierung
LAL-CL02 (ARISE)	<p>FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) ist ein validierter, symptomspezifischer Fragebogen zur Bestimmung großer Erschöpfung (Fatigue) von Patienten mit einer chronischen Erkrankung, wie beispielsweise einer chronischen Lebererkrankung (60). Die FACIT-Fatigue-Skala wurde entwickelt, um den Grad der Fatigue bei Patienten mit einer chronischen Krankheit zu messen. Die Skala reicht von 0-4 (0 = nie; 4 = sehr viel) und wird invers auf einen Gesamtscore von 0-52 übertragen, wobei ein Wert &lt; 30 eine schwere Fatigue bedeutet. Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin. Eine klinisch relevante Änderung (MCID) liegt bei einem Unterschied von 3 Punkten vor (1). Der Gesamtwert des Scores konnte nur berechnet werden, sofern mehr als 50 % der Items beantwortet wurden (mindestens 7 von 13 Items).</p> <p>In der vorliegenden Studie wurde der Fragebogen (Version 4) von allen Patienten <math>\geq 17</math> Jahre (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) zu Baseline und zu Studienwoche 10 und 20 selbst ausgefüllt. Während der offenen Extensionsphase ab Studienwoche 20 wurde der Fragebogen zu verschiedenen Messzeiten ausgefüllt, wobei hier die Ergebnisse zur Baseline und zur letzten verfügbaren Messung dargestellt werden. Die Fragebögen wurden grundsätzlich vor jeglicher anderen Studienmessung oder -untersuchung an dem gleichen Tag ausgegeben und ausgefüllt.</p>

Für die Gesamtpunktzahl der FACIT-Fatigue-Skala wurden deskriptive Statistiken (Mittelwert, SD) der absoluten Werte und deren Veränderung gegenüber der Baseline je Patientengruppe für das Ende der RCT-Phase nach 20 Wochen und zum letzten verfügbaren Messwert der offenen Extensionsphase berechnet. Für die RCT-Phase wurde außerdem eine Behandlungsdifferenz zwischen den durchschnittlichen Score-Werten der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Sebelipase alfa-Gruppe angegeben. Für diese Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test p-Werte berechnet.

Darüber hinaus werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit einer FACIT-Fatigue-Gesamtpunktzahl < 30 zu Beginn der Behandlung sowie die Veränderungen der FACIT-Fatigue-Gesamtpunktzahl gegenüber dem Ausgangswert für Patienten mit einer FACIT-Fatigue-Grundpunktzahl < 30 angegeben.

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARISE (LAL-CL02, 20 Wochen RCT)	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
ARISE (LAL-CL02, einarmige Extension)	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

*Doppelblindphase:* In der Doppelblindphase (20 Wochen) war die Studie LAL-CL02 (ARISE) doppelblind, randomisiert und kontrolliert. Hinsichtlich der Erhebung der Fatigue beinhaltet die FAS allerdings lediglich alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies liegt darin begründet, dass der Fragebogen für jüngere Personen nicht validiert und somit nicht angewandt werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial trotz dieser Modifizierung des ITT-Prinzips für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine

ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

*Einarmige Extensionsphase:* Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie einarmig fortgeführt, wodurch sich ein als hoch zu bewertendes Verzerrungspotenzial ergibt. Darüber hinaus wurde die Studie identisch der initialen RCT-Phase durchgeführt. Dadurch ergeben sich keine weiteren Änderungen in der Betrachtung des Verzerrungspotenzials.

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

### Doppelblindphase (20 Wochen)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

Intervention (N)	Gesamtscore			Behandlungs- differenz MD (absolut) Differenz <sup>c,e</sup> p-Wert <sup>d</sup>
	Gesamtscore zu Baseline <sup>a</sup>	Gesamtscore zu Woche 20 <sup>b</sup>	Änderung von Baseline bis Woche 20 <sup>a,b</sup>	
	n	n	n	
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	
Placebo (7)	7 38,6 (12,66)	7 38,6 (11,65)	7 0,0 (2,71)	-0,2 p=0,8731
Sebelipase alfa (13)	13 44,3 (6,55)	13 44,2 (8,01)	13 -0,2 (4,62)	

n: Anzahl der Patienten für die Daten vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der FAS  $\geq 17$  Jahre; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; MD: Mittelwertsdifferenz  
Ein höherer Wert deutet auf eine geringere Ausprägung der Fatigue hin. Der Score hat eine Spanne von 0 bis 52.  
a: Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.  
b: Als letzte Messung wurde Woche 20 oder die letzte Messung der doppelblinden Behandlungsphase herangezogen gemäß SAP.  
c: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.  
d: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

Die Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Fragebogens der RCT-Phase der Studie LAL-CL02 (ARISE) sind in der Tabelle 4-62 dargestellt. Der Fragebogen wurde nur von Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Der

Gesamtscore hat eine Spannweite von 0-52 Punkten, wobei höhere Punktzahlen eine geringere Ausprägung der Fatigue andeuten. Der Fragebogen wurde von 7 mit Placebo und von 13 mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ausgefüllt, die zur Baseline von keiner schweren Ausprägung der Fatigue berichteten. So erzielten die mit Sebelipase alfa Patienten zur Baseline durchschnittlich einen Gesamtscore von 44,3 Punkten (SD = 6,55) und die mit Placebo behandelten Patienten einen Gesamtscore von 38,6 Punkten (SD = 12,66). Nach 20 Wochen wurde ein vergleichbarer Fatigue Gesamtscore erzielt. Die Behandlungsdifferenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung der Score-Ergebnisse zur Baseline und zur letzten Messung nach 20 Wochen von der Sebelipase alfa-Patientengruppe im Vergleich zur Placebo-Patientengruppe betrug -0,2 Punkte und war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa: Responder-Analyse

Population (N (FAS, Patienten ≥ 17 Jahre))	Patienten n (%)	
	Gesamtscore < 30	Gesamtscore ≥ 30
<b>Baseline</b>		
Placebo (7)	2 (29)	5 (71)
Sebelipase alfa (13)	0	13 (100)
<b>Studienwoche 20<sup>a</sup></b>		
Placebo (7)	1 (14)	6 (86)
Sebelipase alfa (13)	2 (15)	11 (85)
N: Anzahl der Patienten der FAS ≥ 17 Jahre; FAS: Full-Analysis-Set, FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; n: Anzahl der Patienten a: Als letzte Messung wurde Woche 20 oder die letzte Messung der doppelblinden Behandlungsphase herangezogen. Ein höherer Score deutet auf eine geringere Ausprägung der Fatigue hin.		

Ergänzend wurde eine weitere Analyse hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem Gesamtscore von unter bzw. über 30 Punkten durchgeführt (Tabelle 4-63). Zur Baseline berichteten alle Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe (13/13 Patienten) einen Fatigue-Gesamtscore von  $\geq 30$ . In der Placebo-Gruppe war dies bei 5/7 Patienten (71 %) der Fall. Somit beschrieb auch in dieser Analyse der Großteil der Patienten zu Studienbeginn von keiner schweren Ausprägung der Fatigue. Zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Phase gehörten noch 11/13 (85 %) der Sebelipase alfa-Patienten und 6/7 (86 %) der Placebo-Patienten dieser Kategorie an. Eine schwere Fatigue mit einem Gesamtscore von  $< 30$  Punkten lag in der Sebelipase alfa-Gruppe bei 2/13 Patienten (15 %) und in der Placebo-Gruppe bei 1/7 Patienten (14 %) vor, sodass der Anteil der Patienten mit schwerer Fatigue nach 20 Wochen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar war.

**Offene Extensionsphase**

Tabelle 4-64: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, offene Extensionsphase) mit Sebelipase alfa

Intervention (N)	Gesamtscore		
	Gesamtscore zu Baseline <sup>a</sup>	Gesamtscore zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase	Änderung von Baseline bis zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
SA/SA (13)	13 44,3 (6,55)	13 42,8 (8,51)	13 -1,5 (5,16)
PBO/SA (7)	7 38,6 (11,65)	7 40,9 (12,21)	7 2,8 (8,83)

N: Anzahl der Patienten der Extensionsphase  $\geq$  17 Jahre; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; n: Anzahl der Patienten  
 SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.  
 a: Die Baseline ist der Durchschnitt der letzten bis zu drei nicht fehlenden Untersuchungen (einschließlich ungeplanter) vor der ersten Infusion von Sebelipase alfa. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz müssen die letzten bis zu drei nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen  
 Ein höherer Score deutet auf eine geringere Ausprägung der Fatigue hin.

Die Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Gesamtscores während der offenen Extensionsphase der ARISE-Studie (LAL-CL02) sind in der Tabelle 4-64 dargestellt. In der SA/SA-Patientengruppe lagen zur Baseline und zur letzten verfügbaren Messung der Extensionsphase von 13 Patienten, in der PBO/SA-Patientengruppe von 7 Patienten Daten zu Fatigue vor. Auch hier wird deutlich, dass die Patienten zur Baseline im Mittel keine schwere Ausprägung der Fatigue empfanden. Der FACIT-Fatigue-Gesamtscore zur Baseline betrug bei den SA/SA-Patienten durchschnittlich 44,3 Punkte (SD = 6,55) und bei PBO/SA-Patienten 38,6 Punkte (SD = 11,65). Zur letzten verfügbaren Messung blieb der FACIT-Fatigue-Gesamtscore in beiden Patientengruppen in einem ähnlichen Bereich und reduzierte sich bei den SA/SA-Patienten lediglich um durchschnittlich -1,5 Punkte (SD = 5,16) auf 42,8 Punkte (SD = 8,51). In der PBO/SA-Patientengruppe wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Mittel eine leichte Erhöhung des FACIT-Fatigue-Gesamtscores um 2,8 Punkte (SD = 8,83) auf 40,9 Punkte (SD = 12,21) beobachtet. In beiden Gruppen war die mittlere Veränderung des FACIT-Fatigue-Gesamtscores damit geringer als die MCID von 3 Punkten und somit klinisch nicht relevant.



Tabelle 4-65: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, offene Extensionsphase) mit Sebelipase alfa: Responder-Analyse

Population (N (Patienten ≥ 17 Jahre))	Patienten n (%)	
	Gesamtscore < 30	Gesamtscore ≥ 30
<b>Baseline<sup>a</sup></b>		
SA/SA (13)	0	13 (100)
PBO/SA (7)	1 (14)	6 (86)
<b>Letzte verfügbare Messung der offenen Behandlungsphase</b>		
SA/SA (13)	1 (8)	12 (92)
PBO/SA (7)	2 (92)	5 (71)
<p>N: Anzahl der Patienten der Extensionsphase ≥ 17 Jahre; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; n: Anzahl der Patienten  SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.  a: Die Baseline ist der Durchschnitt der letzten bis zu drei nicht fehlenden Untersuchungen (einschließlich ungeplanter) vor der ersten Infusion von Sebelipase alfa. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz müssen die letzten bis zu drei nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen  Ein höherer Score deutet auf eine geringere Ausprägung der Fatigue hin.</p>		

In der Tabelle 4-65 sind die Anzahl und der Anteil der Patienten nach schwerer Ausprägung (FACIT-Fatigue-Gesamtscore < 30 Punkte) und nicht schwerer Ausprägung der Fatigue (FACIT-Fatigue-Gesamtscore ≥ 30 Punkten) für die offene Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) dargestellt. Zur Baseline wurde bei allen 13/13 SA/SA-Patienten (100 %) sowie bei 6/7 PBO/SA-Patienten (86 %) ein durchschnittlicher FACIT-Fatigue-Gesamtscore von ≥ 30 Punkten berichtet. Zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase hatte sich bei jeweils nur einem Patienten der SA/SA- und der PBO/SA-Patientengruppe der FACIT-Fatigue-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline auf unter 30 Punkte reduziert.

Wie in der RCT-Phase wurden somit auch in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) keine relevanten Veränderungen der Fatigue beobachtet. Dabei ist zu beachten, dass die Fatigue bereits zur Baseline bei den meisten Patienten mit einem FACIT-Fatigue-Gesamtscore von mindestens 30 Punkten nicht schwer ausgeprägt war.

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

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

#### 4.3.1.3.1.6 ALT-Konzentration – RCT und Extension

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von ALT-Konzentration

Studie	Operationalisierung
LAL-CL02 (ARISE)	<p>Die Blutproben zur Messung der Alanin-Aminotransferase (ALT) wurden während der doppelblinden Studienphase zum Screening (2 Proben in einem Abstand von mind. einer Woche) und an Studienwoche 0, 2, 4, 6, 10, 14, 18 und 20 (in einem Zeitfenster von 12 – 21 Tagen nach der letzten Infusion an Studienwoche 18) entnommen.</p> <p>Die Blutproben wurden entweder möglichst vor der Infusion der Studienmedikation (am Tag einer Infusion) oder morgens (an einem Untersuchungszeitpunkt ohne Infusion) genommen. Vor der Blutentnahme durfte für 24 Stunden kein Alkohol zu sich genommen werden.</p> <p>Ein zentrales Labor war für die Analyse aller Labortests zuständig. Folgende Normalwerte (ULN) wurden nach jeweiligem Alter (Patientenpopulation von 4 bis 58 Jahren) und Geschlecht vom zentralen Labor definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frauen im Alter von 4 – 69 Jahren: 34 U/L</li> <li>2. Männer im Alter von 1 – 10 Jahren: 34 U/L</li> <li>3. Männer im Alter von 10 – 69 Jahren: 43 U/L</li> </ol> <p>Eine ALT-Normalisierung war erreicht, wenn der ALT-Wert des Patienten genauso hoch oder geringer war als der alters- und geschlechtsabhängige ULN, den das zentrale Labor vorgibt (s.o.). Fand diese finale Untersuchung allerdings weniger als 10 Wochen (70 Tage) nach der ersten Dosis statt, wurde der Patient als Non-Responder in die Analyse einbezogen.</p> <p>Von Studienwoche 0 bis Studienwoche 32 enthielten die Berichte des zentralen Labors nicht routinemäßig Angaben zu den ALT-Werten, da diese potenziell die Zuteilung des Patienten in die Behandlungsgruppe aufdecken könnten. Es wurden allerdings Kriterien festgelegt, die einen sogenannten Safety-Alert auslösten; dies war hinsichtlich der ALT-Werte folgendes Kriterium: ALT &gt; 5x ULN (basierend auf Standardwerten des zentralen Labors) wobei dieser Wert mindestens doppelt so hoch sein musste, wie der höchste gemessene Wert vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation.</p> <p>Nach Ablauf der doppelblinden Studienphase nach 20 Wochen wurde die Studie einarmig weitergeführt, wobei alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden. Weitere ALT-Messungen wurden zu verschiedenen Messzeiten über die gesamte Behandlungszeit durchgeführt. In den unten aufgeführten Ergebnissen werden die absoluten ALT-Werte in U/L zur Baseline und zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase dargestellt sowie die absolute und prozentuale Änderung der ALT-Konzentration im Vergleich zur Baseline. Außerdem wurde ermittelt, bei wie vielen Patienten sich die absoluten ALT-Konzentrationen über die Behandlungsdauer mit Sebelipase alfa normalisiert hatten. Für diese Analyse wurden die Patienten ausgeschlossen, die bereits zur Baseline normale ALT-Konzentrationen aufwiesen.</p>

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ALT-Konzentration in Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL02 (ARISE, 20 Wochen RCT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LAL-CL02 (ARISE, einarmige Extension)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Endpunkt ALT-Konzentration in der Studie LAL-CL02 (ARISE) wird für die initiale 20-wöchige doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase ein geringes Verzerrungspotenzial angenommen, für die darauffolgende einarmige Behandlungsphase ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

*20-wöchige Doppelblindphase:* In der Doppelblindphase (20 Wochen) war die Studie LAL-CL02 (ARISE) doppelblind, randomisiert und kontrolliert. Lediglich bei Auftreten eines ALT-Wertes  $> 5x$  ULN (und mindestens doppelt so hoch wie der höchste ALT-Wert vor Beginn der Behandlung) wurde ein Safety-Alert ausgelöst. Dies führte dazu, dass der Prüfarzt generell über ein Sicherheitsereignis informiert wurde, ohne dabei zu wissen, welcher Parameter das Signal ausgelöst hatte. Daraufhin wurde der Prüfarzt angewiesen, eine Wiederholung des Bluttests vorzunehmen, so dass die Ergebnisse möglichst vor der nächsten Infusion der Studienmedikation vorlagen. Sollten sich die erhöhten Werte bestätigen, erhielt der Prüfarzt die ALT-Werte von Tag 0 bis zum Tag des Safety-Alerts. Darüber hinaus erhielt der Prüfarzt die Ergebnisse aller gemessenen Leberparameter dieses Patienten für den restlichen Zeitraum der Studie (ALT, AST, GGT). Da es sich bei dem Endpunkt um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, den der Prüfarzt nicht beeinflussen konnte, wird der Einfluss der Maßnahmen des Safety-Alerts auf das Verzerrungspotenzial als gering eingeschätzt. Die Verblindung des Prüfarztes blieb für den gesamten Zeitraum bestehen.

*Einarmige Extensionsphase:* Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie einarmig fortgeführt, wodurch sich ein als hoch zu bewertendes Verzerrungspotenzial ergibt. Darüber hinaus wurde die Studie identisch der initialen Doppelblindphase durchgeführt. Dadurch ergeben sich keine weiteren Änderungen in der Betrachtung des Verzerrungspotenzials.

*Phasenübergreifend:* Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) und des Extensionssets dargestellt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis Sebelipase alfa bzw. Placebo entsprechend ihrer

Randomisierung. Daher wird die FAS-Population als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Die Berichterstattung wurde durch ein unabhängiges zentrales Labor durchgeführt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor.

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

### Doppelblindphase (20 Wochen)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für ALT-Konzentration aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, 20 Wochen RCT) mit Sebelipase alfa

Intervention (N)	ALT (U/L)			Behandlungsdifferenz	
	ALT zu Baseline <sup>a</sup>  n MW (SD)	ALT zu Woche 20 <sup>b</sup>  n MW (SD)	Änderung von Baseline bis Woche 20 <sup>b</sup>  n MW absolut (SD) MW (%) (SD)	Behandlungs- differenz MD (absolut)  Differenz <sup>c</sup> (SE) [95 % KI] p-Wert <sup>d</sup> falls p < 0,05: Hedges' g <sup>e</sup> [95 % KI]	Behandlungs- differenz MD (%)  Differenz <sup>c</sup> (SE) [95 % KI] p-Wert <sup>d</sup> falls p < 0,05: Hedges' g <sup>e</sup> [95 % KI]
Placebo (30)	30 99,0 (42,23)	30 92,4 (43,42)	30 -6,7 (29,22) -6,138 (26,7010)	-51,30 (8,32) [-67,88; -34,62] <0,0001 H'g = -1,50 [-2,06; -0,95]	-46,84 (5,35) [-57,52; -36,16] <0,0001 H'g = -2,14 [-2,76; -1,52]
Sebelipase alfa (36)	36 105,1 (45,31)	36 47,2 (23,19)	36 -57,9 (36,95) -52,973 (16,2617)		

FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; U/L: Units per Liter; KI: Konfidenzintervall; DB: doppelblinder Behandlungszeitraum, SAP: Statistischer Analyseplan; ALT: Alanin-Aminotransferase MD: Mittelwertsdifferenz; H'g: Hedges' g.

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

b: Als letzte Messung wurde Woche 20 oder die letzte Messung der doppelblinden Behandlungsphase herangezogen.

c: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.

d: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

e: Hedges' g wurde post-hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

In der Sebelipase alfa-Gruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) betrug die mittlere prozentuale Änderung der ALT-Werte der Patienten von Baseline bis zum letzten Wert der doppelblinden Behandlungsphase -53,0 % (SD = 16,3 %), wohingegen in der Placebo-Gruppe nur eine Reduktion der ALT-Werte um durchschnittlich -6,1 % (SD = 26,7 %) ermittelt wurde (Tabelle 4-68). Die mittlere prozentuale Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen von -46,8 % (95 %-KI = [-57,5; -36,2]) mit einem Hedges' g von -2,14 (95 %-KI = [-2,76; -1,52]) war somit statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ) und klinisch relevant.

Dieses Bild zeigte sich schon ab Studienwoche 4 nach Beginn der Behandlung mit einer weiteren leichten Reduktion bis Studienwoche 18. Die ALT-Werte wurden somit mittels Sebelipase alfa über den gesamten Zeitverlauf der doppelblinden Studienphase stabil reduziert (Abbildung 4-2).

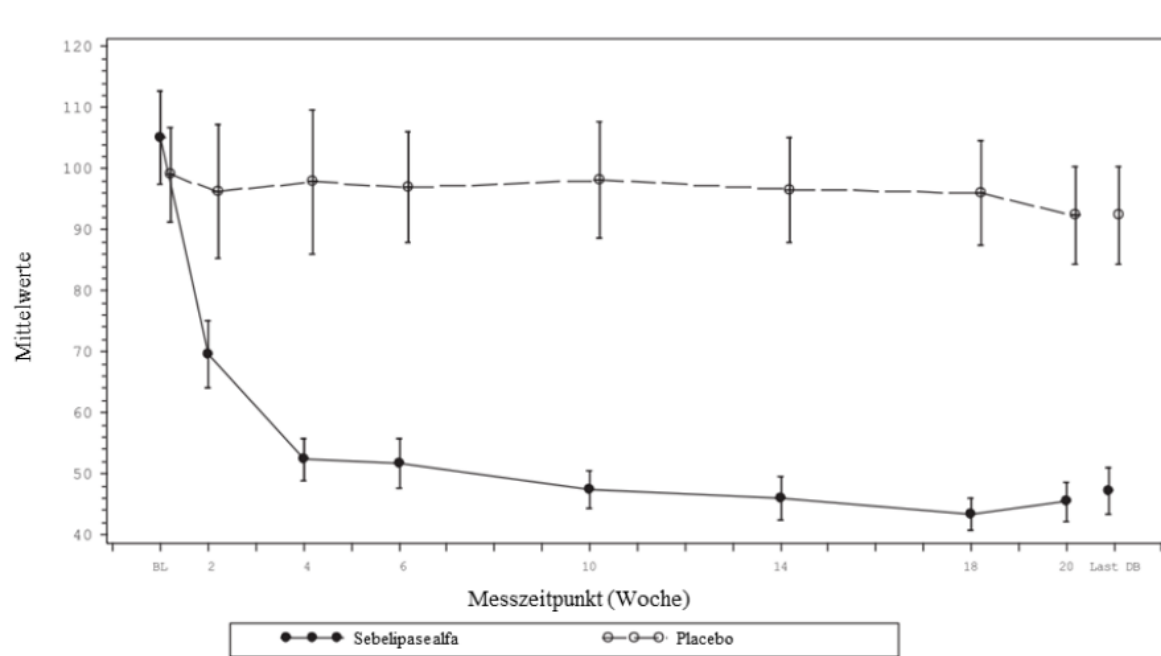


Abbildung 4-2: ALT-Konzentration im Zeitverlauf der Doppelblindphase aus LAL-CL02 (ARISE, 20 Wochen RCT) mit Sebelipase alfa (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler)

Werden die Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase (Änderung von Baseline bis zum letzten Messzeitpunkt der doppelblinden Studienphase) in Form eines Wasserfall-Plots aufgetragen, wird deutlich, dass mittels Behandlung mit Sebelipase alfa konsistent bei allen Patienten eine Reduktion der ALT-Werte erreicht wurde, wohingegen in der Placebo-Gruppe bei einigen Patienten eine Erhöhung der ALT-Konzentration zu beobachten war (Abbildung 4-3). Die zwei Patienten der Placebo-Gruppe, welche eine Normalisierung des ALT-Wertes erreichten, wiesen schon zur Baseline sehr niedrige Werte auf (50 und 53 U/L).

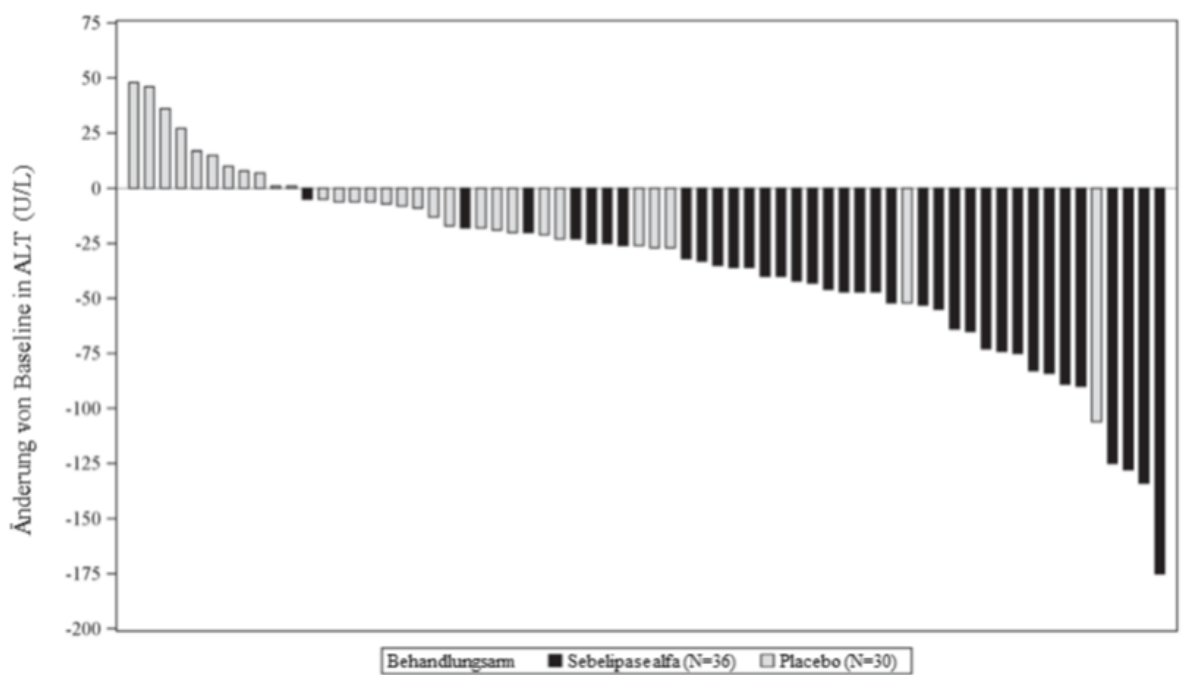


Abbildung 4-3: ALT-Konzentration sortiert nach Ausmaß der Änderung von Baseline bis Woche 20 (FAS; ALT in U/L).

Ergänzend wurden zwei Responder-Analysen durchgeführt (siehe Tabelle 4-69). Hierbei wurde der Anteil der Patienten ermittelt, bei dem eine ALT-Normalisierung erzielt wurde (d.h. entweder ALT-Werte  $\leq$  ULN oder ALT-Werte  $\leq$  40 U/L oder eine mindestens 50-prozentige Reduktion vom Ausgangswert (2, 3)).

Tabelle 4-69: Responder-Analyse zur ALT-Normalisierung aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

Population (N FAS)	Patienten n (%)	OR [95 % KI] p-Wert c	RR [95 % KI] p-Wert d	ARR (%) [95 % KI] p-Wert e
ALT (U/L) Normalisierung (normal: $\leq$ ULN und abnormal: $>$ ULN) <sup>a</sup>				
Placebo (30)	2 (7)	6,16 [1,243; 30,518]	4,58 [1,101; 19,087]	24 [6,0; 41,0]
Sebelipase alfa (36)	11 (31)	0,0260	0,0365	0,0271
ALT (U/L) Normalisierung (ALT $\leq$ 40 U/L oder ALT-Reduktion $>$ 50 % vom Ausgangswert) <sup>b</sup>				
Placebo (30)	2 (7)	28,00 [5,692; 137,703]	10,00 [2,570; 38,911]	60 [42,0; 78,0]
Sebelipase alfa (36)	24 (67)	$<$ 0,0001	0,0009	$<$ 0,0001
n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; ALT: Alanin-Aminotransferase; FAS: Full Analysis Set; N: Patientenzahl des FAS; ULN: „Obergrenze des Normalen“ (Upper Limit of Normal); U/L: Units per Liter; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARR: Absolute Risikoreduktion.				
a: SAP für die doppelblinde Behandlungsphase definiert „normal“ als $\leq$ ULN und „abnormal“ als $>$ ULN. ULN				

<b>Population (N FAS)</b>	<b>Patienten n (%)</b>	<b>OR [95 % KI] p-Wert c</b>	<b>RR [95 % KI] p-Wert d</b>	<b>ARR (%) [95 % KI] p-Wert e</b>
<p>basiert auf alters- und geschlechtsspezifischen „normalen“ Werten, die durch das Zentrallabor, die die ALT-Bestimmung durchgeführt hat, bestimmt wurden (6 bis 34 U/L für Frauen im Alter von 4 bis 69 Jahren und Männer im Alter von 4 bis 10 Jahren und 6 bis 43 U/L für Männer im Alter von 10 bis 69 Jahren).</p> <p>b: Gemäß Lavine et al. 2011 und Dohil et al, 2011 (2, 3).</p> <p>c: Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem logistischen Modell bestimmt.</p> <p>d: Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem log-binomialen Modell bestimmt.</p> <p>e: Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt.</p>				

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

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Sebelipase alfa schon nach wenigen Wochen zu einer dramatischen, signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung und Normalisierung der Serum-ALT-Konzentration, welche sich sowohl anhand der absoluten Veränderung der ALT-Konzentration relativ zur Baseline als auch in Responder-Analysen zeigte.

**Offene Extensionsphase**

Tabelle 4-70: Veränderung der ALT-Konzentration (U/L) sowie Anzahl und Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Statistik	SA/SA (N=36)			PBO/SA (N=30)		
	Absolute ALT-Konzentration (U/L)	Absolute Änderung relativ zur Baseline (U/L)	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline	Absolute ALT-Konzentration (U/L)	Absolute Änderung relativ zur Baseline (U/L)	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline
<b>Baseline<sup>a</sup></b>						
n	36			30		
MW (SD)	105,2 (45,34)			94,8 (42,54)		
<b>Letzte Messung der offenen Behandlungsphase</b>						
n	36	36	36	30	30	30
MW (SD)	44,4 (24,66)	-60,7 (50,81)	-51,78 (29,044)	55,7 (49,31)	-39,1 (47,19)	-40,1 (37,949)
Normalisierung <sup>b</sup> n (%)	20 (56)	-	-	11 (37)	-	-
<p>SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.</p> <p>a: Die Baseline ist der Durchschnitt der letzten bis zu drei nicht fehlenden Untersuchungen (einschließlich ungeplanter) vor der ersten Infusion von Sebelipase alfa. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz müssen die letzten bis zu drei nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen.</p> <p>b: Eine Normalisierung wurde erreicht, wenn die ALT-Konzentration unterhalb der alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte lag. Für diese Analyse wurden die Patienten ausgeschlossen, die bereits zur Baseline normale ALT-Konzentrationen aufwiesen.</p>						



In der Tabelle 4-70 sind die Veränderung der ALT-Konzentration sowie die Anzahl und der Anteil an Patienten mit ALT-Normalisierung während der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) dargestellt. Zur Baseline der Extensionsphase und zur letzten verfügbaren Messung liegen von allen Patienten Messdaten vor. Zur Baseline betrug die durchschnittliche ALT-Konzentration der SA/SA-Patienten 105,2 U/L (SD = 45,34). Ähnlich hohe ALT-Konzentrationen wurden vor Beginn der Behandlung mit Sebelipase alfa in der PBO/SA-Gruppe beobachtet. Die mittlere ALT-Konzentrationen dieser Patienten betrug zur Baseline 94,8 U/L (SD = 42,54).

Zur letzten Messung war die durchschnittliche ALT-Konzentration der Patienten in beiden Behandlungsarmen deutlich reduziert und belief sich nun auf 44,4 U/L (SD = 24,66) bei den SA/SA-Patienten und auf 55,7 U/L (SD = 49,31) bei den PBO/SA-Patienten. Bezogen auf die absoluten ALT-Werte betrug die Reduktion im Mittel -60,7 U/L (SD = 50,81) bzw. -39,1 U/L (SD = 47,19). In der SA/SA-Patientengruppe hatte sich die ALT-Konzentration zur letzten verfügbaren Messung bei 20/36 Patienten (56 %) normalisiert. In der PBO/SA-Patientengruppe trat unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei 11/30 Patienten (37 %) eine Normalisierung der ALT-Konzentration zur letzten verfügbaren Messung der offenen Extension ein.

Die erzielten Ergebnisse der RCT-Phase wurden in der offenen Extensionsphase bestätigt: Bei den seit Beginn der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa behandelten Patienten wurde eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentration erzielt. Dabei hatte sich der Anteil der Patienten mit normalisierter ALT-Konzentration nach einer längeren Therapiedauer von 52 Wochen im Vergleich zum Ende der Doppelblindphase nach 20 Wochen noch einmal von 31 % auf 56 % erhöht. Auch die Placebo-Patienten der RCT-Studie, bei denen während der RCT-Phase keine wesentliche Verbesserung der ALT-Konzentration eingetreten war, zeigten nun unter Behandlung mit Sebelipase alfa in der Extensionsphase eine deutliche Reduktion sowie Normalisierung der ALT-Konzentration. Mit einem Anteil an Patienten mit ALT-Normalisierung von 37 % war in dieser Gruppe nach 32 Wochen Behandlung mit Sebelipase alfa sogar bei mehr Patienten eine ALT-Normalisierung zu beobachten als in der SA/SA-Gruppe am Ende der Doppelblindphase nach 20 Wochen Behandlung.

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

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

**4.3.1.3.1.7 Cholesterinspiegel – RCT und Extension**

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Cholesterinspiegel

Studie	Operationalisierung
LAL-CL02 (ARISE)	<p>Der Cholesterinspiegel wurde anhand der LDL-C- und der HDL-C-Konzentration im Blut untersucht. Die Blutproben wurden am Tag einer Infusion möglichst vor der Infusion der Studienmedikation genommen sowie an einem Untersuchungstag ohne Infusion am Morgen. Vor der Blutentnahme mussten die Patienten mindestens 9 Stunden nüchtern bleiben.</p> <p>Die Blutproben zur Bestimmung der LDL-C- und HDL-C-Konzentration wurden während der doppelblinden Studienphase zum Screening und an Studienwoche 0, 2, 4, 6, 10, 14, 18 und 20 (in einem Zeitfenster von 12 – 21 Tagen nach der letzten Infusion an Studienwoche 18) entnommen. Nach Ablauf der doppelblinden Studienphase nach 20 Wochen wurde die Studie einarmig weitergeführt, wobei alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden. Weitere Blutproben zur Bestimmung des Cholesterinspiegels wurden zu verschiedenen Messzeitpunkten während der Studie entnommen. Ein zentrales Labor war für die Analyse aller Labortests zuständig.</p> <p>Von Studienwoche 0 bis Studienwoche 32 enthielten die Berichte des zentralen Labors nicht routinemäßig Angaben zu der LDL-C- bzw. der HDL-C-Konzentration, da diese die Zuteilung des Patienten in die Behandlungsgruppe hätten aufdecken können. Es wurden allerdings Kriterien festgelegt, die einen sogenannten Safety-Alert auslösen. Hinsichtlich der Lipidwerte waren diese: Gesamt-Cholesterin &gt; 400 mg/dL (10,36 mmol/L) und mindestens ein Anstieg von 50 % relativ zum Baseline-Wert bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen.</p> <p>Wie auch in Deutschland üblich, konnten die Patienten eine lipidsenkende medikamentöse Begleitbehandlung mit vorwiegend Statinen, aber auch mit Gallensäurebindern und Fibrate sowie in Kombination mit Ezetimib erhalten.</p> <p><b>Statistische Auswertung</b></p> <p>Die LDL-C-Konzentration wurde mittels Friedewald-Gleichung berechnet.</p> <p>Für die Doppelblindphase werden die Ergebnisse zum Cholesterinspiegel zur Baseline und zur Studienwoche 20 gezeigt; für die offene Extensionsphase zur Baseline und zur letzten verfügbaren Messung.</p> <p>Die Ergebnisse sind deskriptiv anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung dargestellt. Neben den absoluten Werten des Cholesterinspiegels werden außerdem die absolute Änderung und die prozentuale Änderung im Vergleich zur Baseline angegeben. Für die RCT-Phase wird zudem eine absolute und prozentuale Behandlungsdifferenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung bzw. der durchschnittlichen prozentualen Veränderung unter der Behandlung mit Sebelipase alfa gegenüber dem Placebo angegeben. Die Ergebnisse der Behandlungsdifferenz wurden mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test statistisch miteinander verglichen, wobei zusätzlich das 95 %-KI und Hedges' g berechnet wurden.</p>

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Cholesterinspiegel in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARISE (LAL-CL02, 20 Wochen RCT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARISE (LAL-CL02, einarmige Extension)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Cholesterinspiegel (LDL-C und HDL-C) wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist.

*Doppelblindphase:* LAL-CL02 (ARISE) ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall der Population der ITT entspricht, da alle randomisierten Patienten enthalten sind. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Lediglich bei Auftreten eines Gesamt-Cholesterin-Werts von > 400 mg/dL (10,36 mmol/L) und bei einem gleichzeitigen Anstieg von mindestens 50 % vom Baseline-Wert bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wurde ein Safety-Alert ausgelöst. Dies führte dazu, dass der Prüfarzt generell über ein Sicherheitsereignis informiert wurde, ohne dabei zu wissen, welcher Parameter das Signal ausgelöst hat. Daraufhin wurde der Prüfarzt angewiesen, eine Wiederholung des Bluttests vorzunehmen, so dass die Ergebnisse möglichst vor der nächsten Infusion der Studienmedikation vorlagen. Sollten sich die erhöhten Werte bestätigen, erhielt der Prüfarzt die Cholesterin-Werte von Tag 0 bis zum Tag des Safety-Alerts. Darüber hinaus erhielt der Prüfarzt die Ergebnisse der Cholesterinmessungen dieses Patienten für den restlichen Zeitraum der Studie. Da es sich bei dem Endpunkt aber um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, der von einem zentralen Labor ausgewertet wurde, den der Prüfarzt nicht direkt beeinflussen konnte, wird der Einfluss der Maßnahmen des Safety-Alerts auf das Verzerrungspotenzial als gering eingeschätzt.

*Einarmige Extensionsphase:* Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie einarmig durchgeführt, wodurch sich im Gegensatz zur doppelblinden Studienphase ein höheres Verzerrungspotenzial

ergibt.

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

### Doppelblindphase (20 Wochen)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für LDL-C-Konzentration (Änderung relativ zur Baseline) aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

Intervention (N)	LDL-C (mg/dL)			Behandlungsdifferenz	
	LDL-C zu Baseline <sup>a</sup>  n MW (SD)	LDL-C zu Woche 20  N MW (SD)	Änderung von Baseline bis Woche 20  n MW absolut (SD) MW (%) (SD)	Behandlungs- differenz MD (absolut)  Differenz <sup>b</sup> (SE) [95 % KI] p-Wert <sup>c</sup> falls p < 0,05: Hedges' g <sup>d</sup> [95 % KI]	Behandlungs- differenz MD (%)  Differenz <sup>b</sup> (SE) [95 % KI] p-Wert <sup>c</sup> falls p < 0,05: Hedges' g <sup>d</sup> [95 % KI]
Placebo (30)	30 229,5 (69,95)	30 213,3 (65,88)	30 -16,2 (34,70) -6,349 (12,9790)	-34,9 (10,12) [-55,16; -14,72] p < 0,0001 H'g = -0,84 [-1,35; -0,34]	-22,116 (4,614) [-31,33; -12,90] p < 0,0001 H'g = -1,17 [-1,70; -0,64]
Sebelipase alfa (36)	36 189,9 (57,16)	36 138,8 (66,38)	36 -51,1 (45,47) -28,466 (22,3035)		

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientengesamtzahl; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; H'g: Hedges' g

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

b: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.

c: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

d: Hedges' g wurden post-hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

In der Tabelle 4-73 sind die Ergebnisse zur Änderung der LDL-C-Konzentration in der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) dargestellt. Zur Baseline betrug die LDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten durchschnittlich 229,5 mg/dL (SD = 69,69) und die mittlere LDL-C-Konzentration der Sebelipase alfa-Patienten lag bei 189,9 mg/dL (SD = 57,16). Zu Studienwoche 20 reduzierte sich die LDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten im Mittel

nur geringfügig um -6,4 % (SD = 12,98) auf 213,3 mg/dL (SD = 65,88). In der Sebelipase alfa-Patientengruppe war dagegen eine deutlich größere Reduktion der die LDL-C-Konzentration zu beobachten. Zu Studienwoche 20 betrug die LDL-C-Konzentration der Sebelipase alfa-Patienten im Mittel nur noch 138,8 mg/dL (SD = 66,38), was einer Reduktion von durchschnittlich -28,47 % (SD = 22,3) entspricht. Somit betrug die Behandlungsdifferenz zwischen Placebo und Sebelipase alfa im Mittel -22,61 % (SD = 4,61). Diese Behandlungsdifferenz war statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ) und klinisch relevant (Hedges'  $g = -1,17$ ; 95 %-KI = [-1,70; -0,64]). Sebelipase alfa führte somit zu einer deutlichen Reduktion der Konzentration von LDL-C.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die HDL-C-Konzentration (Änderung zur Baseline) über die Zeit in der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Intervention (N)	HDL-C (mg/dL)			Behandlungsdifferenz	
	HDL-C zu Baseline <sup>a</sup> N MW (SD)	HDL-C zu Woche 20 N MW (SD)	Änderung von Baseline zu Woche 20 n MW absolut (SD) MW (%) (SD)	Behandlungs- differenz MD (absolut) Differenz <sup>b</sup> (SE) [95 % KI] p-Wert <sup>c</sup> falls $p < 0,05$ : Hedges' $g$ <sup>d</sup>	Behandlungs- differenz MD (%) Differenz <sup>b</sup> (SE) [95 % KI] p-Wert <sup>c</sup> falls $p < 0,05$ : Hedges' $g$ <sup>d</sup>
Placebo (30)	30 33,4 (7,46)	30 33,1 (8,52)	30 -0,2 (4,14) -0,634 (12,4309)	6,1 (1,27) [3,56; 8,63] $p < 0,0001$ H'g = 1,17 [0,65; 1,7]	19,547 (3,646) [12,26; 26,83] $p < 0,0001$ H'g = 1,31 [0,77; 1,85]
Sebelipase alfa (36)	36 32,4 (7,09)	36 38,3 (9,53)	36 5,9 (5,83) 18,912 (16,4232)		

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientengesamtzahl; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; H'g: Hedges' g  
a: Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.  
b: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.  
c: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.  
d: Hedges' g wurden ad hoc für das vorliegende Dossier berechnet.

Die Ergebnisse zur Änderung der HDL-C-Konzentration während der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) sind in der Tabelle 4-74 dargestellt. Zur Baseline war die

durchschnittliche HDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten von 33,4 mg/dL (SD = 7,46) mit der HDL-C-Konzentration der Sebelipase alfa-Patienten in Höhe von durchschnittlich 32,4 mg/dL (SD = 7,09) vergleichbar. Bis zur Messung in Studienwoche 20 veränderte sich die HDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten nicht wesentlich und lag im Mittel bei 33,1 mg/dL (SD = 8,52), was einer mittleren Veränderung von -0,63 % (SD = 12,43) entspricht. In der Sebelipase alfa-Patientengruppe hingegen ist die HDL-C-Konzentration im Mittel um 18,91 % (SD = 16,42) auf 38,3 mg/dL (SD = 9,53) angestiegen. Die Behandlungsdifferenz zwischen Placebo und Sebelipase alfa betrug 19,55 % (SD = 3,64) und war damit statistisch und klinisch relevant ( $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g = 1,31$ ; 95 %-KI = [0,77; 1,85]). Sebelipase alfa erhöhte im Vergleich zu Placebo somit deutlich die Konzentration von HDL-C.

**Offene Extensionsphase**

Tabelle 4-75: Ergebnisse über die Änderungen des Cholesterinspiegels (LDL-C und HDL-C) in der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Statistik	SA/SA (N = 36)			PBO/SA (N = 30)		
	LDL-C (mg/dL)	Absolute Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	LDL-C (mg/dL)	Absolute Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>
<b>Baseline <sup>a</sup></b>						
N	36			30		
MW (SD)	189,7 (57,22)			210,2 (60,50)		
<b>Letzte Messung der Extensionsphase</b>						
N	36	36	36	30	30	30
MW (SD)	144,3 (56,08)	-45,4 (53,64)	-19,7 (33,26)	167,5 (71,59)	-42,7 (69,51)	-18,1 (33,69)
Statistik	HDL-C (mg/dL)	Absolute Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	HDL-C (mg/dL)	Absolute Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>
<b>Baseline <sup>a</sup></b>						
N	36			30		
MW (SD)	32,1 (7,04)			32,7 (7,96)		
<b>Letzte Messung der Extensionsphase</b>						
N	36	36	36	30	30	30
MW (SD)	42,2 (13,09)	10,1 (9,22)	31,6 (28,97)	42,7 (9,58)	10,1 (8,02)	34,8 (29,93)
SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.						
a: Die Baseline ist der Durchschnitt der letzten bis zu drei nicht fehlenden (einschließlich ungeplanter) Untersuchungen vor der ersten Infusion von Sebelipase alfa. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz mussten die letzten bis zu drei nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen.						

Die Änderungen des Cholesterinspiegels, gezeigt an den Konzentrationen von LDL-C und HDL-C, während der offenen Extensionsphase sind in der Tabelle 4-75 dargestellt.

Zur Baseline betrug die durchschnittliche LDL-C-Konzentration der SA/SA-Patienten 187,7 mg/dL (SD = 57,22) und die der PBO/SA-Patienten 210,2 mg/dL (SD = 60,5). Zur letzten verfügbaren Messung der Extensionsphase hatte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa in beiden Behandlungsarmen die LDL-C-Konzentration in vergleichbarem Ausmaß um durchschnittlich -19,7 % (SD = 33,6) bei den SA/SA-Patienten und um -18,1 % (SD = 33,69) bei den PBO/SA-Patienten reduziert. Zur letzten verfügbaren Messung betrug die LDL-C-Konzentration in der SA/SA-Patientengruppe im Mittel nun 144,3 mg/dL (SD = 56,08) und in der PBO/SA-Patientengruppe 167,5 mg/dL (SD = 71,59). In der Extensionsphase konnten somit die Ergebnisse der Doppelblindphase bestätigt werden. Auch in der PBO/SA-Patientengruppe, in der während der RCT-Phase die LDL-C-Konzentration im Mittel unverändert geblieben war, wurde nun in der Extensionsphase unter Sebelipase alfa-Behandlung eine deutliche Reduktion der LDL-C-Konzentration beobachtet.

Die durchschnittliche HDL-C-Konzentration zur Baseline war bei den SA/SA-Patienten und bei den PBO/SA-Patienten nahezu identisch und betrug 33,1 mg/dL (SD = 7,04) bzw. 32,7 mg/dL (SD = 7,96). Zur letzten verfügbaren Messung der Extensionsphase hatte sich in beiden Behandlungsarmen die durchschnittliche HDL-C-Konzentration deutlich erhöht. In der SA/SA-Patientengruppe stieg sie im Mittel um 31,6 % (SD = 28,97) auf 42,2 mg/dL (SD = 13,09) an. In der PBO/SA-Patientengruppe erhöhte sich die HDL-C-Konzentration bis zur letzten verfügbaren Messung um durchschnittlich 34,8 % (SD = 29,93) auf 42,7 mg/dL (SD = 9,58). In der Extensionsphase wurde – wie bereits in der Doppelblindphase beobachtet – unter Sebelipase alfa die HDL-C-Konzentration deutlich erhöht. Dies war auch bei den PBO/SA-Patienten der Fall, bei denen zuvor in der RCT-Phase die HDL-C-Konzentration ohne Sebelipase alfa nahezu unverändert geblieben war.

Die Ergebnisse der offenen Extensionsphase bestätigen somit die Wirksamkeit von Sebelipase alfa im Hinblick auf den LDL- und HDL-Cholesterinspiegel.

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

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



**4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT und Extension**

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
LAL-CL02 (ARISE)	<p><b>CLDQ</b></p> <p>Der CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire)-Fragebogen ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung(93).</p> <p>Der CLDQ beinhaltet 29 Items in den folgenden Domänen: Fatigue, Aktivität, emotionale Funktion, abdominale Symptome, systemische Symptome und Beunruhigung/Sorgen. Für jede Domäne gibt es Antwortoptionen in Form einer 7-Punkte-Skala von der schlechtesten (0 = jederzeit/immer) bis zur besten Funktion (7 = zu keiner Zeit/nie). Einzelne Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin.</p> <p>Der CLDQ-Fragebogen wurde von Patienten <math>\geq 17</math> Jahren (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) während des Screenings sowie an Studienwoche 10 und 20 während der doppelblinden Studienphase und zu weiteren Messzeitpunkten während der Extensionsphase selbst ausgefüllt. Die Fragebögen wurden grundsätzlich vor jeglicher anderen Studienmessung oder -untersuchung an dem gleichen Tag ausgegeben und ausgefüllt.</p> <p><b>PedsQL™</b></p> <p>PedsQL™ (Pediatric Quality of Life Inventory) Version 4.0 ist ein Fragebogen zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern (94).</p> <p>PedsQL™ enthält vier multidimensionale Skalen mit insgesamt 23 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• körperliche Funktionsfähigkeit (8 Items)</li> <li>• emotionale Funktionsfähigkeit (5 Items)</li> <li>• soziale Funktionsfähigkeit (5 Items)</li> <li>• schulische Funktionsfähigkeit (5 Items)</li> </ul> <p>Es werden der Gesamtscore (alle 23 Items), zwei Summenskalen-Scores, eine Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) und eine Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Items) berichtet.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion (nie), 4 = schlechteste Funktion (immer)); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 invertiert. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin. Eine MCID liegt bei einer Veränderung des Scores um 4,4 Punkte vor (4).</p> <p>Der Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis <math>\leq 18</math> Jahren (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) während des Screenings sowie an Studienwoche 10 und 20 während der doppelblinden Studienphase und zu weiteren Messzeitpunkten während der Extensionsphase ausgefüllt. Der Fragebogen wurde grundsätzlich vor jeglicher anderen Studienmessung oder Untersuchung an dem gleichen Tag ausgegeben und von den Kindern selbst ausgefüllt. Hierfür wurde je Alter eines der drei Formblätter für den Selbstbericht verwendet (für ein Alter von 5 bis 8, 8 bis 12 oder 13 bis 18). Der sogenannte Parent Proxy-Report für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte wurde nicht erhoben.</p> <p><b>Statistische Auswertung</b></p> <p>Die Ergebnisse beider Fragebögen werden deskriptiv über Mittelwert und Standardabweichung jeweils zur Baseline und zu Woche 20 für die RCT-Phase sowie zur Baseline und zur letzten verfügbaren Messung der offenen Extensionsphase dargestellt. Außerdem wird die Änderung</p>

des jeweiligen Scores im Vergleich zur Baseline angegeben. Bei der RCT-Phase wurde zudem eine Behandlungsdifferenz berechnet, die die durchschnittliche Veränderung der Sebelipase alfa-Gruppe im Vergleich zu Placebo-Gruppe anzeigt. Für diese Behandlungsdifferenz wurde außerdem p-Wert mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa

<b>Studie</b>	<b>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</b>	<b>Verblindung Endpunkterheber</b>	<b>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</b>	<b>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</b>	<b>Keine sonstigen Aspekte</b>	<b>Verzerrungspotenzial Endpunkt</b>
ARISE (LAL-CL02, 20 Wochen RCT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARISE (LAL-CL02, einarmige Extension)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

*Doppelblindphase:* LAL-CL02 (ARISE) ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Um eine valide Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei allen Patienten zu ermöglichen, wurde bei Patienten ab 17 Jahren der Fragebogen CLDQ und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis  $\leq 18$  Jahren der Fragebogen PedsQL eingesetzt. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt.

*Einarmige Extensionsphase:* Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie einarmig fortgeführt, wodurch sich ein als hoch zu bewertendes Verzerrungspotenzial ergibt. Darüber hinaus wurde die Studie identisch der initialen RCT-Phase durchgeführt. Dadurch ergeben sich keine weiteren Änderungen in der Betrachtung des Verzerrungspotenzials.

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

### Doppelblindphase (20 Wochen)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CLDQ-Fragebogen) aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

Intervention (N)	Score zu Baseline <sup>a</sup>	Score zu Woche 20 <sup>b</sup>	Änderung von Baseline bis Woche 20 <sup>a, b</sup>	Behandlungsdifferenz MD (absolut) Differenz <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup>
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	
<b>Gesamtscore</b>				
Placebo (7)	7 5,23 (1,440)	7 5,54 (1,288)	7 0,31 (0,788)	-0,20 p=0,8734
Sebelipase alfa (13)	13 6,03 (0,794)	13 6,12 (0,834)	13 0,11 (0,427)	
<b>Abdominelle Symptome</b>				
Placebo (7)	7 5,19 (2,259)	7 5,19 (1,959)	7 0,00 (0,772)	0,10 p=0,8351
Sebelipase alfa (13)	13 6,28 (1,000)	13 6,38 (0,942)	13 0,10 (1,145)	
<b>Aktivität</b>				
Placebo (7)	7 5,96 (1,215)	7 6,20 (0,992)	7 0,24 (1,159)	-0,05 p=0,8351
Sebelipase alfa (13)	13 6,33 (1,171)	13 6,52 (0,949)	13 0,19 (0,585)	

Intervention (N)	Score zu Baseline <sup>a</sup>	Score zu Woche 20 <sup>b</sup>	Änderung von Baseline bis Woche 20 <sup>a, b</sup>	Behandlungs-differenz MD (absolut) Differenz <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup>
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	
<b>Emotionale Funktionsfähigkeit</b>				
Placebo (7)	7 4,83 (1,969)	7 5,27 (1,614)	7 0,44 (1,280)	-0,37 <sup>e</sup> p=0,7506
Sebelipase alfa (13)	13 5,51 (1,232)	13 5,58 (1,148)	13 0,07 (0,786)	
<b>Fatigue</b>				
Placebo (7)	7 4,37 (1,885)	7 5,17 (1,714)	7 0,80 (1,172)	-0,55 p=0,5207
Sebelipase alfa (13)	13 5,48 (1,041)	13 5,72 (1,106)	13 0,25 (0,639)	
<b>Systemische Symptome</b>				
Placebo (7)	7 5,77 (1,235)	7 5,86 (0,957)	7 0,09 (0,729)	-0,20 p=0,7796
Sebelipase alfa (13)	13 6,25 (0,861)	13 6,14 (0,922)	13 -0,11 (0,961)	
<b>Sorge/ Beunruhigung</b>				
Placebo (7)	7 5,29 (1,210)	7 5,60 (2,043)	7 0,31 (1,591)	-0,19 p=0,5731
Sebelipase alfa (13)	13 6,32 (0,940)	13 6,45 (1,052)	13 0,12 (0,929)	

Intervention (N)	Score zu Baseline <sup>a</sup>	Score zu Woche 20 <sup>b</sup>	Änderung von Baseline bis Woche 20 <sup>a, b</sup>	Behandlungsdifferenz MD (absolut)
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	Differenz <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup>
<p>FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten für die Daten vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der FAS <math>\geq</math> 17 Jahre; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire;</p> <p>Die Skala beinhaltet Werte von 0 bis 7. Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin.</p> <p>a: Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.</p> <p>b: Als letzte Messung wurde Studienwoche 20 oder die letzte Messung der doppelblinden Behandlungsphase herangezogen gemäß SAP.</p> <p>c: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>d: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p>				

Die Ergebnisse des CLDQ-Fragebogens der RCT-Phase der Studie ARISE (LAL-CL06) sind in der Tabelle 4-78 dargestellt. Der Fragebogen wurde nur von Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Der CLDQ-Fragebogen wurden von 7 Placebo-Patienten und von 13 Sebelipase alfa-Patienten zur Baseline und zur Studienwoche 20 ausgefüllt. Nicht nur der Gesamtscore des CLDQ-Fragebogens, sondern auch die einzelnen Score-Domänen waren zwischen der Placebo-Behandlungsgruppe und der Sebelipase alfa-Behandlungsgruppe vergleichbar. Die Behandlungsdifferenz zwischen der Placebo- und der Sebelipase alfa-Gruppe war nicht signifikant. Der Gesamtscore zur Baseline betrug bei den Sebelipase alfa-Patienten durchschnittlich 6,03 Punkte (SD = 0,79) und bei den Placebo-Patienten entsprechend 5,23 Punkte (SD = 1,44). Somit hatten alle RCT-Patienten zur Baseline einen CLDQ-Gesamtscore, der keine große Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität andeutet. Vergleichbare Werte wurden für den Gesamtscore auch nach Studienwoche 20 erreicht. Dies liegt vermutlich in der Patientenpopulation der Studie begründet. So schließt die Studie zwar generell Patienten mit Leberschäden ein, gleichzeitig wurden aber Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion (Child-Pugh Klasse C) und Patienten mit vorhergegangener Stammzell- oder Lebertransplantation ausgeschlossen. Die Patienten der Studie haben somit eine chronische Lebererkrankung, die sich noch nicht auf die Lebensqualität auswirkt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL™) aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

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

Interven- tion (N)	Score zu Baseline <sup>a</sup>	Score zu Woche 20 <sup>b</sup>	Änderung von Baseline bis Woche 20 <sup>a, b</sup>	Behandlungs- differenz MD (absolut) Differenz <sup>e</sup> p-Wert <sup>d</sup>
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	
Sebelipase alfa (25)	23 88,0 (24,67)	22 86,1 (20,58)	22 -2,0 (12,60)	
<b>Schulische Funktionalität</b>				
Placebo (23)	23 73,0 (21,41)	23 69,1 (17,03)	23 -3,9 (12,61)	0,0 p=0,5801
Sebelipase alfa (25)	23 75,7 (17,21)	22 73,2 (19,67)	22 -3,9 (15,50)	
<p>FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten für die Daten vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der FAS 5 bis ≤ 18 Jahre; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory.</p> <p>Der Fragebogen resultiert in einer Skala von 0-100. Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin.</p> <p>a: Baseline: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.</p> <p>b: Als letzte Messung wurde Studienwoche 20 angegeben</p> <p>c: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>d: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>e: Der Summenscore körperliche Gesundheit entspricht der Domäne „Körperliche Funktionalität“. Letztere wird daher nicht separat dargestellt.</p>				

Der PedsQL™-Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren ausgefüllt. Die Ergebnisse des Fragebogens in der RCT-Phase der Studie LAL-CL02 (ARISE) sind in der Tabelle 4-79 dargestellt. Der Fragebogen wurde von 23 Placebo- und von 25 Sebelipase alfa-Patienten zur Baseline und zur Studienwoche 20 ausgefüllt. Im Gesamtscore und in den einzelnen Score-Domänen waren die Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und der Sebelipase alfa-Gruppe nur minimal. Die ermittelte Behandlungsdifferenz war weder zur Baseline noch zur Studienwoche 20 signifikant. Zur Baseline war der Gesamtscore in beiden Patientengruppen vergleichbar und betrug durchschnittlich 81,01 Punkte (SD = 15,55) bei den Placebo-Patienten und 83,37 Punkte (SD = 13,74) bei den Sebelipase alfa-Patienten. Bei einer Gesamtscore-Skala von 0 bis 100 deutet dies nur eine leichte Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die chronische Erkrankung an. Zur letzten Messung hatten sich die Baseline-Ergebnisse der RCT-Patienten kaum verändert und waren in allen Score-Domänen vergleichbar geblieben. Die Unterschiede waren minimal, es lag keine MCID vor. Die Patienten hatten zur Baseline bereits einen Gesamtscore, der kaum eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität anzeigte, was über die Studienverlauf somit stabil geblieben war.

**Offene Extensionsphase**

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CLDQ-Fragebogen) aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, offene Extensionsphase) mit Sebelipase alfa

Intervention (N)	Score zu Baseline <sup>a</sup>	Score zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase	Änderung von Baseline <sup>a</sup> bis zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
<b>Gesamtscore</b>			
SA/SA (13)	13 6,03 (0,797)	13 6,11 (0,833)	13 0,08 (0,503)
PBO/SA (7)	7 5,54 (1,278)	7 5,80 (1,413)	7 0,26 (0,770)
<b>Abdominelle Symptome</b>			
SA/SA (13)	13 6,28 (1,008)	13 6,08 (1,090)	13 -0,21 (1,014)
PBO/SA (7)	7 5,19 (1,961)	7 5,43 (2,267)	7 0,24 (0,81)
<b>Aktivität</b>			
SA/SA (13)	13 6,33 (1,163)	13 6,36 (1,067)	13 0,03 (1,166)
PBO/SA (7)	7 6,19 (0,997)	7 6,29 (1,177)	7 0,10 (1,182)
<b>Emotionale Funktionsfähigkeit</b>			
SA/SA (13)	13 5,50 (1,220)	13 5,77 (1,065)	13 0,27 (0,712)
PBO/SA (7)	7 5,25 (1,625)	7 5,52 (1,656)	7 0,27 (1,359)
<b>Fatigue</b>			



Intervention (N)	Score zu Baseline <sup>a</sup>	Score zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase	Änderung von Baseline <sup>a</sup> bis zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
SA/SA (13)	13 5,48 (1,041)	13 5,86 (1,037)	13 0,38 (0,798)
PBO/SA (7)	7 5,17 (1,714)	7 5,14 (1,955)	7 -0,03 (0,678)
<b>Systemische Symptome</b>			
SA/SA (13)	13 6,25 (0,861)	13 6,29 (0,747)	13 0,05 (0,997)
PBO/SA (7)	7 5,86 (0,957)	7 6,14 (1,310)	7 0,29 (0,540)
<b>Sorge/ Beunruhigung</b>			
SA/SA (13)	13 6,32 (0,940)	13 6,28 (1,047)	13 -0,05 (0,888)
PBO/SA (7)	7 5,60 (2,043)	7 6,29 (0,765)	7 0,69 (1,754)
<p>N: Patientenzahl der Extensionsphase <math>\geq</math> 17 Jahre; n: Anzahl der Patienten für die Daten vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire;  Die Skala beinhaltet Werte von 0 bis 7. Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin.  SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.  a: Die Baseline ist der Durchschnitt der letzten bis zu drei nicht fehlenden Untersuchungen (einschließlich ungeplanter) vor der ersten Infusion von Sebelipase alfa. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz müssen die letzten bis zu drei nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen.</p>			

In der Tabelle 4-80 sind die Ergebnisse des Fragebogens CLDQ der offenen Extensionsphase dargestellt. Der Fragebogen wurde von Patienten ausgefüllt, die älter als 17 Jahre waren. In der SA/SA-Patientengruppe lagen von 13 und in der PBO/SA-Patientengruppe von 7 Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten verfügbaren Messung Ergebnisse vor. Die Ergebnisse der RCT-Phase wurden in der offenen Extensionsphase bestätigt. Der mittlere hohe Gesamtscore zur Baseline von durchschnittlichen 6,07 Punkten (SD = 0,797; SA/SA-Patienten)

bzw. 5,54 Punkten (SD = 1,28; PBO/SA-Patienten) bezogen auf einen Gesamtscore-Spannweite von 0 bis 7, deutet kaum eine Beeinträchtigung der Lebensqualität an. Diese Einschätzung ist über die gesamte offene Extensionsphase von allen mit Sebelipase alfa behandelten Patienten gleichgeblieben.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL™) aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, offene Extensionsphase) mit Sebelipase alfa

Intervention (N)	Score zu Baseline <sup>a</sup>	Score zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase	Änderung von Baseline <sup>a</sup> bis zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
<b>Gesamtscore</b>			
SA/SA (25)	23 83,37 (13,731)	22 85,67 (11,652)	22 2,92 (10,352)
PBO/SA (23)	23 80,39 (13,447)	23 84,31 (12,590)	23 3,92 (9,004)
<b>Summenscore körperliche Gesundheit <sup>b</sup></b>			
SA/SA (25)	23 88,18 (10,448)	22 89,63 (10,970)	22 1,85 (10,505)
PBO/SA (23)	23 85,19 (12,892)	23 88,99 (11,262)	23 3,80 (9,230)
<b>Summenskala psychosoziale Gesundheit</b>			
SA/SA (25)	23 80,8 (17,566)	22 83,56 (12,872)	22 3,48 (12,598)
PBO/SA (23)	23 77,83 (15,46)	23 81,81 (15,266)	23 3,99 (10,538)
<b>Emotionale Funktionalität</b>			
SA/SA (25)	23 78,7 (18,29)	22 82,3 (18,04)	23 4,1 (16,81)

Intervention (N)	Score zu Baseline <sup>a</sup>	Score zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase	Änderung von Baseline <sup>a</sup> bis zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
PBO/SA (23)	23 76,3 (19,84)	23 77,6 (22,61)	23 1,3 (17,27)
<b>Soziale Funktionalität</b>			
SA/SA (25)	23 88,0 (24,67)	22 92,3 (12,98)	22 4,8 (14,84)
PBO/SA (23)	23 88,0 (15,13)	23 93,0 (12,13)	23 5,0 (10,77)
<b>Schulische Funktionalität</b>			
SA/SA (25)	23 75,7 (17,21)	22 76,1 (15,58)	22 1,6 (13,57)
PBO/SA (23)	23 69,1 (17,03)	23 74,8 (17,35)	23 5,7 (10,59)
<p>N: Patientenzahl der Extensionsphase 5 bis ≤ 18 Jahre; n: Anzahl der Patienten für die Daten vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory.</p> <p>Der Fragebogen resultiert in einer Skala von 0-100. Ein höherer Wert deutet auf eine höhere Lebensqualität hin.</p> <p>SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.</p> <p>a: Die Baseline ist der Durchschnitt der letzten bis zu drei nicht fehlenden Untersuchungen (einschließlich ungeplanter) vor der ersten Infusion von Sebelipase alfa. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz müssen die letzten bis zu drei nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen</p> <p>b: Der Summenscore körperliche Gesundheit entspricht der Domäne „Körperliche Funktionalität“. Letztere wird daher nicht separat dargestellt.</p>			

Der Fragebogen PedsQL™ wurde von 25 SA/SA-Patienten und 23 PBO/SA-Patienten, die zwischen 5 und ≤ 18 Jahre alt waren, zur Baseline und zur letzten verfügbaren Messung der Extensionsphase ausgefüllt (Tabelle 4-81). In beiden Behandlungsarmen hatte sich der Gesamtscore im Vergleich zur Baseline geringfügig verbessert: bei den SA/SA-Patienten von durchschnittlich 83,37 Punkten (SD = 13,73) zur Baseline um 2,92 Punkte (SD = 10,35) auf durchschnittlich 85,67 Punkte (SD = 11,65) zur letzten verfügbaren Messung der offenen Behandlungsphase, bei den PBO/SA-Patienten entsprechend von 80,39 Punkten (SD = 13,45)

um 3,92 Punkte (SD = 9,0) auf 84,31 Punkte (SD = 12,59). Numerische Verbesserungen traten auch in allen einzelnen Subscores des PedsQL™-Fragebogens in beiden Behandlungsarmen auf. Wie in der RCT-Phase hatten die Patienten der offenen Extensionsphase zur Baseline nur eine geringfügige Beeinträchtigung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität dokumentiert. Im weiteren Studienverlauf zeigten sich keine wesentlichen Verbesserungen, aber auch keine Verschlechterungen der PedsQL-Scores, sodass die von den Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität gleichbleibend hoch blieb.

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

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

#### 4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT und Extension

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
LAL-CL02 (ARISE)	<p><b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht oder nicht. Daher kann ein UE jegliches nachteiliges und nicht beabsichtigtes Anzeichen, Symptom oder jegliche temporäre Erkrankung, die mit der Verwendung der Studienmedikation assoziiert ist, sein. Dieses Anzeichen, Symptom oder diese temporäre Erkrankung ist ein UE, egal ob das Ereignis als mit der Medikation zusammenhängend oder nicht eingeschätzt wird. Bereits vorliegende Zustände, die sich während der Studie im Schweregrad verschlechtern, werden ebenfalls als UE berichtet.</p> <p>Der Prüfarzt schätzt den Schweregrad, die Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) und die Bedeutung jedes UE ein.</p> <p><b>Schweregrad der UE</b></p> <p>Der Prüfarzt schätzt den Schweregrad aller UE und schwerwiegenden UE (SUE) als mild, moderat oder schwer ein. Diese sind wie folgt definiert (entwickelt von Clinical Data</p>

Interchange Standards Consortium (CDISC) Study Data Tabulation Model (SD™) standard terminology version 3.1.1):

- **Mild:** Jedes UE, das normalerweise vorübergehend ist und nur eine minimale Behandlung oder therapeutisches Eingreifen benötigt. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten generell nicht.
- **Moderat:** Jedes UE, das normalerweise mit zusätzlicher spezifischer therapeutischer Intervention verringert wird. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten, verursacht Unwohlsein, aber stellt kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Studienteilnehmer dar.
- **Schwer:** Jedes UE, das normale tägliche Aktivitäten unterbricht oder das den klinischen Zustand signifikant beeinflusst oder das intensives therapeutisches Eingreifen notwendig macht.

#### ***Kausalität der UE***

Die UE werden hinsichtlich ihrer Assoziation mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt: nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder zusammenhängend mit der Medikation:

- **Zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Begründeter, zeitlicher Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation UND keine sinnvolle Erklärung des Ereignisses durch andere Faktoren (z. B. der klinische Zustand der Person, Begleittherapie und/oder andere Interventionen).
- **Wahrscheinlich zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation macht einen kausalen Zusammenhang denkbar und nicht unwahrscheinlich UND andere Medikamente, therapeutische Interventionen und Basiszustände liefern keine ausreichende Erklärung für das beobachtete Ereignis.
- **Wahrscheinlich nicht zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation macht einen kausalen Zusammenhang unwahrscheinlich aber nicht unmöglich UND andere Medikamente, therapeutische Interventionen oder Basiszustände liefern eine plausible Erklärung für das beobachtete Ereignis.
- **Nicht zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Es sind Daten vorhanden, die klar einen alternativen Grund für die Reaktion identifizieren (z. B. Antigen im Falle einer erwarteten Medikamenten-induzierten Hepatitis, Hämorrhagie aufgrund von mechanischer Verletzung).

UE, die als nicht oder wahrscheinlich nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft werden, werden als nicht zusammenhängend und die anderen beiden Kategorien als mit der Studienmedikation zusammenhängend berichtet.

#### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist jegliches UE, das folgendes ist oder zu folgendem führt:

- Tod;
- Unmittelbar lebensbedrohend;
- Benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung;
- Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler;
- Persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit;
- Ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht im Tod endet, lebensbedrohend ist oder Hospitalisierung benötigt, sofern es – basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder

chirurgisches Eingreifen benötigen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Alle UE, die keines der obigen Kriterien erfüllen, werden als nicht schwerwiegende UE betrachtet. Alle SUE müssen dem Sponsor sofort und spätestens 24 Stunden nach Feststellen durch den Prüfarzt gemeldet werden.

### **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden im Studienprotokoll infusionsassoziierte Reaktionen (infusion associated reaction, IAR) und Immunogenität (Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation) definiert.

#### ***Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR)***

Sofern der Prüfarzt zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie Symptome beobachtet, die er/sie als übereinstimmend mit einer Hypersensitivitätsreaktion einschätzt, die mit der Verabreichung der Studienmedikation zusammenhängt, sollten die Symptome als ein UE dokumentiert und als eine IAR bezeichnet werden. Zusätzlich wird jegliches UE, das während der Infusion oder innerhalb von 4 Stunden nach Beenden der Infusion auftrat und vom Prüfarzt mindestens als wahrscheinlich zusammenhängend mit der Studienmedikation eingeschätzt wird, als IAR bezeichnet.

Der Schweregrad der IAR wird wie folgt klassifiziert:

- **Mild:** Selbstbegrenzende, spontan ausheilende Reaktionen, die mittels temporärer Beendigung der Dosis oder einer Reduktion der Infusionsrate behandelbar sind
- **Moderat:** Reaktionen, die sich nicht mittels einfacher Maßnahmen beheben lassen und die verlängerte Beobachtung und Therapieunterbrechung benötigen.
- **Schwer:** Reaktionen, die ein Eingreifen notwendig machen, um einen schwerwiegenden Ausgang zu verhindern.

Beispiele von Hypersensitivitätsreaktionen beinhalten die folgenden (sind aber nicht darauf beschränkt): Erröten, Fieber und/oder Erkältung, Pruritus, Urticaria, Ödeme des Gesichts und/oder der Zunge, Brustschmerz, Dyspnoe, Stenoseatmung, Stridor, Hypotension oder Hypertension, Bradykardie oder Tachikardie.

Alle moderaten oder schweren IAR müssen dem Sponsor sofort und nicht später als 24 Stunden nach Feststellen durch den Prüfarzt gemeldet werden.

#### ***Immunogenität***

Die Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation (anti-drug antibodies, ADA) wurde mittels Bluttests (Bestimmung des Serumtiters) ermittelt.

Die Blutproben zur Messung der ADA wurden in Studienwoche 0, 4, 8, 12 und 20 während der doppelt verblindeten Studienphase (RCT-Phase), an den Studienwochen 22, 28, 32, 36, 42, 52 sowie im Anschluss alle 12 Wochen und zum Studienende der offenen Extensionsphase entnommen. Die Entnahme der Blutproben erfolgte am Tag einer Infusion vor der Verabreichung der Studienmedikation sowie zu Untersuchungszeitpunkten ohne Infusion am Morgen. Vor der Blutentnahme durfte für 24 Stunden kein Alkohol konsumiert werden. Ein zentrales Labor war für die Analyse aller Labortests zuständig.

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

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der Studie LAL-CL02 (ARISE) mit Sebelipase alfa

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARISE (LAL-CL02, 20 Wochen RCT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARISE (LAL-CL02, einarmige Extension)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es handelte sich bei der Studie LAL-CL02 (ARISE) um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen inklusive einer, weiter unten beschriebenen, offenen Extensionsphase. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels Interactive Web Response System (IWRS) bzw. Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechend waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) sowie die behandelnde Person (Prüfarzt) und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für randomisierte, doppelt verblindete, kontrollierte Studien generell als niedrig einzuschätzen. Ein möglicher Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse“ wurde mittels Verblindung ausgeschlossen. Es bestand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Daten der Safety-Population berichtet wurden. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig einzuordnen.

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie als einarmige, offene Interventionsstudie fortgeführt, sodass für die Extensionsphase generell ein hohes Risiko der Verzerrung besteht. Dadurch ist hier prinzipiell auch für den Endpunkt der unerwünschten Ereignisse von einem hohes Verzerrungspotential auszugehen. Patienten sowie Endpunkterheber waren nicht verblindet. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen“ für*

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

## Überblick über unerwünschte Ereignisse

### Doppelblindphase (20 Wochen)

Tabelle 4-84: Überblick des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

LAL-CL02 (ARISE) Population (Safety)	Patienten n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert d	RR [95 %-KI] p-Wert e	ARR % [95 %-KI] p-Wert f
<b>Gesamtrate UE</b>				
Placebo (n = 30)	28 (93)	0,44 [0,079; 2,467]	0,92 [0,784; 1,085]	-7 [-22; 7]
Sebelipase alfa (n = 36)	31 (86)	0,3527	0,3309	0,4417
<b>Therapie-assoziierte UE <sup>a</sup></b>				
Placebo (n = 30)	6 (20)	0,65 [0,176; 2,369]	0,69 [0,235; 2,052]	-6 [-24; 12]
Sebelipase alfa (n = 36)	5 (14)	0,5091	0,5095	0,5286
<b>Schwere UE</b>				
Placebo (n = 30)	1 (3)	2,64 [0,260; 26,76]	2,50 [0,274; 22,81]	5 [-6; 16]
Sebelipase alfa (n = 36)	3 (8)	0,4123	0,4166	0,6198
<b>Gesamtrate IAR</b>				
Placebo (n = 30)	4 (13)	0,38 [0,065; 2,250]	0,42 [0,082; 2,120]	-8 [-22; 7]
Sebelipase alfa (n = 36)	2 (6)	0,2877	0,2915	0,3989
<b>UE, die zum Ausschluss von der doppelblinden Behandlungsphase führten</b>				
Placebo (n = 30)	0 (0)	6,25 <sup>b</sup> [0,122; 320,42]	2,51 <sup>c</sup> [0,106; 59,54]	3 [-3; 8]
Sebelipase alfa (n = 36)	1 (3) <sup>a</sup>	0,3613	0,5681	1,0
<b>Gesamtrate SUE</b>				
Placebo (n = 30)	1 (3)	1,71 [0,147; 19,79]	1,67 [0,159; 17,49]	2 [-8; 12]
Sebelipase alfa (n = 36)	2 (6)	0,6693	0,6702	1,0
<b>Therapie-assoziierte SUE <sup>a</sup></b>				
Placebo (n = 30)	0 (0)	6,25 <sup>b</sup> [0,122; 320,42]	2,51 [0,106; 59,54]	3 [-3; 8]



<b>LAL-CL02 (ARISE) Population (Safety)</b>	<b>Patienten n (%)</b>	<b>OR [95 %-KI] p-Wert d</b>	<b>RR [95 %-KI] p-Wert e</b>	<b>ARR % [95 %-KI] p-Wert f</b>
Sebelipase alfa (n = 36)	1 (3)	0,3613	0,5681	1,0
<b>UE, die zum Tod führten</b>				
Placebo (n = 30)	0 (0)			
Sebelipase alfa (n = 36)	0 (0)	–	–	–
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>				
Placebo (n = 30)	0 (0)			
Sebelipase alfa (n = 36)	1 (3)	–	–	–
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patientenzahl mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; IAR: Infusions-assoziierte Reaktionen; %: Prozent von N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARR: Absolute Risikoreduktion.</p> <p>Patient 2106-044 wurde nach Auftreten von IAR aus der doppelblinden Behandlungsphase nach der zweiten Sebelipase alfa-Infusion ausgeschlossen. Patienten können in mehr als einer Kategorie Ereignisse aufweisen.</p> <p>a: Unerwünschte Ereignisse, die der Prüfarzt als Therapie-assoziiert bzw. möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft hat und UE, deren Zusammenhang mit der Therapie nicht eingestuft wurde.</p> <p>b: Berechnung der Odds Ratio mittels Peto-Methode. Der p-Wert wurde mittels Gauß-Tests bestimmt.</p> <p>c: Einsetzen von 0,5 statt 0,0 zur Berechnung der Risk Ratio. Der p-Wert wurde mittels Gauß-Tests bestimmt.</p> <p>d: Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem logistischen Modell bestimmt (für n &gt; 0).</p> <p>e: Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus einem log-binomalen Modell bestimmt (für n &gt; 0).</p> <p>f: Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt (für n &gt; 0).</p>				

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse in der RCT-Phase der Studie LAL-CL02 (ARISE) ist in Tabelle 4-84 dargestellt. Bezüglich der Gesamtrate der UE traten in der Sebelipase alfa-Gruppe mit 31/36 Patienten (86 %) bei weniger Patienten UE auf als in der Placebo-Gruppe, in der bei insgesamt 28/30 Patienten (93 %) UE berichtet wurden. Ebenso waren in der Sebelipase alfa-Gruppe mit 5/36 Patienten (14 %) weniger Patienten von mit der Therapie zusammenhängenden UE (Therapie-assoziierte UE) betroffen als in der Placebo-Gruppe mit 6/30 Patienten (20 %). Schwere UE wurden bei 3/36 (8 %) der Sebelipase alfa-Patienten und bei einem Placebo-Patienten (1/30 Patienten bzw. 3 %) gemeldet. Die IAR-Gesamtrate betrug in der Sebelipase alfa-Gruppe 6 % (2/36 Patienten) und in der Placebo-Gruppe 13 % (4/30 Patienten). In der gesamten RCT-Phase gab es nur einen Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe (1/36 Patienten bzw. 3 %), der aufgrund des Auftretens von UE aus der doppelblinden Behandlungsphase ausgeschlossen wurde.

In der Sebelipase alfa-Gruppe wurde bei 2/36 Patienten (6 %) von schwerwiegenden UE (SUE) berichtet, wobei nur bei 1/36 Patienten (3 %) ein Therapie-assoziiertes SUE auftrat. In der Placebo-Gruppe wurden bei 1/30 Patienten (3 %) SUE dokumentiert, wobei keine mit der

Behandlung zusammenhängenden SUE auftraten.

Es wurden keine Todesfälle in der Studie berichtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren für den Beobachtungszeitraum von 20 Wochen (RCT-Phase) für die unerwünschten Ereignisse in keiner der genannten Kategorien statistisch signifikant.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

<b>Systemorganklassen (System Organ Class)</b> <b>Bevorzugte Bezeichnung <sup>a</sup></b>	<b>Placebo</b> <b>(N = 30)</b> <b>n (%)</b>	<b>Sebelipase alfa</b> <b>(N = 36)</b> <b>n (%)</b>
<b>Gesamtrate UE</b>	28 (93)	31 (86)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	11 (37)	16 (44)
Durchfall	5 (17)	6 (17)
Erbrechen	3 (10)	3 (8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	20 (67)	16 (44)
Infektion der oberen Atemwege	6 (20)	6 (17)
Nasopharyngitis	3 (10)	4 (11)
Rhinitis	3 (10)	2 (6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	9 (30)	16 (44)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (3)	6 (17)
Nasenbluten	6 (20)	4 (11)
Husten	3 (10)	3 (8)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	10 (33)	13 (36)
Fieber (Pyrexie)	6 (20)	7 (19)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	7 (23)	12 (33)
Kopfschmerzen	6 (20)	10 (28)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	6 (20)	7 (19)
Verfahrensbedingte Schmerzen	3 (10)	1 (3)
<b>Untersuchungen</b>	3 (10)	5 (14)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	2 (7)	4 (11)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	1 (3)	4 (11)
N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Patientenzahl mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden		

<b>Systemorganklassen (System Organ Class)</b>	<b>Placebo (N = 30)</b>	<b>Sebelipase alfa (N = 36)</b>
<b>Bevorzugte Bezeichnung <sup>a</sup></b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Kategorie; %: Prozent von N		
a: UE, die nur in der Placebo-Gruppe auftraten, wurden nicht berücksichtigt.		

In der Tabelle 4-85 sind die Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse (UE) nach SOC und PT dargestellt. Im Folgenden werden entsprechend die UE, welche bei 20 % oder mehr der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten dokumentiert wurden, beschrieben. Die häufigsten UE, die unter der Behandlung mit Sebelipase alfa auftraten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (16/36 Patienten bzw. 44 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (16/36 Patienten bzw. 44 %) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (16/36 Patienten bzw. 44 %). Außerdem wurden in der Sebelipase alfa-Gruppe bei 13/36 Patienten (36 %) UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ u.a. in Form von Fieber sowie bei 12/36 Patienten (33 %) Erkrankungen des Nervensystems insbesondere als Kopfschmerzen (10/36 Patienten bzw. 28 %) dokumentiert.

In der Placebo-Gruppe traten in den genannten SOC meist bei geringfügig weniger Patienten UE auf, jedoch waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Placebo-Kontrollgruppe (20/30 Patienten bzw. 67 %) häufiger vertreten als in der Sebelipase alfa-Gruppe. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 11/30 Placebo-Patienten (37 %) dokumentiert, wobei in diesem Behandlungsarm bei 9/30 Patienten (30 %) Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums auftraten. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigten 10/30 Patienten (33 %) der Placebo-Gruppe und 7/30 dieser Patienten (23 %) wiesen Erkrankungen des Nervensystems auf. Mit Ausnahme der hohen Rate an Infektionen und parasitären Erkrankungen in der Placebo-Gruppe ist die Häufigkeit von UE unter Sebelipase alfa-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung insgesamt etwa vergleichbar und unterstreicht die Sicherheit und Verträglichkeit von Sebelipase alfa und dessen Anwendung.

### **Offene Extensionsphase**

Tabelle 4-86: Überblick des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

<b>Statistik</b>	<b>SA/SA (N = 36) n (%)</b>	<b>PBO/SA (N = 30) n (%)</b>
Gesamtrate UE	35 (97)	29 (97)
Therapie-assoziierte UE <sup>a</sup>	7 (19)	11 (37)
Schwere UE	3 (8)	3 (10)
Gesamtrate IAR	3 (8)	10 (33)
UE, die zum Ausschluss von der offenen	0 (0)	0 (0)

<b>Statistik</b>	<b>SA/SA (N = 36) n (%)</b>	<b>PBO/SA (N = 30) n (%)</b>
Extensionsphase führten		
Gesamtrate SUE	6 (17)	5 (17)
Therapie-assoziierte SUE <sup>a</sup>	0 (0)	1 (3)
UE, die zum Tod führten	0 (0)	0 (0)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0 (0)	0 (0)

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patientenzahl mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; IAR: Infusions-assoziierte Reaktionen; %: Prozent von N; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.

a: UE, die der Prüfarzt als Therapie-assoziiert bzw. möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft hat und UE, deren Zusammenhang mit der Therapie nicht eingestuft wurde.

Die Ergebnisse für die in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) aufgetretenen unerwünschten Ereignisse sind in der Tabelle 4-86 dargestellt. Die Gesamtrate der UE war mit jeweils 97 % der Patienten in der SA/SA-Gruppe (35/36 Patienten) und der PBO/SA-Gruppe (29/30 Patienten) identisch. Der Anteil der Patienten mit Therapie-assoziierten UE war mit 7/36 SA/SA-behandelten Patienten (19 %) in der Extensionsphase deutlich niedriger als bei den PBO/SA-behandelten Patienten, bei denen die Behandlung mit Sebelipase alfa erst in der offenen Extensionsphase begonnen wurde und bei denen der Anteil an Patienten mit Therapie-assoziierten UE 11/30 Patienten (37 %) betrug.

Schwere UE traten in beiden Behandlungsarmen in der Extensionsphase bei jeweils drei Patienten auf (3/36 bzw. 8 % der SA/SA-Patienten und 3/30 bzw. 10 % der PBO/SA-Patienten). Die Gesamtrate an SUE betrug in beiden Patientengruppen 17 % und betraf damit 6/36 SA/SA-behandelte und 5/30 PBO/SA-behandelte Patienten. Therapie-assoziierte SUE wurden in der SA/SA-Patientengruppe nicht gemeldet, in der PBO/SA-Patientengruppe kamen sie lediglich bei 1/30 Patienten (3 %) vor. IAR wurden bei 3/36 SA/SA-behandelten Patienten (8 %) und bei 10/30 PBO/SA-behandelten Patienten (33 %) und damit erwartungsgemäß häufiger bei den Patienten dokumentiert, bei denen die Sebelipase alfa-Behandlung erst in der Extensionsphase begann. In der gesamten Extensionsphase gab es keine Patienten, bei denen aufgrund von UE die Behandlung mit Sebelipase alfa abgebrochen wurde, und keine Patienten, die aufgrund von UE verstorben waren. Damit erwies sich die Behandlung mit Sebelipase alfa als sicher und gut verträglich.

Tabelle 4-87: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (MedDRA), die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

<b>Systemorganklassen (System Organ Class)</b>	<b>SA/SA (N = 36)</b>	<b>PBO/SA (N = 30)</b>
<b>Bevorzugte Bezeichnung</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Gesamtrate UE</b>	<b>35 (97)</b>	<b>29 (97)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>29 (81)</b>	<b>27 (90)</b>
Nasopharyngitis	17 (47)	14 (47)
Rhinitis	4 (11)	9 (30)
Gastroenteritis	5 (14)	8 (27)
Infektion der oberen Atemwege	10 (28)	5 (17)
Infektion der Atemwege	3 (8)	5 (17)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0)	4 (13)
Pharyngitis	6 (17)	5 (17)
Mandelentzündung	4 (11)	3 (10)
Bronchitis	2 (6)	3 (10)
Influenza	4 (11)	1 (3)
Bindehautentzündung	1 (3)	3 (10)
Oraler Herpes	1 (3)	3 (10)
Sinusitis	4 (11)	0 (0)
Virale Infektion	0 (0)	3 (10)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>22 (61)</b>	<b>22 (73)</b>
Durchfall	7 (19)	11 (37)
Unterleibsschmerzen	7 (19)	9 (30)
Erbrechen	9 (25)	7 (23)
Oberbauchschmerzen	10 (28)	3 (10)
Übelkeit	5 (14)	3 (10)
Verstopfung	4 (11)	4 (13)
<b>Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort</b>	<b>22 (61)</b>	<b>18 (60)</b>
Fieber (Pyrexie)	15 (42)	9 (30)
Brustschmerzen	1 (3)	4 (13)
Fatigue	3 (8)	3 (10)
<b>Erkrankung des Nervensystems</b>	<b>22 (61)</b>	<b>15 (50)</b>
Kopfschmerzen	19 (53)	12 (40)
Benommenheit	6 (17)	3 (10)

<b>Systemorganklassen (System Organ Class)</b>	<b>SA/SA (N = 36)</b>	<b>PBO/SA (N = 30)</b>
<b>Bevorzugte Bezeichnung</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>17 (47)</b>	<b>17 (57)</b>
Husten	12 (33)	9 (30)
Rhinorrhoe	8 (22)	5 (17)
Sinus congestion	5 (14)	5 (17)
Oropharyngeale Schmerzen	5 (14)	6 (20)
Allergische Rhinitis	4 (11)	5 (17)
Verstopfte Nase	5 (14)	0 (0)
Asthma	2 (6)	3 (10)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>18 (50)</b>	<b>14 (47)</b>
Bänderverstauchung	4 (11)	3 (10)
Prellung	5 (14)	2 (7)
Hautabrieb	4 (11)	1 (3)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>18 (50)</b>	<b>11 (37)</b>
Arthralgie	3 (8)	4 (13)
Myalgie	0 (0)	3 (10)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>10 (28)</b>	<b>18 (60)</b>
Urtikaria (Nesselallergie)	3 (8)	5 (17)
Dermatitis allergisch	0 (0)	6 (20)
Hautausschlag	2 (6)	4 (13)
Juckreiz	0 (0)	4 (13)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	<b>6 (17)</b>	<b>4 (13)</b>
Dysmenorrhoe	3 (8)	4 (13)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörung</b>	<b>11 (31)</b>	<b>7 (23)</b>
Vitamin D Mangel	8 (22)	4 (13)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>5 (14)</b>	<b>4 (13)</b>
Saisonale Allergie	4 (11)	2 (7)
N: Patientengesamtzahl der entsprechend definierten Population; n: Patientenzahl mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Prozent von N		
SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.		

In der Tabelle 4-87 ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

dargestellt, welche in der Extensionsphase dokumentiert wurden. Am häufigsten traten Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf, welche sich bei 29/36 Patienten (81 %) der SA/SA-Gruppe und bei 27/30 Patienten (90 %) der PBO/SA-Gruppe zeigten. Dabei waren in beiden Gruppen jeweils 47 % der Patienten (17/36 SA/SA-Patienten und 14/30 PBO/SA-Patienten) von Nasopharyngitis betroffen. Weitere häufig vertretene UE dieser SOC waren Rhinitis (9/30 PBO/SA-Patienten bzw. 30 %), Gastroenteritis (8/30 PBO/SA-Patienten bzw. 27 %) und Infektionen der oberen Atemwege (10/36 SA/SA-Patienten bzw. 28 %). Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden bei 22/30 PBO/SA-Patienten (73 %) und bei 22/33 SA/SA-Patienten (61 %) dokumentiert, wobei insbesondere in der PBO/SA-Gruppe am häufigsten von Durchfall (11/30 Patienten bzw. 37 %) und Unterleibsschmerzen (9/30 Patienten bzw. 30 %) berichtet wurde. In der SA/SA-Gruppe traten hingegen besonders häufig Oberbauchschmerzen (10/36 Patienten bzw. 28 %) auf.

In der Extensionsphase hatten außerdem jeweils 22/36 SA/SA-Patienten (61 %) allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort sowie eine Erkrankung des Nervensystems. Bei den PBO/SA-Patienten traten UE dieser beiden SOC bei 18/30 (60 %) bzw. bei 15/30 Patienten (15 %) auf. In beiden Behandlungsgruppen wurden dabei am häufigsten die PT Fieber (15/36 SA/SA-Patienten bzw. 42 %; 9/30 PBO/SA-Patienten bzw. 30 %) bzw. Kopfschmerzen (19/36 SA/SA-Patienten bzw. 53 %; 12/30 PBO/SA-Patienten bzw. 40 %) dokumentiert.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden bei 17/36 SA/SA-Patienten (47 %) und bei 17/30 PBO/SA-Patienten (57 %) festgestellt. Dabei war die häufigste PT dieser SOC in beiden Patientengruppen Husten (12/36 SA/SA-Patienten bzw. 33 %; 9/30 PBO/SA-Patienten bzw. 30 %). Außerdem litten jeweils 18/36 Patienten (50 %) der SA/SA-Patientengruppe unter Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie unter Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, was entsprechend bei 14/30 Patienten (47 %) bzw. bei 11/30 PBO/SA-Patienten (37 %) der Fall war. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden bei 10/36 SA/SA-Patienten (28 %) und bei 18/30 PBO/SA-Patienten (60 %) gemeldet. Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse traten bei 6/36 Patienten der SA/SA-Gruppe (17 %) und bei 4/30 Patienten der PBO/SA-Gruppe (13 %) auf. 11/36 SA/SA-Patienten (31 %) und 7/30 PBO/SA-Patienten (23 %) hatten eine Stoffwechsel- und Ernährungsstörung. Erkrankungen des Immunsystems wurden bei 5/36 SA/SA-Patienten (14 %) und bei 4/30 PBO/SA-Patienten (13 %) als UE gemeldet.

Insgesamt ist die Häufigkeit der aufgetretenen UE in beiden Behandlungsarmen der Extensionsphase untereinander sowie mit den Ergebnissen der RCT-Phase vergleichbar.

**Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad*****Doppelblindphase (20 Wochen)***

Tabelle 4-88: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad (SOC) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

Systemorganklassen (SOC)	Placebo; FAS (N = 30) Anzahl der Patienten n (%)				Sebelipase alfa; FAS (N = 36) Anzahl der Patienten n (%)			
	mild	moderat	schwer	insgesamt	mild	moderat	schwer	insgesamt
Gesamtrate UE	20 (67)	7 (23)	1 (3)	28 (93)	19 (53)	9 (25)	3 (8)	31 (86)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (30)	0 (0)	0 (0)	9 (30)	14 (39)	1 (3)	1 (3)	16 (44)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (60)	2 (7)	0 (0)	20 (67)	13 (36)	2 (6)	1 (3)	16 (44)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (27)	1 (3)	0 (0)	11 (37)	11 (31)	4 (11)	1 (3)	15 (44)
Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort	8 (27)	2 (7)	0 (0)	10 (33)	9 (25)	3 (8)	1 (3)	13 (36)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (20)	1 (3)	0 (0)	7 (23)	10 (28)	2 (6)	0 (0)	12 (33)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (17)	0 (0)	1 (3)	6 (20)	3 (8)	2 (6)	2 (6)	7 (19)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (20)	0 (0)	0 (0)	6 (20)	5 (14)	0 (0)	1 (3)	6 (17)
Untersuchungen	3 (10)	0 (0)	0 (0)	3 (10)	3 (8)	1 (3)	1 (3)	5 (14)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	3 (8)	1 (3)	0 (0)	4 (11)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC)	Placebo; FAS (N = 30) Anzahl der Patienten n (%)				Sebelipase alfa; FAS (N = 36) Anzahl der Patienten n (%)			
	mild	moderat	schwer	insgesamt	mild	moderat	schwer	insgesamt
Psychiatrische Erkrankungen	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	2 (6)	1 (3)	4 (11)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3)	1 (3)	0 (0)	2 (7)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Augenerkrankungen	2 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzerkrankungen	3 (10)	0 (0)	0 (0)	3 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; FAS: Full analysis set; SOC: Systemorganklasse  
 Jeder Patient wird einmal mit dem schwersten Ereignis pro Kategorie gezählt. Falls die Intensität unbekannt ist, wird das UE als schweres UE gewertet.

Tabelle 4-88 zeigt eine Aufteilung der eingetretenen unerwünschten Ereignisse nach SOC und Schweregrad in der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE). In der Patientengruppe, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden, traten bei den meisten Patienten milde (19/36 Patienten, 53 %) oder moderate (9/36 Patienten, 25 %) UE auf. Lediglich bei 3/36 Patienten (8 %) wurden schwere UE berichtet. Dabei traten 8 der insgesamt 10 in der Doppelblindphase aufgetretenen schweren UE bei einem Patienten (2106-044) auf. Dieser Patient erlitt im Laufe der Doppelblindphase schwere UE der SOC psychiatrische Erkrankungen (PT Angst), Untersuchungen (PT Erhöhung der Körpertemperatur), allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort (PT Beschwerden in der Brust), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PT Dyspnoe und Kehlkopfödem), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT Übelkeit) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PT Hautausschlag). Außerdem traten in der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bei 2/36 Patienten (6 %) schwere UE auf. Zum einen handelte es sich dabei um eine infusionsabhängige Reaktion, zum anderen um verfahrensbedingte Schmerzen (jeweils bei 1/36 Patienten bzw. 3 %). Bei 1/36 Patienten (3 %) ereignete sich ein schweres UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT Sinusitis).

Auch bei den Placebo-Patienten traten bei den meisten Patienten (20/30 Patienten bzw. 67 %) milde UE auf. Moderate UE betrafen 7/30 Patienten (23 %). Nur 1/30 Placebo-Patienten (3 %) erlebte ein schweres UE, welches in der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (PT Verkehrsunfall) eingetreten war.

**Offene Extensionsphase**

Tabelle 4-89: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad (SOC) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, Extensionsphase) mit Sebelipase alfa

Systemorganklassen (SOC)	SA/SA; FAS (N = 36) Anzahl der Patienten n (%)				PBO/SA; FAS (N = 30) Anzahl der Patienten n (%)			
	mild	moderat	schwer	insgesamt	mild	moderat	schwer	insgesamt
Gesamtrate UE	16 (44)	16 (44)	3 (8)	35 (97)	7 (23)	19 (63)	3 (10)	29 (97)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (56)	9 (25)	0 (0)	29 (81)	18 (60)	9 (30)	0 (0)	27 (90)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (56)	1 (3)	1 (3)	22 (61)	11 (37)	10 (33)	1 (3)	22 (73)
Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort	20 (56)	2 (6)	0 (0)	22 (61)	12 (40)	6 (20)	0 (0)	18 (60)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (53)	2 (6)	1 (3)	22 (61)	10 (33)	5 (17)	0 (0)	15 (50)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	15 (42)	2 (6)	1 (3)	18 (50)	9 (30)	1 (3)	1 (3)	11 (37)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (31)	6 (17)	1 (3)	18 (50)	10 (33)	4 (13)	0 (0)	14 (47)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (36)	4 (11)	0 (0)	17 (47)	15 (50)	2 (7)	0 (0)	17 (57)
Untersuchungen	10 (28)	1 (3)	0 (0)	11 (31)	4 (13)	2 (7)	0 (0)	6 (20)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (25)	2 (6)	0 (0)	11 (31)	7 (23)	0 (0)	0 (0)	7 (23)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8 (22)	2 (6)	0 (0)	10 (28)	14 (47)	4 (13)	0 (0)	18 (60)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklassen (SOC)	SA/SA; FAS (N = 36) Anzahl der Patienten n (%)				PBO/SA; FAS (N = 30) Anzahl der Patienten n (%)			
	mild	moderat	schwer	insgesamt	mild	moderat	schwer	insgesamt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (14)	1 (3)	0 (0)	6 (17)	2 (7)	2 (7)	0 (0)	4 (13)
Erkrankungen des Immunsystems	5 (14)	0 (0)	0 (0)	5 (14)	4 (13)	0 (0)	0 (0)	4 (13)
Augenerkrankungen	4 (11)	1 (3)	0 (0)	5 (14)	7 (23)	0 (0)	0 (0)	7 (23)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (11)	1 (3)	0 (0)	5 (14)	3 (10)	1 (3)	0 (0)	4 (13)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3)	2 (6)	0 (0)	3 (8)	5 (17)	1 (3)	0 (0)	6 (20)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	2 (6)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	4 (13)	0 (0)	0 (0)	4 (13)
Gefäßerkrankungen	2 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	2 (7)	0 (0)	1 (3)	3 (10)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	2 (7)	0 (0)	3 (10)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (7)
Herzkrankungen	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (7)
Kongenitale, familiäre und genetische Störungen	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; FAS: Full analysis set; SOC: Systemorganklasse  
 Jeder Patient wird einmal mit dem schwersten Ereignis pro Kategorie gezählt. Falls die Intensität unbekannt ist, wird das UE als schweres UE gewertet. SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.

In der Tabelle 4-89 sind die UE nach Schweregrad der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) aufgeführt. In der gesamten Studienpopulation wurde die Mehrheit der unter der Behandlung mit Sebelipase alfa aufgetretenen Ereignisse als mild (1168/1304 Ereignisse, 89,6 %) oder moderat (125/1304 Ereignisse, 9,6 %) bewertet.

In der SA/SA-Patientengruppe erlebten jeweils 16/36 Patienten (44 %) milde bzw. moderate UE und nur bei 3/36 Patienten (8 %) traten schwere UE auf. In der PBO/SA-Patientengruppe wurden bei 7/30 Patienten (23 %) milde, bei 19/30 Patienten (63 %) moderate und ebenfalls bei lediglich 3/30 Patienten (10 %) schwere UE gemeldet. Damit war die Häufigkeit des Auftretens schwerer UE unter der Behandlung mit Sebelipase alfa in der Doppelblindphase und in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) vergleichbar.

In der SA/SA-Patientengruppe wurden bei jeweils 1/36 Patienten (3 %) schwere UE in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT gastrointestinale Blutungen), Erkrankungen des Nervensystems (PT Hepatische Enzephalopathie) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (PT Plantarfasziitis) gemeldet. Weitere schwere UE traten bei ebenfalls 1/36 Patienten (3 %) in den SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (PT Postprozedurale Blutung) sowie gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (PT Leberkrebs) auf. In der PBO/SA-Patientengruppe wurden bei jeweils 1/30 Patienten (3 %) in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT Durchfall), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (PT Arthralgie) und Gefäßerkrankungen (PT Hyperämie) schwere UE berichtet.

## Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

### Doppelblindphase (20 Wochen)

Tabelle 4-90: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Kausalität (SOC) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

Systemorganklasse (SOC)	Placebo; FAS (N = 30) Anzahl der Patienten n (%)		Sebelipase alfa; FAS (N = 36) Anzahl der Patienten n (%)	
	Zusammenhängend	Nicht zusammenhängend	Zusammenhängend	Nicht zusammenhängend
Gesamtrate UE	6 (20)	22 (73)	5 (14)	26 (72)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (3)	8 (27)	1 (3)	15 (42)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (7)	9 (30)	2 (6)	14 (39)
Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort	3 (10)	7 (23)	2 (6)	11 (31)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	7 (23)	0 (0)	12 (33)
Verletzungen, Vergiftungen und	0 (0)	6 (20)	1 (3)	6 (17)

Systemorganklasse (SOC)	Placebo; FAS (N = 30) Anzahl der Patienten n (%)		Sebelipase alfa; FAS (N = 36) Anzahl der Patienten n (%)	
	Zusammenhängend	Nicht zusammenhängend	Zusammenhängend	Nicht zusammenhängend
durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	0 (0)	1 (3)	5 (14)
Untersuchungen	2 (7)	1 (3)	1 (3)	4 (11)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (3)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (3)	2 (6)	2 (6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0)	2 (7)	1 (3)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (7)	0 (0)	1 (3)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Augenerkrankungen	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)
Herzkrankungen	0 (0)	3 (10)	0 (0)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; FAS: Full analysis set; SOC: Systemorganklasse

Jeder Patient wird einmal mit dem Ereignis, das den größten Bezug vorwies, pro Kategorie gezählt. Falls der Zusammenhang unbekannt ist, wird das UE als zusammenhängend gewertet. Die Prozentzahl bezieht sich auf N.

Insgesamt 5/36 Sebelipase-alfa Patienten (14 %) und 6/30 Placebo-Patienten (20 %) erlebten im Rahmen der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) Therapie-assoziierte UE. Bei der Mehrheit der Patienten (Sebelipase alfa: 26/36 Patienten, 72 %; Placebo: 22/30 Patienten, 73 %) traten somit nicht mit der Therapie in Zusammenhang stehende UE auf (Tabelle 4-90).

2/36 mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (6 %) berichteten von mit der Therapie assoziierten UE der SOC gastrointestinale Erkrankungen, welche sich bei jeweils 1/36 Patienten (3 %) in Form von Blähungen, Bauchschmerzen und Übelkeit zeigten. Therapie-assoziierte UE der SOC allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort, die ebenfalls insgesamt 2/36 Sebelipase alfa-Patienten (6 %) betrafen, wurden bei 1/36 Patienten (3 %) als Ödem und Beschwerden in der Brust dokumentiert. Die PT Angst und Insomnie (jeweils

1/36 Patienten, 3 %) waren die mit der Behandlung mit Sebelipase alfa zusammenhängenden UE, die in der SOC psychiatrische Erkrankungen bei insgesamt 2/36 Sebelipase alfa-Patienten (6 %) gemeldet wurden. Jeweils 1/36 Sebelipase alfa-Patienten (3 %) berichtete von Therapie-assoziierten UE in den SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PT Dyspnoe und Kehlkopffödem), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (PT Infusionsassoziierte Reaktion), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PT Hautausschlag), Untersuchungen (PT Erhöhung der Körpertemperatur) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (PT Menorrhagie).

In der Placebo-Gruppe traten mit der Behandlung assoziierte UE primär in der SOC allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort auf (bei 3/30 Placebo-Patienten, 10 %). Hier berichteten 2/30 Placebo-Patienten (7 %) von Pyrexie und 1/30 Patienten (3 %) von Fatigue. Bei jeweils 1/30 Placebo-Patienten (3 %) wurden Therapie-assoziierte UE in den SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PT Dyspnoe) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (PT Arthralgie) gemeldet.

### Offene Extensionsphase

Tabelle 4-91: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Kausalität (SOC) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, Extensionsphase) mit Sebelipase alfa

Systemorganklasse (SOC)	SA/SA; FAS (N = 36) Anzahl der Patienten n (%)		PBO/SA; FAS (N = 30) Anzahl der Patienten n (%)	
	Zusammenhängend	Nicht zusammenhängend	Zusammenhängend	Nicht zusammenhängend
Gesamtrate UE	7 (19)	28 (78)	11 (37)	18 (60)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (6)	27 (75)	0 (0)	27 (90)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (3)	21 (58)	3 (10)	19 (63)
Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort	3 (8)	19 (53)	5 (17)	13 (43)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (3)	21 (58)	0 (0)	15 (50)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	18 (50)	0 (0)	11 (37)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	18 (50)	0 (0)	14 (47)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	17 (47)	2 (7)	15 (50)
Untersuchungen	1 (3)	10 (28)	3 (10)	3 (10)

Systemorganklasse (SOC)	SA/SA; FAS (N = 36) Anzahl der Patienten n (%)		PBO/SA; FAS (N = 30) Anzahl der Patienten n (%)	
	Zusammenhängend	Nicht zusammenhängend	Zusammenhängend	Nicht zusammenhängend
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	11 (31)	0 (0)	7 (23)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (3)	9 (25)	6 (20)	12 (40)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0)	6 (17)	0 (0)	4 (13)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	5 (14)	0 (0)	4 (13)
Augenerkrankungen	0 (0)	5 (14)	1 (3)	6 (20)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	5 (14)	0 (0)	4 (13)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3)	2 (6)	1 (3)	5 (17)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	1 (3)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	2 (6)	1 (3)	2 (7)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (3)	0 (0)	3 (10)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	0 (0)	1 (3)	0 (0)	2 (7)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (3)	1 (3)	1 (3)
Kongenitale, familiäre und genetische Störungen	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; FAS: Full analysis set; SOC: Systemorganklasse

Jeder Patient wird einmal mit dem Ereignis, das den größten Bezug vorwies, pro Kategorie gezählt. Falls der Zusammenhang unbekannt ist, wird das UE als zusammenhängend gewertet. Die Prozentzahl bezieht sich auf N.

SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.

In der Tabelle 4-91 ist aufgeführt, in welchen SOC in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) UE in Zusammenhang mit der Therapie gebracht wurden. In der SA/SA-Patientengruppe betrafen Therapie-assoziierte UE 7/36 Patienten (19 %) und in der PBO/SA-Patientengruppe 11/30 Patienten (37 %). Somit traten auch in der Extensionsphase unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei der Mehrheit der Patienten (SA/SA-Gruppe: 28/36 Patienten, 78 %; PBO/SA-Gruppe: 18/30 Patienten, 60 %) nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehende UE auf.



In der SA/SA-Patientengruppe erlebten die meisten Patienten, nämlich 3/36 Patienten (8 %) Therapie-assoziierte allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort, die sich bei 2/36 Patienten (6 %) als Fatigue und bei 1/36 Patienten (1 %) als Reaktion an der Einstichstelle äußerten. Bei Therapie-assoziierten Infektionen und parasitäre Erkrankungen, die 2/36 SA/SA-Patienten (6 %) betrafen, handelte es sich bei jeweils 1/36 SA/SA-Patienten (3 %) um eine Infektionen der oberen Atemwege und eine Harnwegsinfektion. Jeweils 1/36 SA/SA-Patienten (3 %) berichtete von mit der Therapie zusammenhängenden UE in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT trockener Mund, Blähungen), Erkrankungen des Nervensystems (PT Schwindel) und Untersuchungen (PT Gewichtszunahme). Weitere Therapie-assoziierte UE wurden bei jeweils 1/36 SA/SA-Patienten (3 %) in den SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PT Urtikaria) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT Eosinophilie) gemeldet.

Bei den PBO/SA-Patienten wurden die meisten Therapie-assoziierten UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes berichtet, die insgesamt 6/30 Patienten (20 %) betrafen. Hierbei erlebten 4/30 PBO/SA-Patienten (13 %) Urtikaria, 3/30 PBO/SA-Patienten (10 %) Juckreiz und jeweils 1/30 PBO/SA-Patienten (3%) Ausschlag, einen Hautausschlag papulös und Urtikaria papulös. 5/30 PBO/SA-Patienten (17 %) erlebten Therapie-assoziierte allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort, die sich als Pyrexie (bei 2/30 PBO/SA-Patienten, 7 %) und bei jeweils 1/30 PBO/SA-Patienten (3 %) als Beschwerden in der Brust, Schüttelfrost, Urtikaria an der Einstichstelle und Schmerzen zeigten. Jeweils 3/10 Patienten der PBO/SA-Patientengruppe (10 %) meldeten Therapie-assoziierte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Form von Durchfall und Erbrechen (bei jeweils 2/30 PBO/SA-Patienten, 7 %) sowie Bauchschmerzen und Nausea (bei jeweils 1/30 PBO/SA-Patienten, 3 %). Therapie-assoziierte Untersuchungen, die 3/30 PBO/SA-Patienten (10 %) betrafen, äußerten sich als Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (1/30 Patienten, 3 %), und bei 2/30 PBO/SA-Patienten (20 %) war Therapie-bedingt die Körpertemperatur angestiegen. 2/30 PBO/SA-Patienten (7 %) meldeten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums im Zusammenhang mit der Therapie. Hierbei handelte es sich um Dyspnoe und Tachypnoe (jeweils bei 1/30 PBO/SA-Patienten, 3 %). Weitere Therapie-assoziierte UE wurden bei jeweils 1/30 PBO/SA-Patienten (3 %) den SOC Augenerkrankungen (PT Augenlidödem), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT Eosinophilie), Gefäßerkrankungen (PT Hyperämie) und Herzerkrankungen (PT Tachykardie) zugeordnet.

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

### *Doppelblindphase (20 Wochen)*

Tabelle 4-92: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) nach SOC und PT (MedDRA) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

Systemorganklassen (System Organ Class)	Placebo (N = 30)	Sebelipase alfa (N = 36)
Bevorzugte Bezeichnung	n (%)	n (%)
<b>Gesamtrate SUE</b>	1 (3)	2 (6)
<b>Erkrankungen des</b>	0 (0)	1 (3)

<b>Systemorganklassen (System Organ Class)</b>	<b>Placebo (N = 30)</b>	<b>Sebelipase alfa (N = 36)</b>
<b>Bevorzugte Bezeichnung</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Gastrointestinaltrakts</b>		
Gastritis	0 (0)	1 (3)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen</b>		
IAR	0 (0)	1 (3)
Verkehrsunfall	1 (3)	0 (0)
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patientenzahl mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; IAR: infusionsassoziierte Reaktionen; %: Prozent von N		

Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) in der RCT-Phase der Studie LAL-CL02 (ARISE) ist in der Tabelle 4-92 dargestellt. Insgesamt war die Inzidenz von SUE während der RCT-Phase gering und betraf 1/30 Placebo-Patienten (3 %) und 2/36 Sebelipase alfa-Patienten (6 %). In der Sebelipase alfa-Gruppe wurden Einzelfälle von Gastritis und IAR gemeldet (jeweils 1/36 Patienten bzw. 3 %), und in der Placebogruppe wurde als einziges SUE ein Verkehrsunfall gemeldet (1/30 Patienten bzw. 3 %). Kein Patient war in der Studie verstorben.

Von diesen gemeldeten SUE war nur die IAR mit der Sebelipase alfa-Therapie assoziiert. In der Sebelipase alfa-Gruppe erlebte ein 13-jähriger Patient (2106-044) eine schwerwiegende IAR zusammen mit nicht schwerwiegender Angst, erhöhter Körpertemperatur, Brustbeschwerden, Dyspnoe, Kehlkopfödem, Übelkeit und Hautausschlag, die alle als IAR betrachtet wurden. Der Patient besaß eine Vorgeschichte von Morphinallergien, die zu einem Hautausschlag führten, Umweltallergien und Pflanzenallergien (Birke, Hartriegel). Der Patient hatte keine bekannten Nahrungsmittelallergien und isst und verträgt Eier. An Tag 15, dem Tag der zweiten Infusion des Studienmedikaments, wurde dem Patienten eine Vorbehandlung mit Prednison und Cetirizinhydrochlorid als Prophylaxe verabreicht, da er nach der Infusion des ersten Studienmedikaments einen nicht schwerwiegenden, leichten Ausschlag erlitten hatte. Am Tag der zweiten Infusion entwickelte der Patient einen allgemeinen Ausschlag auf Brust, Bauch und Beinen sowie intensive Refluxösophagitis im Rachen und in der Brust, sodass der Rachen anschwellte und das Atmen erschwert war. Zudem wurden Angstzustände verursacht. Die Mutter berichtete, dass sich der Patient innerhalb von 30 Minuten nach Verabreichung der Einzeldosis Diphenhydramin besser fühlte und der Ausschlag verschwand. Das Ereignis wurde als mit der Therapie assoziiert bewertet. Der Patient wurde nach der Infusion des zweiten Studienmedikaments bis zur weiteren Auswertung aus dem doppelblinden Teil der Studie ausgeschlossen.

**Offene Extensionsphase**

Tabelle 4-93: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) nach SOC und PT (MedDRA) in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

<b>Systemorganklassen (System Organ Class)</b> <b>Bevorzugte Bezeichnung</b>	<b>SA/SA (N = 36)</b> <b>n (%)</b>	<b>PBO/SA (N = 30)</b> <b>n (%)</b>
<b>Gesamtrate SUE</b>	6 (17)	5 (17)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	1 (3)	2 (7)
Gastrointestinale Blutung	1 (3)	1 (3)
Gastritis	0 (0)	1 (3)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1 (3)	2 (7)
Appendizitis	0 (0)	1 (3)
Gastroenteritis	0 (0)	1 (3)
Influenza	1 (3)	0 (0)
Peritonitis	0 (0)	1 (3)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen</b>	2 (6)	0 (0)
Postprozedurale Hämorrhagie	2 (6)	0 (0)
Schmerzen	1 (3)	0 (0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	2 (6)	1 (3)
Muskuloskeletale Schmerzen	0 (0)	1 (3)
Patellofemorales Schmerzsyndrom	1 (3)	0 (0)
Plantar Fasziitis	1 (3)	0 (0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	0 (0)	1 (3)
Juckreiz	0 (0)	1 (3)
Urtikaria	0 (0)	1 (3)
<b>Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort</b>	0 (0)	1 (3)
Beschwerden in der Brust	0 (0)	1 (3)
<b>Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht näher bezeichnet (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	1 (3)	0 (0)
Leberkrebs	1 (3)	0 (0)
Metastasen zur Lunge	1 (3)	0 (0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	1 (3)	1 (3)
Epilepsie	0 (0)	1 (3)

<b>Systemorganklassen (System Organ Class)</b>	<b>SA/SA (N = 36)</b>	<b>PBO/SA (N = 30)</b>
<b>Bevorzugte Bezeichnung</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Hepatische Enzephalopathie	1 (3)	0 (0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	1 (3)	1 (3)
Dyspnoe	0 (0)	1 (3)
Schlafapnoe-Syndrom	1 (3)	0 (3)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	0 (0)	1 (3)
Hyperämie	0 (0)	1 (3)
<b>Augenerkrankungen</b>	0 (0)	1 (3)
Augenlidödem	0 (0)	1 (3)
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patientenzahl mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; IAR: Infusions-assoziierte Reaktionen; %: Prozent von N		

Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) während der Extensionsphase der ARISE Studie (LAL-CL02) ist in der Tabelle 4-93 dargestellt. In der SA/SA-Gruppe traten bei 6/36 Patienten (17 %) und in der PBO/SA-Gruppe bei 5/30 Patienten (17 %) SUE auf. Bei der Mehrzahl der SUE handelte es sich um isolierte Ereignisse, die jeweils nur bei einem Patienten gemeldet wurden. Zu den SUE, die bei mehr als einem Patienten während der Extensionsphase berichtet wurden, gehörten zwei Ereignisse einer gastrointestinalen Blutung, die sowohl bei einem SA/SA-Patienten (1/36 Patienten bzw. 3 %) als auch bei einem PBO/SA-Patienten (1/30 Patienten bzw. 3 %) auftraten. Außerdem wurde bei zwei SA/SA-Patienten von postprozeduralen Blutungen berichtet (2/36 Patienten bzw. 6 %). Todesfälle und Therapieabbrüche aufgrund von SUE traten nicht auf.

Therapie-assoziierte SUE wurden für einen Patient der PBO/SA-Gruppe (1/30 Patienten bzw. 3 %) während der Extensionsphase gemeldet. Bei diesem Patienten traten während einer Infusion an Tag 536 (Woche 76) therapiebedingt Brustbeschwerden, Juckreiz und Hyperämie auf, während bei der nächsten Infusion an Tag 550 (Woche 78) therapiebedingt Brustbeschwerden, Dyspnoe, Juckreiz, Hyperämie, Augenlidödem und Urtikaria gemeldet wurde. Alle diese Therapie-assoziierten SUE wurden als IAR eingestuft.

## Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

### Doppelblindphase (20 Wochen)

Tabelle 4-94: Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (Infusions-assoziierte Reaktionen) in der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

MedDRA Bevorzugte Bezeichnung	Placebo (N = 30) n (%)	Sebelipase alfa (N = 36) n (%)
Patienten mit mindestens einem IAR	4 (13)	2 (6)
Angststörungen	0 (0)	1 (3) <sup>a</sup>
Erhöhte Körpertemperatur	1 (3)	1 (3) <sup>a</sup>
Beschwerden in der Brust (Beklemmungsgefühl)	0 (0)	1 (3) <sup>a</sup>
Kurzatmigkeit (Dyspnoe)	1 (3)	1 (3) <sup>a</sup>
Infusionsbedingte Reaktionen	0 (0)	1 (3) <sup>a</sup>
Kehlkopfödem	0 (0)	1 (3) <sup>a</sup>
Übelkeit	0 (0)	1 (3) <sup>a</sup>
Ödeme	0 (0)	1 (3)
Hautausschlag	0 (0)	1 (3) <sup>a</sup>
Gelenkschmerz (Arthralgie)	1 (3)	0 (0)
Erschöpfung/Müdigkeit (Fatigue)	1 (3)	0 (0)
Fieber (Pyrexie)	1 (3)	0 (0)

N: Anzahl der Patienten der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; IAR: Infusions-assoziierte Reaktionen  
a: Neun der zehn IAR, die während der RCT-Phase in der Sebelipase alfa-Gruppe auftraten, wurden bei einem Patienten beobachtet (Patient 2106-044). Dieser Patient hatte u.a. zwei Episoden mit Hautausschlag nach der ersten und zweiten Infusion.

Unter Behandlung mit Sebelipase alfa traten bei 6 % der Patienten (2/36 Patienten) und somit bei einem geringeren Anteil an Patienten Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) auf als in der Placebo-Gruppe (4/30 Patienten bzw. 13 %) (siehe Tabelle 4-94). Zudem ist anzumerken, dass bei einem der beiden Patienten mit IAR in der Sebelipase alfa-Gruppe insgesamt 9/10 in der RCT-Phase in dieser Gruppe aufgetretenen IAR auftraten, welche sich u.a. in Form von Hautausschlag in Verbindung mit der ersten und zweiten Infusion des Studienmedikaments zeigten. Der andere Patient erlebte eine IAR in Form von Ödemen gleichzeitig mit dem Beginn der siebten Infusion von Sebelipase alfa.

Wie bereits oben beschrieben, erlitt der Patient 2106-044 IAR bestehend aus einem leichten und nicht schwerwiegenden Ausschlag am ersten Tag nach Abschluss der Infusion von Sebelipase alfa und anschließend schweren und schwerwiegenden IAR nach Abschluss der zweiten Infusion des Studienmedikaments. Der Patient 2109-055 zeigte an der Infusionsstelle bei der siebten Infusion der Studienmedikation in Woche 12 ein leichtes Ödem. Die Infusion wurde gestoppt und das Ödem verschwand zu diesem Zeitpunkt. Es wurde keine zusätzliche Behandlung durchgeführt. Der Patient erhielt anschließend die vier folgenden Infusionen mit

Sebelipase alfa im Doppelblindzeitraum ohne Vorbehandlung und das Ödem trat nicht erneut auf.

In der Placebo-Gruppe erlitten die vier Patienten, welche mindestens eine IAR zeigten, erhöhte Körpertemperatur bzw. Pyrexie (2/30 Patienten bzw. 7 %) sowie Einzelfälle von Gelenkschmerzen/Arthralgie, Kurzatmigkeit/Dyspnoe und Fatigue (jeweils 1/30 Patienten bzw. 3 %). Ein Patient (0202-080) erlebte zwei IAR (Arthralgie und Fatigue), wobei für die restlichen drei Patienten nur jeweils ein IAR in Form von Pyrexie (Patient 1103-021), erhöhter Körpertemperatur (Patient 1401-010) oder Dyspnoe (Patient 1601-081) dokumentiert wurde. Alle diese Ereignisse wurden vom Prüfarzt als mild im Schweregrad und als nicht schwerwiegend eingeschätzt.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Immunogenität aus der Studie LAL-CL02 (ARISE, RCT-Phase) mit Sebelipase alfa

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

N: Patientengesamtzahl der FAS; n: Patientenzahl, für die Daten verfügbar waren; %: Prozent von N; n<sup>a</sup>: Patientenzahl, die während der doppelblinden Behandlungsphase positiv auf Antikörper getestet wurde

Während der 20-wöchigen RCT-Phase wies keiner der Patienten der Placebo-Gruppe ein positives Testergebnis für das Vorliegen von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) auf (siehe Tabelle 4-95). In der Sebelipase alfa-Gruppe gab es 5/35 Patienten (14 %) mit positivem Antikörper-Testergebnis. Diese waren aber alle in ihrer Wirkung nicht neutralisierend und es lag keine Hemmung der LAL-Enzymaktivität vor. Somit gab es keine Hinweise, die auf eine Beeinträchtigung der Behandlung mit Sebelipase alfa durch Antikörperbildung hindeuten.

### Offene Extensionsphase

Tabelle 4-96: Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (Infusions-assoziierte Reaktionen) in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

MedDRA Bevorzugte Bezeichnung	SA/SA (N = 36) n (%)	PBO/SA (N = 30) n (%)
<b>Patienten mit mindestens einem IAR</b>	3 (8)	10 (33)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	1 (3)	5 (17)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>MedDRA</b>	<b>SA/SA (N = 36)</b>	<b>PBO/SA (N = 30)</b>
<b>Bevorzugte Bezeichnung</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Urtikaria (Nesselallergie)	1 (3)	4 (13)
Juckreiz	0 (0)	3 (10)
Hautausschlag papulös	0 (0)	1 (3)
Urtikaria papulös	0 (0)	1 (3)
<b>Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort</b>	1 (3)	6 (20)
Fieber (Pyrexie)	0 (0)	2 (7)
Infusionsstelle Extravasation	1 (3)	1 (3)
Beschwerden in der Brust	0 (0)	1 (3)
Urtikaria an der Infusionsstelle	0 (0)	1 (3)
Schüttelfrost	0 (0)	1 (3)
Schmerzen	0 (0)	1 (3)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	1 (3)	1 (3)
Unterleibsschmerzen	1 (3)	0 (0)
Diarrhoe	0 (0)	1 (3)
Nausea	0 (0)	1 (3)
<b>Untersuchungen</b>	0 (0)	2 (7)
Körpertemperatur erhöht	0 (0)	2 (7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	0 (0)	2 (7)
Dyspnoe	0 (0)	1 (3)
Tachypnoe	0 (0)	1 (3)
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	0 (0)	1 (3)
Hyperämie	0 (0)	1 (3)
<b>Herzerkrankungen</b>	0 (0)	1 (3)
Tachykardie	0 (0)	1 (3)
<b>Erkrankungen der Augen</b>	0 (0)	1 (3)
Augenlid-Ödem	0 (0)	1 (3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	1 (3)	0 (0)
Benommenheit	1 (3)	0 (0)
N: Anzahl der Patienten der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; IAR: Infusions-assoziierte Reaktionen SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.		

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) ist in der Tabelle 4-96 dargestellt. In der Extensionsphase wurden

IAR bei 3/36 SA/SA-Patienten (8 %) und somit erwartungsgemäß bei weniger Patienten festgestellt als in der PBO/SA-Patientengruppe, in der bei 10/30 Patienten (33 %) mindestens eine IAR auftrat. Am häufigsten litten die Patienten der PBO/SA-Patientengruppe unter allgemeinen Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (6/30 Patienten bzw. 20 %).

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Immunogenität aus der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Patienten	Ergebnis	SA/SA (N = 36)	PBO/SA (N = 30)
Positiv für Antikörper, n (%)	Ja	5 (14)	1 (3)
	Nein	31 (86)	29 (97)
Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern, n (%)	n <sup>a</sup>	5	1
	Ja	1 (20)	1 (100)
	Nein	4 (80)	0 (0)

N: Patientengesamtzahl der entsprechend definierten Population; n: Patientenzahl, für die Daten verfügbar waren; %: Prozent von N; n<sup>a</sup>: Patientenzahl, die während der doppelblinden Behandlungsphase positiv auf Antikörper getestet wurden

SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.

Die Ergebnisse zur Immunogenität in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) sind in der Tabelle 4-97 dargestellt. Es wurden 5/36 SA/SA-Patienten (14 %) und 1/30 PBO/SA-Patienten (3 %) positiv auf Antikörper getestet. Bei dem in der PBO/SA-Gruppe positiv getesteten Patienten entwickelten sich in der Extensionsphase zudem neutralisierende Antikörper. In der SA/SA-Patientengruppe hingegen wurden in der Extensionsphase bei 4/5 Patienten mit positivem ADA-Nachweis (80 %) keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen. Lediglich bei 1/5 dieser SA/SA-Patienten (20 %) wurden neutralisierende Antikörper gebildet. Insgesamt lagen somit bei 2/66 Patienten (3 %) während der Extensionsphase neutralisierende Antikörper vor und auch in der Extensionsphase bzw. bei Langzeitbehandlung zeigte sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil von Sebelipase alfa in Bezug auf die Entwicklung von Wirkstoff-Immunogenität.

Die Entwicklung von ADA fand innerhalb der ersten 3 Monate der Exposition statt. Die Titer der Anti-Wirkstoff-Antikörper gingen bei allen Patienten während der weiteren Behandlung auf Werte unter der Nachweisgrenze zurück. Zwei Patienten waren nur zu einem Zeitpunkt positiv. Bei keinem Patienten entwickelten sich Antikörper, welche die In-vitro-Enzymaktivität hemmten, und bei einem Patienten entwickelten sich Antikörper, welche die zelluläre Aufnahme des Enzyms in vitro hemmten. Der Zusammenhang zwischen der Entwicklung von



ADA gegen Sebelipase alfa und einer verringerten Wirkung der Behandlung oder dem Auftreten von Nebenwirkungen wurde nicht festgestellt (5).

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

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-98 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-99 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

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

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

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

Die im Abschnitt 4.2.5.5 gelisteten a priori geplanten Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Dossier nicht berichtet, da aufgrund der geringen Patientenzahlen eine sehr geringe Aussagekraft der Subgruppenanalysen zu erwarten ist und das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in der Regel nicht erfüllt wurde.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

- Studie LAL-CL02 (ARISE) (80, 97-101, 103, 104, 108, 109)

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-104: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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



- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

**4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-109: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LAL-CL03 (VITAL)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 5 Jahre	Sebelipase alfa
LAL-CL05 <sup>a</sup>	ja	ja	abgebrochen	-	Sebelipase alfa
LAL-CL08	nein	ja	abgebrochen	Bis zu 3 Jahre	Sebelipase alfa
LAL-CL01	ja	ja	abgeschlossen	52 Tage	Sebelipase alfa
LAL-CL04 <sup>b</sup>	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 5 Jahre	Sebelipase alfa
LAL-CL06	nein	ja	abgeschlossen	144 Wochen	Sebelipase alfa
LAL-1-NH01 <sup>c</sup>	ja	ja	abgeschlossen	2,5 Jahre	Nicht-interventionell
ALX-LALD-501 (Patientenregister)	nein	ja	laufend	15 Jahre	Nicht-interventionell
LAL-EA01 <sup>d</sup>	nein	ja	abgeschlossen	-	Nicht-interventionell

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

B: Bei der Studie LAL-CL04 handelt es sich um die Extensionsstudie zur Studie LAL-CL01.

c: Bei der LAL-1-NH01-Studie handelt es sich nicht um eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, sondern um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie des pharmazeutischen Unternehmens, die aufgrund eines fehlenden Placebo-kontrollierten Studienarmes der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 als historischer Vergleich herangezogen wurde und insofern auch Teil der Zulassungsunterlagen war.

d: Bei LAL-EA01 handelt es sich um ein erweitertes Zugangsprotokoll (Expanded Access Protocol), welches Patienten auch nach Abschluss einer Interventionsstudie den Zugang zu Sebelipase alfa ermöglichte, bis dieses in den USA kommerziell verfügbar war.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-109 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-109 wurden letztmalig am 16. Oktober 2020 aktualisiert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-109 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-110: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
LAL-CL01	A2: Kein Patient wurde im Studienverlauf gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fachinformation mit Sebelipase alfa behandelt. A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte (n = 3) entspricht die Studie einer Fallserie.
LAL-CL04 (Extensionsstudie der Studie LAL-CL01)	A2: Erst ab Woche 5 wurde mindestens ein Patient gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fachinformation mit Sebelipase alfa behandelt. A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte (n = 5 bzw. n = 3) entspricht die Studie einer Fallserie.
LAL-EA01	A5: Expanded Access Protocol

Bei der Studie LAL-CL05 handelt es sich um die Extension der Studie LAL-CL03, in der die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Sebelipase alfa untersucht wurden. Beide Studien wurden im April 2012 unter Amendment 6 zusammengeschlossen und alle Ergebnisse sind im Studienbericht der LAL-CL03-Studie dargestellt (110). Daher wird die Studie LAL-CL05 in Tabelle 4-110 nicht aufgeführt.

#### **4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

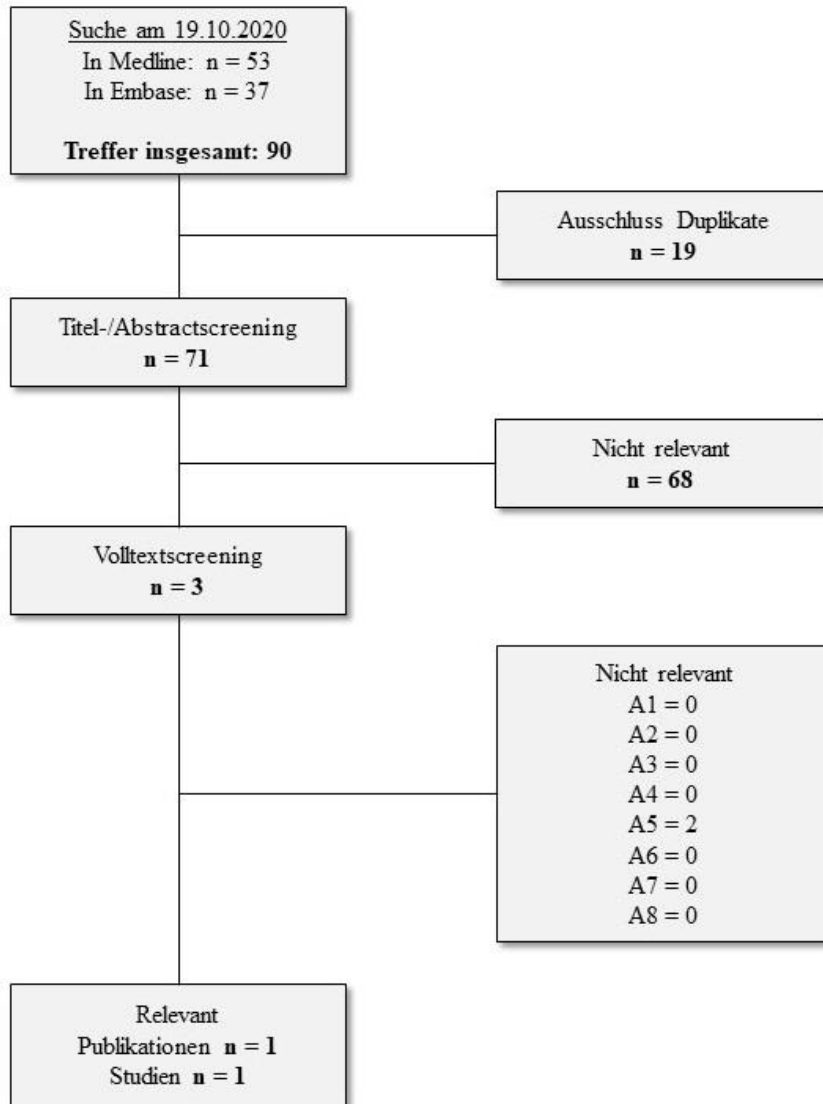


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Sebelipase alfa

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 19. Oktober 2020 in Übereinstimmung mit den im Anhang 4-A dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline und Embase ergab insgesamt 90 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) wurde eine relevante Publikation zu Sebelipase alfa zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Patienten aller Altersgruppen mit

einem LAL-Mangel identifiziert. Diese Publikation war der Studie LAL-CL03 (VITAL) zuzuordnen (111).

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-109) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Tabelle 4-111: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LAL-CL03 (VITAL)	NCT 01473875 (112) EudraCT 2011-000032-28 (113) ICTRP Search Portal (114)	ja	ja	abgeschlossen
LAL-CL06	NCT 02112994 (115) EudraCT 2011-004287-30 (116) ICTRP Search Portal (117)	ja	nein	abgeschlossen
LAL-CL08	NCT 02193867 (118) EudraCT 2014-000533-22 (119) ICTRP Search Portal (120, 121)	ja	nein	abgeschlossen
ALX-LALD-501 (Patientenregister)	NCT 01633489 (122) ICTRP Search Portal (123)	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.



In dem Studienregister [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) wurden insgesamt 10 Treffer für das zu bewertende Arzneimittel Sebelipase alfa im Anwendungsgebiet LAL-Mangel identifiziert. Davon wurden 5 Treffer ausgeschlossen (siehe Anhang 4-D4). Die übrigen 5 Treffer beziehen sich auf die zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien LAL-CL02 (ARISE) (siehe Tabelle 4-33), LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06, LAL-CL08 sowie auf das Patientenregister ALX-LALD-501 (siehe Tabelle 4-111).

Im EU Clinical Trials Register wurden für Sebelipase alfa im Anwendungsgebiet LAL-Mangel insgesamt 8 Treffer identifiziert. Davon entsprechen 4 Treffer den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien LAL-CL02 (ARISE) (siehe Tabelle 4-33), LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06 und LAL-CL08 (siehe Tabelle 4-111). Drei Treffer wurden ausgeschlossen, da es sich um eine abweichende Prüflintervention und/oder Patientenpopulation handelte (siehe Anhang 4-D4). Ein weiterer Treffer entsprach der Studie LAL-CL05 und wurde ausgeschlossen, weil die Studie mit der LAL-CL03-Studie zusammengeschlossen wurde und die Daten dort dargestellt wurden.

Bei der Suche im WHO-Suchportal der International Clinical Trials Registry-Plattform wurden für Sebelipase alfa im Anwendungsgebiet LAL-Mangel 36 Einträge aus 14 Studien ermittelt. Dabei wurden 5 Treffer als relevante Studien identifiziert: LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL08, LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06 und das Patientenregister ALX-LALD-501. Alle Treffer zu den Studien LAL-CL01, LAL-CL04, LAL-CL05 und LAL-EA01 wurden aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen (siehe Anhang 4-D4).

Auf dem Suchportal der European Medicines Agency wurden die bereits zuvor identifizierten Studien LAL-CL01, LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL04, LAL-CL06 und LAL-CL08 sowie das Patientenregister ALX-LALD-501 nicht gefunden. Das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) wurde am 31. August 2020 von AMIce abgelöst. Für die entsprechende Suche wurden dort keine Treffer gefunden. Bei der Suche im AMIS wurde ein Treffer gefunden, bei dem es sich jedoch um kein Studiendokument bzw. keinen Studienbericht handelte, sodass dieser Treffer als nicht relevant eingeschätzt wurde.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-111 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben zu weiteren Untersuchungen aus der Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken wurden am 22. Oktober 2020 letztmalig aktualisiert. Es wurden zu diesem Zeitpunkt für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels Sebelipase alfa im Anwendungsgebiet LAL-Mangel die relevanten Studien LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06 und LAL-CL08 sowie das Patientenregister ALX-LALD-501 identifiziert.

#### **4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung*

der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-109) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-112: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
LAL-CL03 (VITAL)	Vorgangsnummer 2015-10-01-D-187: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dossier, Modul 4 (102)</li> <li>• Nutzenbewertung (85)</li> <li>• Beschluss (86)</li> <li>• Tragende Gründe (87)</li> </ul>	ja	ja	ja
LAL-CL06	Vorgangsnummer 2015-10-01-D-187: Dossier, Modul 4 (102)	ja	nein	ja
LAL-CL08	Vorgangsnummer 2015-10-01-D-187: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dossier, Modul 4 (102)</li> <li>• Tragende Gründe (124)</li> </ul>	ja	nein	ja
LAL-1-NH01	Vorgangsnummer 2015-10-01-D-187: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dossier, Modul 4 (102)</li> <li>• Beschluss(86)</li> <li>• Tragende Gründe (87)</li> </ul>	ja	nein	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-112 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden am 21. Oktober 2020 letztmalig aktualisiert. Es wurden zu diesem Zeitpunkt für das zu bewertende Arzneimittel Sebelipase alfa die Studien LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06, LAL-CL08 und LAL-1-NH01 für das Anwendungsgebiet LAL-Mangel identifiziert.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-113: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein)	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein)	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein)
LAL-CL03 (VITAL)	ja	ja	nein	ja (110)	ja (112-114)	ja (111)
LAL-CL06	nein	ja	nein	ja (125)	ja (115-117)	ja (126)
LAL-CL08	nein	ja	nein	ja (127)	ja (118-121)	ja (128, 129)
LAL-1-NH01	ja	ja	nein	ja (56)	ja (130)	nein
ALX-LALD-501 (Patientenregister)	nein	ja	nein	ja (131)	ja (122, 123)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

Für die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa zur Behandlung des rasch fortschreitenden LAL-Mangels im Säuglingsalter wurden die zwei klinischen Studien LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 sowie die retrospektive historische Kohortenstudie LAL-1-NH01 herangezogen. Weitere Untersuchungen zu Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurden im Rahmen der Studie LAL-CL06 durchgeführt. Außerdem werden die Ergebnisse des Patientenregisters ALX-LALD-501 vorgestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-114: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<b>Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter</b>						
LAL-CL03 (VITAL)	einarmig/offen	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (≤ 8 Monate bei der ersten Gabe von Sebelipase alfa)	Sebelipase alfa (n=9)	<b>Screening</b> 3 Wochen <b>Behandlung</b> Bis zu 5 Jahre <b>Nachbeobachtung</b> 30 Tage nach der letzten Infusion  <b>Datenschnitte:</b> 10.06.2014 03.01.2018	8 Studienzentren in 6 Ländern (UK, USA, Ägypten, Irland, Frankreich, Türkei) 05/2011 – 01/2018	<b>Primärer Endpunkt:</b> Überleben bis zum 12. Monat  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Überleben bis zum 18. und 24. Monat, Medianes Alter beim Tod, Änderung zur Baseline der Perzentile und/oder Z-Scores des altersabhängigen Gewichts (WFA), WFL/WFA, LFA/HFA, HCFA, dichotome Wachstumsstatus-indikatoren, Änderung von ALT, AST, Serumferritin im Vergleich zur Baseline, Normalisierung der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Hämoglobinkonzentration
LAL-CL08	einarmig/offen	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (≤ 8 Monate bei der ersten Gabe von Sebelipase alfa)	Sebelipase alfa (n=10)	<b>Screening</b> 3 Wochen <b>Behandlung</b> bis zu 3 Jahre <b>Nachbeobachtung</b> 30 Tage  <b>Datenschnitte:</b> 30.10.2018	6 Studienzentren in 4 Ländern (UK, USA, Finnland, Italien) 06/2014 – 10/2018	<b>Primärer Endpunkt:</b> keiner  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Überleben bis zum 12., 18., 24. und 36. Monat, Änderung zur Baseline der Perzentile und/oder Z-Scores des altersabhängigen Gewichts (WFA), WFL/WFA, LFA/HFA, HCFA, dichotome Wachstumsstatus-indikatoren, Änderung von ALT, AST, Serumferritin im Vergleich zur Baseline, Normalisierung der Hämoglobinkonzentration, Änderung zur Baseline im Denver II-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Gesamtscore und den Funktionsbereichen
LAL-1-NH01	retrospektiv/ beobachtend/ nicht-interventionell	Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter	Keine Prüf-Intervention; Retrospektive Studie, die den natürlichen Krankheitsverlauf beschreibt (n=36)	2,5 Jahre  <b>Datenschnitte:</b> Keine	21 Studienzentren in 6 Ländern (USA, UK, Kanada, Ägypten, Frankreich, Italien) 09/2010 – 03/2013	<sup>a</sup>
<b>Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter</b>						
LAL-CL06	einarmig/offen	Personen > 8 Monate mit LAL-Mangel ohne frühe Gedeihstörung im Säuglingsalter	Sebelipase alfa (n = 31)	<b>Screening:</b> 45 Tage <b>Behandlungsphase:</b> 96 Wochen <b>Verlängerte Behandlungsdauer:</b> 48 Wochen <b>Nachbeobachtung:</b> Telefonanruf mind. 4 Wochen nach letzter Studiendosis  <b>Datenschnitte:</b> 27.03.2017 für die Behandlungsphase von 96 Wochen	Multinational, 21 Studienzentren weltweit in 15 Ländern: Australien, Europa (Belgien, Kroatien, Dänemark, Deutschland, Italien, Niederlande, Großbritannien, Russland, Spanien, Vereinigtes Königreich (UK)), Mittlerer Osten (Türkei), Nordamerika (Vereinigte Staaten (US), Kanada,	kein primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte: Reduktion ALT, Reduktion AST, Reduktion LDL-C, Anstieg HDL-C, Abnahme Non-HDL-C, Abnahme Triglyzeride, Abnahme Child-Pugh-Status (bei Klasse C und B), Abnahme UK-MELD-Score, Verbesserung der Leberhistopathologie, Abnahme Leber- und

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				26.01.2017 für den Leberbiopsie-Bericht	Mexiko) Südamerika (Brasilien) 06/2014 – 12/2017	Milzvolumen mittels MRT, Abnahme Leberfettanteil mittels MRT, Wachstumsparameter bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre)
<b>Patientenregister</b>						
ALX-LALD-501 (Patientenregister)	Beobachtendes, krankheits-spezifisches Register von Patienten mit LAL-Mangel	Patienten mit LAL-Mangel	Studienpopulation: 164 globale Patienten (35 niemals mit Sebelipase alfa behandelt, 129 jemals mit Sebelipase alfa behandelt) 132 europäische Patienten (34 niemals mit Sebelipase alfa behandelt, 98 jemals mit Sebelipase alfa behandelt; insgesamt 5 Patienten in Deutschland)	Die Daten werden mindestens so lange im Register gesammelt, bis alle regulatorischen Verpflichtungen für die Führung des Registers erfüllt sind	Multinational (UK, USA, Frankreich, Tschechische Republik, Deutschland, Italien, Japan, Mexiko, Niederlande, Russland, Spanien, Griechenland, Portugal) 05/2013 – 01/2027 (geplant)	Leberbiopsie, Fettleber, Hepatomegalie, Splenomegalie, Altersabhängiges Gewicht, ALT-Konzentration, Blutfettwerte, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von Interesse, Immunogenität
a: Da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt, um historische Referenzwerte für den natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter zu erhalten, wurden Endpunkte nicht als solche definiert. Die angegebenen Daten beziehen sich auf Informationen, die aus den medizinischen Unterlagen der Patienten extrahiert wurden.						



Tabelle 4-115: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

Studie	Sebelipase alfa	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
LAL-CL03 (VITAL)	<p>Startdosierung von 0,35 mg/kg wöchentlich<sup>a</sup>;</p> <p>Dosiserhöhung auf 1 mg/kg wöchentlich bei akzeptabler Sicherheit und Verträglichkeit;</p> <p>Erhöhung auf 3 mg/kg möglich, sofern kein optimales Ansprechen auf die Behandlung vorlag;</p> <p>Erhöhung auf ein Maximum von 5 mg/kg wöchentlich möglich;</p>	<p>Eine Vorbehandlung für Sebelipase alfa-Infusionen war nicht vorgesehen, sie wurde aber für Patienten, die Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) bei einer vorherigen Infusion gezeigt haben, empfohlen. Zwei der Patienten erhielten eine Vorbehandlung (Antipyretikum, Antihistaminika und/oder Corticosteroide).</p> <p>Entsprechend der Ausschlusskriterien der LAL-CL03-Studie durften die Patienten keine myeloablative Vorbereitungen oder andere systemische Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation aufweisen.</p>
LAL-CL08	<p>Standarddosierung von 1 mg/kg wöchentlich;</p> <p>Dosiserhöhung auf 3 mg/kg wöchentlich bei suboptimalem Ansprechen</p> <p>Erhöhung auf ein Maximum von 5 mg/kg wöchentlich möglich</p> <p>Eine Erhöhung auf ein Maximum von 7,5 mg/kg wöchentlich war nur in UK gestattet)</p>	<p>Eine Vorbehandlung für Sebelipase alfa-Infusionen war nicht vorgesehen, sie wurde aber für Patienten, die Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) bei einer vorherigen Infusion gezeigt haben, empfohlen.</p> <p>Entsprechend der Ausschlusskriterien der LAL-CL08-Studie durften die Patienten keine myeloablative Vorbereitungen oder andere systemische Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation aufweisen.</p>
LAL-1-NH01	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nicht zutreffend <sup>b</sup>
LAL-CL06	<p>Anfangsdosis von 1 mg/kg alle zwei Wochen;</p> <p>Steigerung der Dosis auf 3 mg/alle zwei Wochen und 3 mg/kg wöchentlich nach Nachweis der Krankheitsprogression erlaubt</p> <p>Reduktion der Dosis bei schlechter Verträglichkeit</p> <p>Minimale Dosis von 0,35 mg/kg</p>	<p>Eine Vorbehandlung für Sebelipase alfa-Infusionen war nicht vorgesehen. Ein Patient erhielt allerdings aufgrund von IAR eine Vorbehandlung mit Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Antihistaminen (Dexchlorpheniramin), Corticosteroid (Methylprednisolon) und/oder einem Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (Montelukast) vor Studieninfusionen von Woche 14 bis Woche 96.</p>
ALX-LALD-501 (Patientenregister)	<p>Die Dosierung bei einer Sebelipase alfa-Behandlung richtete sich nach den Angaben in der gültigen Fachinformation (5). Auch Therapien ohne Einsatz von Sebelipase alfa waren erlaubt. Dosisinformationen mussten regelmäßig (zur Aufnahme in die Registerstudie sowie alle 6 Monate) aufgezeichnet werden.</p>	<p>Eine Vorbehandlung mit Sebelipase alfa war grundsätzlich nicht vorgeschrieben.</p> <p>Es wurden auch Patienten in das Register aufgenommen, die bereits mit Sebelipase alfa behandelt wurden und/oder an anderen Studien teilgenommen hatten.</p>
<p>a: Ein Patient, der unter ATU (Temporary Authorization for Use) behandelt wurde, erhielt eine Anfangsdosis von 0,2 mg/kg, die bis auf 1 mg/kg innerhalb von vier Wochen gesteigert wurde. Dieser Patient wurde bei</p>		

dieser Dosierung in die LAL-CL03-Studie überführt.

b: Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie, um historische Referenzwerte für den natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels im Säuglingsalter zu erhalten.

Tabelle 4-116: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

Studie Gruppe	LAL-CL03 (VITAL) Sebelipase alfa	LAL-CL08 Sebelipase alfa	LAL-1-NH01 Unbehandelt mit bestätigter Gedeihstörung <sup>a</sup>	LAL-1-NH01 Unbehandelt <sup>b</sup>
N	9	10	21	25
<b>Demografische Parameter</b>				
Geschlecht m/w; n (%)	5 (56) / 4 (44)	5 (50) / 5 (50)	10 (47,6) / 11 (52,4)	13 (52) / 12 (48)
Ethnische Zugehörigkeit n (%)	Kaukasier: 4 (44) Schwarz: 1 (11) Asiaten: 1 (11) Andere: - Unbekannt: 3 (33) <sup>c</sup>	Kaukasier: 1(10) Asiaten: 6 (60) Davon Japaner: 0 (0) Indigen: 1 (10) Andere: 2 (20)	Kaukasier: 6 (29) Schwarz: 0 Asiaten: 8 (38) Andere: 4 (19) Unbekannt: 3 (14)	Kaukasier: 9 (36) Schwarz: 0 Asiaten: 8 (32) Andere: 4 (16) Unbekannt: 4 (16)
Ethnizität n (%)	hispanisch/ Latino: 0 (0) nicht hispanisch/ Latino: 6 (67) unbekannt: 3 (33) <sup>c</sup>	hispanisch/ Latino: 0 (0) nicht hispanisch/ Latino: 10 (100)	hispanisch/ Latino: 1 (5) nicht hispanisch/ Latino: 16 (76) unbekannt: 4 (19)	hispanisch/ Latino: 2 (8) nicht hispanisch/ Latino: 18 (72) unbekannt: 5 (20)
Alter beim Auftreten erster Symptome in Monaten <sup>d</sup>				
n	9		21	25
MW (SD)	1,54 (1,53)	keine Angaben	1,39 (1,71)	1,29 (1,02)
Median (Min; Max)	1,5 (0; 5,0)		1,15 (0; 3,00)	1,15 (0; 3,00)
Alter bei Diagnose in Monaten				
N	9	10	21	25
MW (SD)	2,9 (1,86)	2,2 (1,15)	2,75 (0,96)	3,43 (3,23)
Median (Min; Max)	2,8 (0; 5,8)	2,30 (0,30; 3,00)	2,63 (1,28; 4,96)	2,63 (1,0; 17,66)
Alter zu Studienbeginn in Monaten				
N	9	10		
MW (SD)	3,41 (1,649)	2,66 (1,214)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Median (Min; Max)	3,0 (1,1; 5,8)	2,8 (0,5; 4,1)		
<b>Krankheitsspezifische Parameter</b>				
WFA zur Geburt bzw. erster gemessener Wert <sup>e</sup> (Perzentil)				
N	9	10	21	25
MW (SD)	62,48 (31,86)	51,16 (27,21)	48,3 (24,72)	41,5 (27,86)

Studie Gruppe	LAL-CL03 (VITAL) Sebelipase alfa	LAL-CL08 Sebelipase alfa	LAL-1-NH01 Unbehandelt mit bestätigter Gedeihstörung <sup>a</sup>	LAL-1-NH01 Unbehandelt <sup>b</sup>
Median (Min; Max)	81,33 (1,1; 86,4)	48,5 (16,9; 100)	46,0 (0; 91)	43,3 (0; 91)
ALT zu Baseline bzw. vor der Diagnose <sup>f</sup>				
n	9	9	16	18
MW (SD)	130,11 (95,51)	76,7 (74,66)	176,1 (252,31)	161,6 (240,79)
Median (Min; Max)	145,0 (16; 30)	37,0 (28; 248)	62,5 (23; 85)	56,0 (23; 851)
<p>m: männlich; w: weiblich; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; WFA: altersabhängige Gewicht (weight for age); ALT: Alanin-Aminotransferase; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen</p> <p>a: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwiesen.</p> <p>b: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.</p> <p>c: Angaben zur Rasse und Ethnizität fehlten für drei Patienten, die in Frankreich behandelt wurden in Übereinstimmung mit lokalen Regularien.</p> <p>d: Jegliche Symptome (z.B. Erbrechen, Diarrhoe, Steatorrhö, erste Anzeichen für Leberfunktionsstörung (AST, ALT, GGT oder Gesamt-Bilirubin)); erstes Datum in Krankenakte des Patienten.</p> <p>e: WFA zur Geburt bei der LAL-CL03-Studie und LAL-CL08-Studie und erster gemessener Wert (erste notierte Gewichtsangabe in Patientenakten oder Geburtsgewicht) im Falle der LAL-1-NH01-Studie.</p> <p>f: ALT zu Baseline (letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion) bei der LAL-CL03-Studie und ALT vor der Diagnosestellung für die LAL-1-NH01-Studie.</p>				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

### **Studie LAL-CL03 (VITAL)**

#### ***Studiendesign der Studie LAL-CL03 (VITAL)***

Bei der Studie LAL-CL03 (VITAL) handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II/III-Studie, an der insgesamt 13 Zentren aus 6 Ländern (Vereinigtes Königreich, USA, Frankreich, Türkei, Ägypten, Irland) teilnahmen. Eingeschlossen wurden therapienaive Säuglinge mit diagnostiziertem LAL-Mangel, die frühe Gedeihstörungen in den ersten sechs Lebensmonaten aufwiesen. Gemäß der Ausschlusskriterien wurden Patienten, die myeloablative Vorbereitungen oder andere systemische Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder zur Lebertransplantation erhalten hatten, ausgeschlossen. Die Diagnose LAL-Mangel wurde entweder über DNA-Sequenzierung (homozygote oder compound-heterozygote Mutationen) oder über Messung der LAL-Enzymaktivität gestellt. Die Charakteristika und demografischen Daten der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 4-116 zusammengefasst und werden im Abschnitt Studienpopulation beschrieben.

Die Studie bestand aus einer dreiwöchigen Screening-Phase, einer Behandlungsphase von bis zu fünf Jahren (globales Amendment 11, 21.11.2014) und einer Nachkontrolle, die mindestens 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Infusion stattfand.

#### ***Ein- und Ausschlusskriterien der Studie LAL-CL03 (VITAL)***

Ein Patient musste alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um zur Studie zugelassen zu werden:

- Für den Patienten lag vor Studienbeginn eine schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vor. Eltern bzw. Erziehungsberechtigte waren über mögliche Risiken und Nebenwirkungen sowie über Ziel und Art der Studie informiert.
- Säuglinge beider Geschlechter mit der Diagnose LAL-Mangel. Die Diagnose LAL-Mangel wurde gestellt über:
  - Verringerte LAL-Enzymaktivität (relativ zu den normalen Richtwerten des Labors, welches die Aktivitätsmessung durchgeführt hat), *ODER*

- Ergebnisse einer molekular-genetischen Diagnostik (Mutationen in beiden Allelen vorhanden).
- Frühe Gedeihstörung, die vor dem 6. Lebensmonat einsetzte. Frühe Gedeihstörung war wie folgt definiert:
  - Gewichtsabnahme über mindestens 2 der 11 Perzentile laut WHO-WFA-Tabelle (weight for age, altersabhängiges Gewicht) (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) (festgelegt durch globales Amendment 6 (05.04.2012)) *ODER*
  - Körpergewicht in kg, welches unter dem 10. Perzentil laut WHO-WFA-Tabelle lag UND keine Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Phase, *ODER*
  - Verringerung des Geburtsgewichtes um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling.

Wenn ein Patient einen schnell progredienten Krankheitsverlauf aufwies, er jedoch nicht das oben beschriebene Kriterium zur frühen Gedeihstörung erfüllte, konnte dieser nach dem globalen Amendment 8 (05.02.2013) in die Studie aufgenommen werden, sofern der Prüfarzt erhebliche Bedenken bezüglich des klinischen Gesundheitszustandes des Patienten aufgrund eines schnell progredienten Fortschreitens der Erkrankung hatte, welches dringende medizinische Behandlungen erforderte. Einschluss unter diesen Voraussetzungen war nur möglich, wenn eine schriftliche Zusammenfassung des medizinischen Status vorlag, die ebenfalls schriftlich durch den Sponsor und nach Rücksprache mit dem Sicherheitsausschuss der Studie bestätigt werden musste. Der Patient musste zudem alle anderen genannten Kriterien erfüllen.

Zudem lagen folgende Ausschlusskriterien vor:

- Andere Erkrankungen oder Komorbiditäten, die laut Prüfarzt oder Sponsor, mit der Studie interferieren würden, wie z.B.: Herzinsuffizienz, anhaltender Kreislaufkollaps mit erforderlicher inotroper Unterstützung, akutes oder chronisches Nierenversagen, zusätzliche angeborene Anomalien oder andere mildere Umstände wie eine lebensbedrohliche Unterernährung oder schnell fortschreitende Lebererkrankung,
- Der Patient war > 24 Monate alt
- Erhaltung eines anderen Prüfpräparats in den letzten 14 Tagen vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion,
- Myeloablative Vorbereitungen oder andere systemische Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation,
- Frühere hämatopoetische Stammzelltransplantationen oder Lebertransplantation (hinzugefügt durch globales Amendment 6 (05.04.2012)) oder
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Hühnereiweiß.

***Patientenrelevante Endpunkte der Studie LAL-CL03-Studie (VITAL)***

Der primäre Endpunkt der Studie war das Überleben, welches nach dem globalen Amendment 6 (05.04.2012) auf den 12. Monat erhöht wurde. Zudem lagen folgende sekundäre Endpunkte vor:

- Überleben: Anteil der Patienten, die über den 12. Lebensmonat sowie über den 18., 24. und 36. Lebensmonat hinaus überlebten. Eine aktuelle Darstellung des Überlebens ist ebenfalls dargestellt.
- Hepatomegalie
- Splenomegalie
- altersabhängiges Gewicht (WFA)
- Allgemeine kindliche Entwicklung
- ALT-Konzentration

Die Endpunkte bezüglich der Sicherheit umfassten die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) sowie UE von besonderem Interesse wie Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) und Tests auf Anti-Drug-Antikörper (ADA).

***Prüfintervention und Dosierung in der Studie LAL-CL03 (VITAL)***

Die ursprünglich geplanten Dosierungen für diese Studie betragen 0,35 mg/kg qw, 1 mg/kg qw und 3 mg/kg qw. In dieser Studie wurde die Dosis-Eskalation eingesetzt, um allen Patienten die Möglichkeit zu geben, eine optimale Dosis für den klinischen Nutzen zu erhalten. Diese Entscheidung basierte auf der unmittelbaren lebensbedrohlichen Natur der Krankheit bei diesen Säuglingen und auf nichtklinischen Erkenntnissen, die auf dosisabhängige pharmakologische Wirkungen hinwiesen. Während der Durchführung der Studie wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass eine Option zur Dosis-Eskalation auf 5 mg/kg qw aufgenommen wurde, wenn ein Patient weiterhin an einer rasch fortschreitenden Krankheit in Verbindung mit dem Vorhandensein neutralisierender Antikörper litt, obwohl die letztgenannte Anforderung in einer späteren Änderung gestrichen wurde, um eine Dosis-Eskalation auf 5 mg/kg qw in Abwesenheit neutralisierender Antikörper zur Optimierung der Wirksamkeit zu ermöglichen.

Basierend auf Daten aus der Studie LAL-CL04 (einer Verlängerungsstudie von LAL-CL01), die eine Beibehaltung des klinischen Ansprechens in Bezug auf Serumtransaminasen und Lipidspiegel bei einer Dosierung von Sebelipase alfa von 1 mg/kg qow und 3 mg/kg qow zeigte, wurde in diese Studie eine Option zum Wechsel zu einem qow-Dosierungsschema während der Langzeitdosierung aufgenommen.

Sebelipase alfa wurde den Patienten wöchentlich während einer 2-stündigen Infusion verabreicht. Alle Studienteilnehmer erhielten eine Startdosierung von 0,35 mg/kg jede Woche (wöchentlich), die bis auf 1 mg/kg wöchentlich gesteigert wurde, wenn eine akzeptable Sicherheit und Verträglichkeit der Infusionen gegeben waren. Ein Patient, der unter ATU (Temporary Authorization for Use) behandelt wurde, erhielt eine Anfangsdosis von 0,2 mg/kg wöchentlich, die bis auf 1 mg/kg wöchentlich innerhalb von vier Wochen gesteigert wurde. Er wurde mit dieser Dosierung in die LAL-CL03-Studie überführt. Die Patienten kamen für eine

weitere Dosiserhöhung auf 3 mg/kg in Frage, sofern sie kein optimales Ansprechen auf die Behandlung zeigten.

Von einem nicht optimalen Ansprechen wurde gesprochen, wenn in den ersten drei Behandlungsmonaten mindestens zwei der folgenden vier Kriterien zutrafen:

- unzureichende durchschnittliche Gewichtszunahme von 5 g/kg Körpergewicht pro Tag und eines der beiden Kriterien:
  - 1) WHO WFL (weight for length) oder WFH (weight for height) SDS > -2 oder
  - 2) WHO LFA oder HFA SDS < -2,
- Albumin < 3,5 g/dL,
- Alanin Aminotransferase (ALT) > 2x ULN und/oder
- Notwendigkeit zur anhaltenden Gabe von Blut- und/oder Thrombozyten-Transfusionen.

Durch eine Änderung im Studienprotokoll (globales Amendment 10, 24.07.2014) war eine Dosissteigerung bis 5 mg/kg wöchentlich für Patienten, die ein anhaltendes suboptimales Ansprechen auf die Sebelipase alfa-Infusionen zeigten bzw. für die eine verringerte Wirksamkeit durch neutralisierende Antikörper vermutet wurde, zulässig. Auf diese Option wurde in einem Fall zurückgegriffen. Patient 01-002 zeigte über einen längeren Zeitraum eine Stagnation im Endpunkt „altersabhängiges Gewicht“, sodass der Patient ab dem Alter von 23,3 Monaten die höchste Dosierung erhielt.

Bei schlechter Verträglichkeit wurden Dosisreduktionen zugelassen. Für Patienten, die eine Dosis von 3 mg/kg wöchentlich oder 1 mg/kg wöchentlich nicht vertrugen, konnte die Dosis auf die nächstniedrigere Dosisstufe reduziert werden. Patienten, welche trotz Maßnahmen zum Management von IAR eine Dosis von 0,35 mg/kg wöchentlich nicht vertrugen, sollten aus der Studie ausgeschlossen werden. Alle Dosisreduktionen wurden nach Rücksprache zwischen dem Prüfer und dem Sponsor und einem unabhängigen Sicherheitskomitee (Safety committee, SC) durchgeführt. In der Studie LAL-CL03 (VITAL) traten keine Studienabbrüche aufgrund von Unverträglichkeiten auf.

#### ***Stichprobenumfang der Studie LAL-CL03 (VITAL)***

Die geplante Anzahl an Studienteilnehmern wurde durch das globale Amendment 6 (05.04.2012) von 8 auf 10 Patienten erhöht. Unter den 10 Patienten sollten mindestens 8 Patienten sein, die am Tag der ersten Infusion  $\leq$  8 Monate alt und somit für die primäre Wirksamkeitsanalyse (Überleben bis zum 12. Lebensmonat) in Frage kamen. Die geplante Studiengröße wurde durch die Umsetzbarkeit bestimmt, da schnell progredienter LAL-Mangel im Säuglingsalter eine sehr seltene Erkrankung darstellt. Zudem beschränkte sich die Population auf Säuglinge mit früher Gedeihstörung und ohne hämatopoetische Stammzell- oder Lebertransplantation oder vorherige Enzymersatztherapie. Es wurde keine statistische Analyse zur Berechnung der Studiengröße durchgeführt. Lediglich unterstützende Berechnungen wurden durchgeführt.

**Analysepopulationen der Studie LAL-CL03 (VITAL)**

Das FAS (Full Analysis Set) entsprach dem PES (Primary Efficacy Set) sowie der ITT-Population und umfasste neun Patienten. Das Alter aller neun Patienten lag zu Studieneinschluss bei maximal acht Monaten.

**Patientenfluss der Studie LAL-CL03 (VITAL)**

Es wurden ursprünglich elf Patienten in die Screening-Phase aufgenommen. Zwei dieser Patienten verstarben jedoch noch in der Screening-Phase an Leberversagen, sodass neun Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. 8 der 9 Patienten erhielten die Sebelipase alfa-Infusionen nach dem LAL-CL03-Protokoll, während ein Patient in Frankreich bereits eine Therapie mit Sebelipase alfa unter Temporary Authorization for Use (ATU) erhielt. Fünf Patienten beendeten die Studie und vier Patienten verstarben während der Studienphase. Drei Patienten starben schon vor dem 12. Lebensmonat und ein Patient starb nach dem 12. Lebensmonat während der Teilnahme an der Studie.

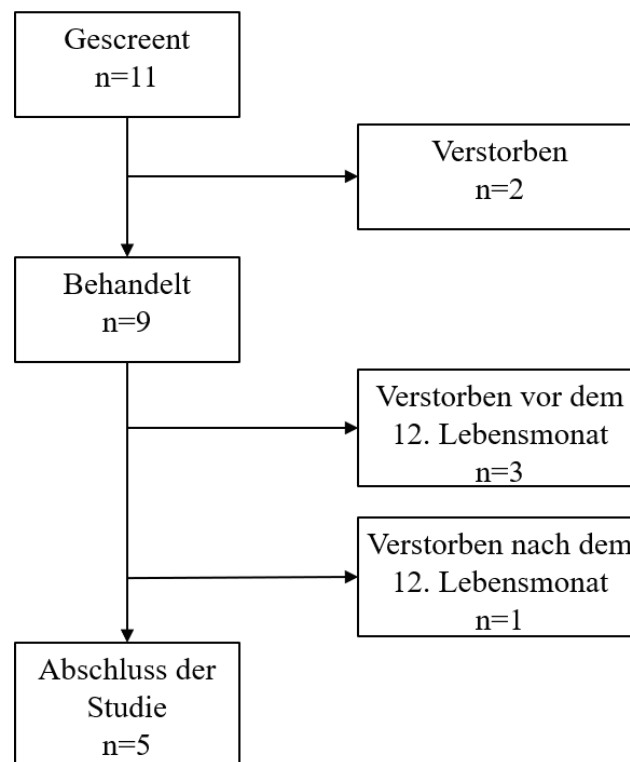


Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie LAL-CL03 (VITAL)

**Datenschnitte der Studie LAL-CL03 (VITAL)**

Im Laufe der Studie wurde am 10.06.2014 ein Datenschnitt vorgenommen, für diesen wurde am 04.09.2014 ein Studienbericht finalisiert. Im vorliegenden Dossier sind die finalen Daten der Studie dargestellt, nachdem der letzte Patient am 3. Januar 2018 die Studie abschloss.



**Studienpopulation der Studie LAL-CL03 (VITAL)**

Die demografischen Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie LAL-CL03 sind in der Tabelle 4-116 dargestellt. Von 11 Patienten, die in die Screening-Phase aufgenommen wurden, verstarben zwei Patienten vor Beginn der Behandlung mit Sebelipase alfa. Folglich wurde die Studie mit 9 Patienten begonnen. Das Geschlechterverhältnis war mit 5/9 Jungen (56 %) und 4/9 Mädchen (44 %) ausgewogen. 4/9 Patienten (44 %) hatten einen kaukasischen Hintergrund, jeweils 1/9 Patienten (11 %) einen asiatischen bzw. schwarzen Hintergrund, für die verbleibenden 3/9 in Frankreich behandelten Patienten (33 %) lagen aufgrund regulatorischer Datenschutz-Vorgaben keine Informationen vor.

Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn lag bei 3,4 Monaten (SD = 1,7 Monate; Median = 3,0 Monate). Das altersabhängige Gewicht der Patienten lag mit durchschnittlich 62,5 Perzentilen zur Geburt im Normalbereich, wobei ein Patient zur Geburt extremes Untergewicht zeigte: Bei Patient 01-002 lag das altersabhängige Geburtsgewicht bei 1,1 Perzentilen. Die ALT-Serumkonzentration zur Baseline befand sich zwischen 16 und 297 U/L und wurde bei sieben der neun Patienten als erhöht betrachtet. Auf acht der neun Patienten traf das Kriterium der frühen Gedeihstörung zu. Zusätzlich wurde ein Patient in die Studie aufgenommen, obwohl keine frühe Gedeihstörung vorlag. Bei diesem Patienten sind die Voraussetzungen gemäß globalen Amendment 8 (05.02.2013) erfüllt, da der Prüfarzt erhebliche Bedenken bezüglich des klinischen Gesundheitszustandes des Patienten aufgrund eines schnell progredienten Fortschreitens der Erkrankung hatte, welches dringende medizinische Behandlungen erforderte.

**Spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL)**

Tabelle 4-117: Spezifische Krankheitsgeschichte (nach SOC) der Studienpopulation der Studie LAL-CL03 (VITAL) vor Studienbeginn

Systemorganklassen (SOC)	Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL); FAS, N = 9
Leber- und Gallenerkrankung	9 (100)
Gastrointestinale Erkrankungen	9 (100)
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	8 (89)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (78)
Endokrine Störungen	6 (67)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (56)
Untersuchungen	5 (56)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (44)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (44)
Vaskuläre Störungen	3 (33)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	2 (22)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (11)

Systemorganklassen (SOC)	Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL); FAS, N = 9
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (11)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (11)
Herzkrankheiten	1 (11)
Nieren- und Harnwegserkrankungen	1 (11)
Augenerkrankungen	1 (11)
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	1 (11)
Chirurgische und medizinische Verfahren	1 (11)
FAS: Full analysis set; n: Patienten, für die entsprechende Daten vorlagen	

In der Tabelle 4-117 ist die spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) vor Studienbeginn dargestellt. Alle 9 Patienten (100 %) litten vor Studienbeginn unter einer Leber- und Gallenerkrankung sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems betrafen 8/9 Patienten (89 %). Bei 7/8 Patienten (78 %) bzw. bei 6/9 Patienten (67 %) wurden Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen bzw. endokrine Störungen dokumentiert. Weitere 5/9 Patienten (56 %) hatten vor Studienbeginn jeweils allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Untersuchungen. Bei 4/9 Patienten (44 %) wurden jeweils Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Erkrankungen des Nervensystems aufgeführt. 3/9 Patienten (33 %) litten unter vaskulären Störungen. 2/9 Patienten (22 %) zeigten kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen. Des Weiteren wurden in der Krankheitsgeschichte der LAL-CL03 Patienten bei jeweils 1/9 Patienten (11 %) folgende SOC genannt: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Herzkrankheiten, Nieren- und Harnwegserkrankungen, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes sowie chirurgische und medizinische Verfahren.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

LAL-Mangel ist eine Erkrankung, die auf einen genetischen Defekt zurückzuführen ist, der als solcher insbesondere bei Säuglingen ohne jegliche LAL-Aktivität weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist. Es ist daher davon auszugehen, dass alle Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter eine ähnliche Schwere der Erkrankung und den schnell progredienten und fatalen Krankheitsverlauf unabhängig von der Herkunft und anderen demografischen Merkmalen aufweisen. Zudem gab es im Hinblick auf die Anwendung von Sebelipase alfa nur geringfügige Abweichungen von dem in der aktuell gültigen Produktinformation empfohlenen Dosierungsschema. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie LAL-CL03 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

## Studie LAL-CL08

### *Studiendesign der Studie LAL-CL08*

Zum Zeitpunkt der Initiierung der Studie LAL-CL08 standen noch keine zugelassenen Therapien des LAL-Mangels zur Verfügung. Die zu diesem Zeitpunkt noch laufende Studie LAL-CL03 (VITAL) diente vor allem zur Beurteilung des Effektes von Sebelipase alfa auf das Gesamtüberleben bei Säuglingen, die innerhalb der ersten 6 Lebensmonate eine Gedeihstörung aufwiesen. Ziel der Studie LAL-CL08 war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Sebelipase alfa bei einer breiteren Population von Säuglingen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel zu untersuchen, die auch Säuglinge ohne Gedeihstörung einschloss.

Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie, in der Säuglinge mit schnell progredientem LAL-Mangel mit Sebelipase alfa behandelt wurden. Die Studie fand global an 6 Studienzentren statt. Die Patientencharakteristika und demografischen Daten sind in der Tabelle 4-116 zusammengefasst und werden im Abschnitt Studienpopulation beschrieben. Die Studie bestand aus einer dreiwöchigen Screening-Phase, einer Behandlungsphase von bis zu 3 Jahren und einer Nachkontrolle mindestens 4 Wochen nach dem Erhalt der letzten Infusion.

### *Ein- und Ausschlusskriterien der Studie LAL-CL08*

Ein Patient musste alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um zur Studie zugelassen zu werden:

- Für den Patienten lag eine schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten für die Teilnahme an der Studie vor.
- Eine bestätigte Diagnose von LAL-Mangel durch ein vom Sponsor genehmigtes Zentrallabor lag vor.
- Nach Ansicht des Prüfarztes und des Sponsors bestanden erhebliche klinische Befürchtungen einer raschen Progression der Krankheit, die ein dringendes medizinisches Eingreifen erfordern. Symptome umfassten, waren aber nicht beschränkt auf folgende:
  - Auffällige abdominale Distension und Hepatomegalie,
  - Gedeihstörung, belegt durch
    - Größenabhängiges Gewicht (weight for height) liegt 2 oder mehr Standardabweichungen unter dem Mittelwert für Geschlecht und Alter *oder*
    - die Gewichtskurve sank um mehr als 2 Hauptperzentillinien der WHO-Wachstumskurven (1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) ab, nachdem zuvor ein stabiles Wachstumsmuster erreicht worden war.
  - Störung der Koagulation (z.B. Erfordernis für Bluttransfusionen; zwei Werte von Prothrombinzeit > 15 s oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit > 40 Sekunden),

- Schwere Anämie (z.B. Voraussetzung für Bluttransfusionen oder Hämoglobin < 8 g/dL)
- Geschwister mit schnell progredientem LAL-Mangel.

Zudem wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- Andere klinisch bedeutsame Erkrankungen oder Komorbiditäten die laut Prüfarzt oder Sponsor mit der Studie interferieren würden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf folgende:
  - Zusätzliche angeborene schwere Anomalien,
  - Schwere Infektion, die innerhalb der letzten 14 Tage eine parentale antiinfektive Behandlung erforderte,
  - Anhaltender Kreislaufkollaps, der mehr als 48 Stunden ionotrope Unterstützung erforderte,
  - Herzinsuffizienz,
  - Akutes oder chronisches Nierenversagen
  - Andere mildere Umstände wie lebensbedrohliche Unterernährung oder schnell progrediente Lebererkrankung.
- Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion > 8 Monate alt waren.
- Patienten, die ein anderes Prüfpräparat in den letzten 14 Tagen vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion erhalten hatten.
- Vorliegen myeloablativer Vorbereitungen oder anderer systemischer Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation.
- Patienten mit einer früheren hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation.
- Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Hühnereiweiß.

### ***Patientenrelevante Endpunkte der Studie LAL-CL08***

Im Rahmen der Studie wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben:

- Überleben: Anteil der Patienten, die über den 12. Lebensmonat sowie über den 18., 24. und 36. Lebensmonat hinaus überlebten.
- Hepatomegalie
- Splenomegalie
- Altersabhängiges Gewicht (WFA)
- Allgemeine kindliche Entwicklung
- ALT-Konzentration

Die Endpunkte bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit umfassten die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE), TEAEs (Treatment Emergent Adverse Events), Infusions-assoziierte Reaktionen und Tests auf Anti-Drug-Antikörper (ADA).

***Prüfintervention und Dosierung in der Studie LAL-CL08***

Alle teilnahmeberechtigten Patienten erhielten wiederholt intravenöse (IV) Infusionen mit Sebelipase alfa. Die Infusionsdauer betrug dabei 2 Stunden, während eine konstante Rate von nicht mehr als 4 ml/kg/h eingehalten wurde. Alle Patienten wurden zu Beginn der Studie mit Sebelipase alfa mit einer Dosis von 1 mg/kg wöchentlich behandelt. Eine Dosiserhöhung auf 3 mg/kg wöchentlich war nach Genehmigung durch den Prüfarzt und den Sponsor bei allen Patienten möglich, die ein suboptimales Ansprechen auf die Therapie zeigten. Zwei oder mehr der folgenden Kriterien musste ein Patient erfüllen, um für eine Dosis-Eskalation in Frage zu kommen:

- Keine Gewichtszunahme von durchschnittlich 5 g/kg Körpergewicht pro Tag und das Erfüllen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien:
  - Z-Wert des körperlängen- oder körperhöhenabhängigen Gewichts gemäß WHO < -2
  - Z-Wert der altersabhängigen Körperlänge oder Körperhöhe gemäß WHO < -2
  - Z-Wert des altersabhängigen Gewichts gemäß WHO < -2
- Albumin < 3,5 g/dL;
- ALT > 2 × Obergrenze des Normalwerts (ULN);
- Andauernder Bedarf für Blut- und/oder Thrombozytentransfusionen.

Wenn Patienten nach mindestens 4 Infusionen mit einer Dosis von 3 mg/kg wöchentlich weiterhin ein suboptimales Ansprechen zeigten, konnte die Dosis nach Absprache mit dem Sponsor und dem Safety Review Committee (SRC) auf 5 mg/kg erhöht werden. In seltenen Fällen konnte diese Dosiserhöhung auch schon vor den 4 Infusionen in Betracht gezogen werden, wenn sowohl Sponsor als auch SRC zustimmten. In Großbritannien wurde durch ein lokales Amendment 3.1 (UK: 07.01.2016) in seltenen Fällen eine Dosis-Eskalation auf 7,5 mg/kg wöchentlich erlaubt, wenn die Krankheit trotz Gabe von 5 mg/kg Sebelipase alfa wöchentlich fortschritt. Diese Dosiserhöhung musste nach gründlicher Fallprüfung zwischen Prüfarzt und Sponsor abgestimmt und durch das SRC genehmigt werden. Patienten, die eine Dosis von 3 mg/kg wöchentlich nicht vertrugen, erhielten eine Dosisreduktion mit der nächstmöglichen Dosierung von 1 mg/kg. Patienten, die trotz Maßnahmen zur Bewältigung von Infusions-assoziierten Reaktionen diese geringere Dosis nicht vertrugen, sollten von der Studie ausgeschlossen werden. In der Studie LAL-CL08 traten keine Studienabbrüche aufgrund von Unverträglichkeiten auf.

***Stichprobenumfang der Studie LAL-CL08***

Die Anzahl an Studienteilnehmern lag bei 10 Patienten und wurde durch praktische Überlegungen bestimmt. Es lag kein systematischer Plan zur Stichprobengrößenberechnung vor, da es sich bei dem LAL-Mangel im Säuglingsalter um eine sehr seltene Erkrankung handelt.

### **Analysepopulationen der Studie LAL-CL08**

Dem Full Analysis Set (FAS) wurden alle Patienten zugeteilt, die jegliche Menge des Prüfpräparates erhielten. Diese Gruppe entspricht der ITT-Population. Weitere Analysepopulationen wurden nicht definiert.

### **Patientenfluss der Studie LAL-CL08**

Alle 10 gescreenten Patienten begannen die Behandlung mit Sebelipase alfa in einer Dosis von 1 mg/kg wöchentlich. Von zehn Patienten verstarb einer im ersten Lebensjahr, alle anderen neun Patienten erreichten ihr erstes Lebensjahr. Ein weiterer Patient verstarb im zweiten Lebensjahr. Die verbleibenden 8 Patienten schlossen die Studie ab, wobei zwei Patienten nach 123 Wochen bzw. 156 Wochen Behandlung mit Sebelipase alfa im Rahmen der Studie auf die dann kommerziell verfügbare Therapie wechselten.

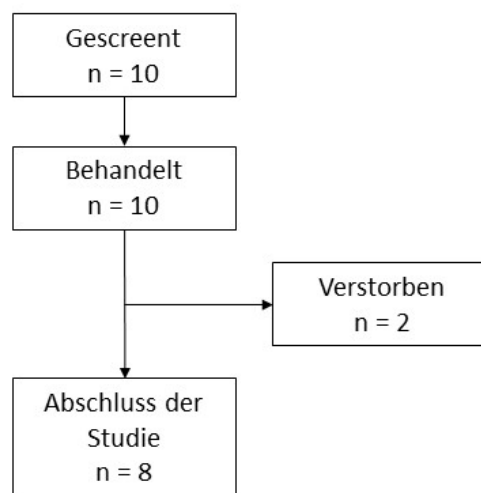


Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie LAL-CL08

### **Datenschnitte der Studie LAL-CL08**

Der letzte Patient schloss die Studie am 30.10.2018 ab. Der dazugehörige Studienbericht wurde am 04.04.2019 erstellt. Im Nutzendossier werden die finalen Daten der Studie berichtet.

### **Studienpopulation der Studie LAL-CL08**

Die Studie schloss zehn Patienten ein. Das Geschlechtsverhältnis war mit fünf Jungen und fünf Mädchen ausgeglichen. Die Patienten waren überwiegend asiatisch (6/10 Patienten, 66 %). Jeweils 1/10 Patienten (10 %) war weiß, Indianer oder in Alaska geborener Amerikaner. 2/10 Patienten (20 %) hatten einen anderen ethnischen Hintergrund. Keiner der Patienten war Latino.

Das durchschnittliche Eintrittsalter in die Studie betrug 2,66 Monate (SD = 1,2 Monate; Median = 2,8 Monate). Das altersabhängige Gewicht der Patienten lag mit durchschnittlich 51,16 Perzentilen zu Geburt im Normalbereich, wobei Werte von 16,9 bis 100 Perzentile

beobachtet wurden. Die ALT-Serumkonzentration zur Baseline war bei einem Patienten massiv erhöht, bei drei weiteren Patienten ebenfalls erhöht, bei vier Patienten lag sie im Normbereich. Auf alle zehn Patienten traf das Kriterium der frühen Gedeihstörung zu.

### **Spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten der Studie LAL-CL08**

Tabelle 4-118: Spezifische Krankheitsgeschichte (nach SOC und PT) der Studienpopulation der Studie LAL-CL08 zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

<b>Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)</b>	<b>Patienten der Studie LAL-CL08, n (%); FAS, N = 10</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>	
Anämie	7 (70)
Splenomegalie	3 (30)
Lymphadenopathie	2 (20)
Thrombozytopenie	2 (20)
Abdominale Lymphadenopathie	1 (10)
Koagulopathie	1 (10)
Lymphknotenentzündung	1 (10)
<b>Herzerkrankungen</b>	
Tachykardie	1 (10)
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	
LAL-Mangel	4 (40)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Verkalkung der Nebenniere	5 (50)
Erkrankung der Nebenniere	1 (10)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	
Erbrechen	8 (80)
Blähungen	4 (40)
Durchfall	4 (40)
Refluxkrankheit	2 (20)
Aszites	1 (10)
Flatulenz	1 (10)
Gastrointestinale Erkrankung	1 (10)
Nabelbruch	1 (10)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Pyrexie	1 (10)
Peripheres Ödem	1 (10)
Narbe an der Impfstelle	1 (10)
<b>Hepatobiliäre Erkrankungen</b>	
Hepatomegalie	6 (60)

<b>Systemorganklassen (SOC)</b> <b>Bevorzugte Bezeichnung (PT)</b>	<b>Patienten der Studie LAL-CL08, n (%);</b> <b>FAS, N = 10</b>
Hepatosplenomegalie	3 (30)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Parainfluenzavirus-Infektion	1 (10)
Pathogenresistenz	1 (10)
Sepsis	1 (10)
<b>Untersuchungen</b>	
Serumferritin erhöht	3 (30)
Abnormaler Leberfunktionstest	2 (20)
Atemfrequenz erhöht	1 (10)
Abnormale Knochemarkaspiration	1 (10)
Blutlactatdehydrogenase erhöht	1 (10)
Bluttriglyzeride erhöht	1 (10)
Abnormale Lipide	1 (10)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörung</b>	
Gedeihstörung	5 (50)
Hypoalbuminämie	3 (30)
Kachexie	1 (10)
Elektrolytstörung	1 (10)
Hypoglykämie	1 (10)
Metabolische Azidose	1 (10)
Vitamin D-Mangel	1 (10)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Muskelmasse	1 (10)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Hypotonie	1 (10)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Reizbarkeit	1 (10)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Tachypnoe	2 (20)
Husten	1 (10)
Pleuraerguss	1 (10)
Respiratorische Azidose	1 (10)
Lungenversagen	1 (10)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Hauterkrankung	1 (10)
<b>Soziale Umstände</b>	



Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Patienten der Studie LAL-CL08, n (%); FAS, N = 10
Falsche Ernährung	1 (10)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Hypertonie	1 (10)
FAS: Full analysis set; n: Patienten, für die entsprechende Daten vorlagen	

Die spezifische Krankheitsgeschichte zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie LAL-CL08 ist in der Tabelle 4-118 dargestellt. Alle 10 Patienten der Studie wiesen zu Studienbeginn Zeichen eines rasch fortschreitenden LAL-Mangels auf. Dazu gehörten eine ausgeprägte abdominale Distension/Hepatomegalie, Gedeihstörung, Gerinnungsstörung (Koagulopathie), schwere Anämie sowie eine Leberdysfunktion und hämatologische Auffälligkeiten.

Die meisten Patienten waren von Erbrechen (8/10 Patienten, 80 %) und Anämie (7/10 Patienten, 70 %) betroffen. 6/10 Patienten (60 %) litten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unter Hepatomegalie und bei jeweils 5/10 Patienten (50 %) lag eine Gedeihstörung und eine Verkalkung der Nebenniere vor. Außerdem litten zu Studienbeginn jeweils 4/10 Patienten (40 %) unter Blähungen und Durchfall. Eine Splenomegalie bzw. Hepatosplenomegalie sowie eine Hypoalbuminämie und erhöhte Serumferritinwerte wurden bei jeweils 3/10 Patienten (30 %) festgestellt. Lymphadenopathie und Thrombozytopenie sowie eine Refluxkrankheit, ein abnormaler Leberfunktionstest und Tachypnoe lagen zu Studienbeginn bei jeweils 2/10 Patienten (20 %) vor. Weitere Erkrankungen und Krankheitsanzeichen wie Koagulopathie, abnormale Lipide und Pyrexie betrafen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses jeweils 1/10 Patienten (10 %).

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

LAL-Mangel ist eine Erkrankung, die auf einen genetischen Defekt zurückzuführen ist, der als solcher insbesondere bei Säuglingen ohne jegliche LAL-Aktivität weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist. Es ist daher davon auszugehen, dass alle Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter eine ähnliche Schwere der Erkrankung und den schnell progredienten und fatalen Krankheitsverlauf unabhängig von der Herkunft und anderen demografischen Merkmalen aufweisen. Zudem gab es im Hinblick auf die Anwendung von Sebelipase alfa nur geringfügige Abweichungen von dem in der aktuell gültigen Produktinformation empfohlenen Dosierungsschema. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie LAL-CL08 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

## **Studie LAL-1-NH01**

### ***Studiendesign der Studie LAL-1-NH01***

LAL-Mangel ist eine sehr seltene Erkrankung und es gibt daher wenige Daten zur Symptomatik der Erkrankung und zu dem natürlichen Krankheitsverlauf. Insbesondere der Krankheitsverlauf

der Patienten im Säuglingsalter ist in der Literatur nur unzureichend beschrieben. Aus diesem Grund wurde die retrospektive Studie LAL-1-NH01 durchgeführt. Ziel dieser Studie war es, das Krankheitsbild des LAL-Mangels und den Krankheitsverlauf der sehr seltenen schnell progredienten Form im Säuglingsalter zu untersuchen und darzustellen. Diese Studie sollte dabei als Referenz für die Wirksamkeitsstudien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 von Sebelipase alfa mit Säuglingen mit schnell progredientem LAL-Mangel dienen. Die Bedingungen, um eine externe bzw. historische Kontrolle heranziehen zu können, waren mit dem vorliegenden fatalen Krankheitsverlauf und den fehlenden Behandlungsmöglichkeiten erfüllt (gemäß ICH E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials) (132).

Die LAL-1-NH01-Studie ist eine multinationale und multizentrische Studie, an der 21 Zentren aus sechs Ländern (USA, Vereinigte Königreich, Kanada, Ägypten, Frankreich, Italien) teilnahmen. Es wurden ausschließlich Zentren angeschrieben, in denen der Prüfarzt bereits Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter vorweisen konnte. Alle eingeschlossenen Patienten wurden nach dem 01. Januar 1985 diagnostiziert. Einschlusskriterien waren eine bestätigte und dokumentierte Diagnose mittels DNA-Sequenzierung (2 Mutationen) oder LAL-Enzymaktivität. Alle Daten, u.a. Geburtsdatum, Geschlecht, Sterbedatum oder Sterbealter, Geburtsgewicht und mindestens eine weitere Messung, die mindestens vier Wochen später erfolgte, und Daten zu Behandlungen, wurden retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Die Patientencharakteristika und demografischen Daten sind in Tabelle 4-116 zusammengefasst und werden im Abschnitt Studienpopulation beschrieben.

### ***Ein- und Ausschlusskriterien der Studie LAL-1-NH01***

Ein Patient musste die folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:

- Klinische Diagnose des LAL-Mangels in den ersten 2 Lebensjahren, die durch eine Messung der LAL-Enzymaktivität (auffälliger relativer Wert im Vergleich zu Normwerten des Testlabors) oder durch eine Mutationsanalyse des LIPA-Gens bestätigt wurde.
- Vorliegen einer minimalen definierten Datenlage:
  - Geburtsdatum
  - Geschlecht
  - Sterbedatum oder Sterbealter
  - Geburtsgewicht (oder erste Gewichtsmessung) und mindestens eine weitere Messung, die mindestens 4 Wochen später, jedoch vor der Initiierung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder einer ERT zur Behandlung des LAL-Mangels stattfand
  - Diagnosestellung: Ergebnisse, Datum und Angaben zum Prüfzentrum, welches die Messung der LAL-Enzymaktivität bzw. die Mutationsanalyse durchführte

- Datum der Einleitung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (wenn zutreffend)
- Datum des Behandlungsbeginns der ERT zur Behandlung des LAL-Mangels (wenn zutreffend)

Das ursprüngliche Protokoll (26.07.2010) schloss lebende Patienten und Patienten aus, die myeloablative Vorbereitungen oder andere systemische Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder Lebertransplantation erhalten hatten. Nach Amendment 1 (09.11.2010) wurde die Aufnahme auf Patienten mit HSCT ausgedehnt, da diese Behandlung trotz geringer Datenmenge über deren Wirksamkeit häufiger als angenommen durchgeführt wurde. Es sollte dadurch eine angemessene Charakterisierung des Krankheitsbildes und des Fortschreitens der Krankheit gewährleistet sowie eine Selektionsverzerrung vermieden werden. Nach Amendment 2 (07.09.2011) wurden aufgrund von Bedenken hinsichtlich einer potenziellen Verzerrung ebenfalls lebende Patienten eingeschlossen. Diese Änderung beruht auf den Erfahrungen mit einem Patienten mit dem schnell progredienten LAL-Mangel, dessen Überleben den erwarteten Bereich überschritt.

#### ***Patientenrelevante Endpunkte der Studie LAL-1-NH01***

Der primäre Endpunkt der LAL-1-NH01 war das Überleben bis zum 12. Lebensmonat. Berichtet wurden dabei die Überlebenden bis zum 12. und darüber hinaus bis zum 18., 24., 36., 48. und 60. Lebensmonat. Da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt, um historische Referenzwerte für den natürlichen Krankheitsverlauf des schnell progredienten LAL-Mangels im Säuglingsalter zu erhalten, wurden keine weiteren Endpunkte als solche definiert.

Aus den medizinischen Unterlagen der Patienten konnten allerdings Informationen zu mindestens den folgenden Endpunkten extrahiert werden:

- Hepatomegalie
- Splenomegalie
- Altersabhängiges Gewicht (WFA)
- ALT-Konzentration

Endpunkte bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit wurden nicht erhoben oder gemeldet, da in dieser Studie keine Interventionen durchgeführt wurden. Bei Interventionen, die möglicherweise zuvor im Rahmen der normalen klinischen Versorgung vorgenommen wurden, schloss der retrospektive Charakter der Datenerhebung eine zuverlässige Zuordnung der Zusammenhänge mit potenziellen Nebenwirkungen aus.

#### ***Datenschnitte der Studie LAL-1-NH01***

In dieser Studie wurden keine Datenschnitte vorgenommen. Die finalen Studiendaten werden präsentiert. Um eine ausreichende Beobachtungsdauer zu gewährleisten, wurden Patienten mit

Diagnose bis zum 30.09.2011 für die Studie in Betracht gezogen. Die Studie wurde am 11.03.2013 beendet, der Studienbericht wurde am 27.12.2013 finalisiert.

### ***Stichprobenumfang der Studie LAL-I-NH01***

Eine Rekrutierung von etwa 40 Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter war geplant. Es wurde angenommen, dass diese Studiengröße eine angemessene Studienpopulation dieser sehr seltenen Erkrankungsform darstellt. Zur Abschätzung wurde eine Analyse zur Präzision des 95 %-KI mittels hypothetischen Überlebensraten im 12. Lebensmonat durchgeführt. Da Säuglinge mit LAL-Mangel in der Regel im ersten Lebensjahr versterben, wurden hypothetische Überlebensraten von 2,5 % (1/40 Patienten) und 10 % (4/40 Patienten) angenommen. Zweiseitige exakte 95 %-KI der Überlebensraten 2,5 % bzw. 10 % wurden auf [0,06 %; 13,2 %] bzw. [2,8 %; 23,7 %] geschätzt. Die Präzision (Breite) der hypothetischen KI für die gegebene Studiengröße wurde für diese sehr seltene Erkrankung als angemessen erachtet. Weitere statistische Analysen zur Berechnung der Studiengröße wurde nicht durchgeführt.

Aus dieser Population wurde zunächst eine Patientengruppe definiert, die als Kontrollgruppe für die LAL-CL03-Studie herangezogen wurde, um als historische Referenz der natürlichen Überlebenszeit von Säuglingen mit einem LAL-Mangel zu dienen. Diese Gruppe wurde im Anschluss ebenfalls als Vergleichsgruppe für die LAL-CL08-Studie herangezogen. Diese Vergleichsgruppe setzte sich aus unbehandelten Patienten zusammen, die eine bestätigte Gedeihstörung im Sinne einer zu geringen Gewichtsentwicklung vor dem sechsten Lebensmonat aufwiesen und umfasste 21 Patienten. Frühe Gedeihstörungen waren definiert als folgende Kriterien, die innerhalb der ersten 6 Lebensmonate auftraten:

- Abnehmendes Gewicht über mindestens 2 der 11 Perzentile laut WHO-WFA-Tabelle (weight for age, altersabhängige Gewicht) (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) ODER
- Körpergewicht in kg lag unter dem 10. Perzentil laut WHO-WFA-Tabelle und der Patient zeigte keine Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Phase ODER
- Verringerung des Geburtsgewichtes um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling.

Eine ursprünglich geplante Beschränkung auf Patienten, die keine myeloablativen Vorbereitungen oder andere systemische Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation erhalten hatten, wurde mittels Amendments rückgängig gemacht.

Tabelle 4-119: Übersicht über die definierten Populationen in LAL-1-NH01

Population	Beschreibung	Anzahl der Patienten
1)	Patienten, die unbehandelt <sup>a</sup> waren und frühen Gedeihstörungen <sup>b</sup> aufwiesen	N = 21
2)	Patienten, die unbehandelt <sup>a</sup> waren, aber das Kriterium der frühen Gedeihstörungen <sup>b</sup> nicht aufweisen mussten (= Population 1 plus unbehandelte <sup>a</sup> Patienten ohne frühe Gedeihstörungen <sup>b</sup> ) (Sensitivitätsanalyse)	N = 25
<p>a: Unbehandelt wird definiert als Patienten, die keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation hatten.</p> <p>b: frühe Gedeihstörungen waren definiert, als Säuglinge, welche innerhalb der ersten 6 Lebensmonate die folgenden Kriterien erfüllen: Abnehmendes Gewicht über mindestens 2 der 11 Perzentile laut WHO-WFA-Tabelle (weight for age, altersabhängige Gewicht) (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) ODER Körpergewicht in kg lag unter dem 10. Perzentil laut WHO-WFA-Tabelle und der Patient zeigte keine Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Phase ODER Verringerung des Geburtsgewichtes um &gt; 5 % bei einem &gt; 2 Wochen alten Säugling</p>		

Da in der LAL-CL03-Studie durch Amendment 8 ein Patient in die Studie aufgenommen wurde, der das Kriterium der frühen Gedeihstörung nicht erfüllte, wurde dementsprechend auch eine zweite Patientengruppe der LAL-1-NH01-Studie betrachtet. Diese zweite Patientengruppe umfasste Patienten, die unbehandelt im Sinne einer nicht stattgehabten hämatopoetischen Stammzell- und/oder Lebertransplantation waren und nicht das zusätzliche Kriterium früher Gedeihstörungen erfüllen mussten. Diese Population bestand aus 25 Patienten und wurde als zusätzliche historische Kontrollgruppe für den historischen Vergleich mit den Patienten der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 herangezogen.

#### ***Patientenfluss der Studie LAL-1-NH01***

Vierzig Patienten wurden identifiziert, von denen 36 Patienten nach Beurteilung der Eignung nach Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen wurden. Ein weiterer Patient wurde im Laufe der Datenerhebung ausgeschlossen, da er in die klinische Studie LAL-CL03 (VITAL) überführt wurde. Somit verblieben 35 Patienten.

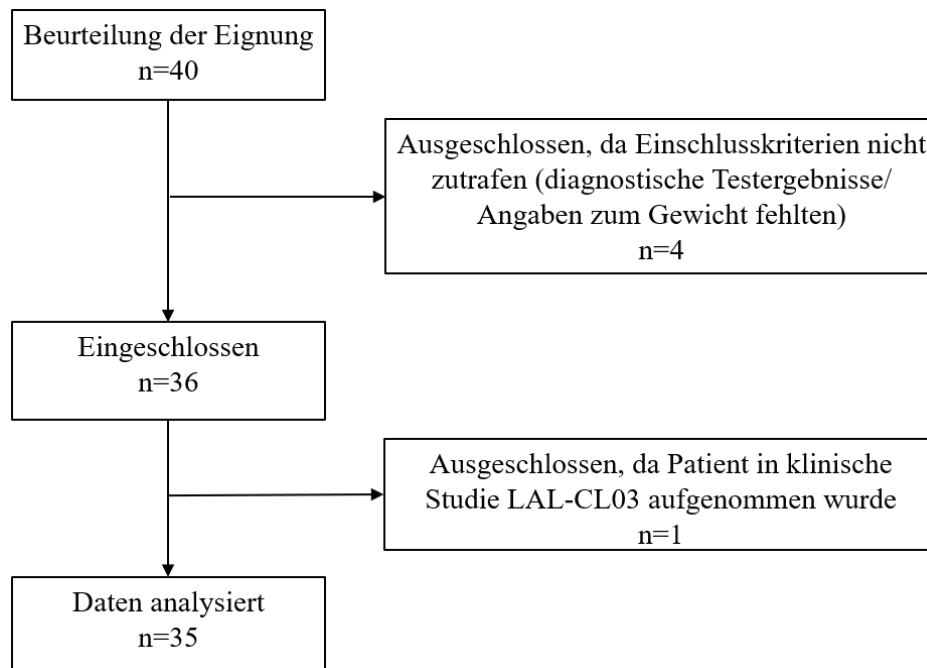


Abbildung 4-7: Patientenfluss der LAL-1-NH01-Studie

### ***Studienpopulation der Studie LAL-1-NH01***

#### *Unbehandelte Patienten mit frühen Gedeihstörungen (N = 21)*

Das Geschlechterverhältnis innerhalb der Gruppe unbehandelter Patienten mit frühen Gedeihstörungen war mit 10/21 Jungen (47,6 %) und 11/21 Mädchen (52,4 %) ausgewogen. Die Mehrzahl der Patienten, nämlich 8/21 Patienten (38 %) hatte einen asiatischen Hintergrund. Weitere 6/21 Patienten (29 %) hatten einen kaukasischen Hintergrund. 4/21 Patienten (19 %) hatten einen anderen ethnischen Hintergrund und von 3/21 Patienten (14 %) lagen keine Informationen zum ethnischen Hintergrund vor.

Das Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung betrug 2,75 Monate (SD = 0,96 Monate; Median = 2,63 Monate). Das altersabhängige Geburtsgewicht konnte nicht bei allen Patienten ermittelt werden, daher wurde der erste gemessene Wert beschrieben. Dieser lag mit durchschnittlich 48,3 Perzentilen im Normalbereich, mit einer Spannweite von 0 bis 91 Perzentilen. Von 16 Patienten konnte der ALT-Wert vor der Diagnose festgestellt werden, dieser war mit durchschnittlich 176,1 U/L deutlich erhöht.

#### *Unbehandelte Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörungen (N = 25)*

Das Geschlechterverhältnis blieb mit 13/25 Jungen (52 %) und 12/25 Mädchen (48 %) ausgewogen. Die Mehrzahl der Patienten dieser Gruppe hatte einen kaukasischen (9/25 Patienten, 36 %) oder asiatischen (8/25 Patienten, 32 %) ethnischen Hintergrund. Jeweils 4/25 Patienten (16 %) hatten einen anderen bzw. einen unbekanntem ethnischen Hintergrund.

Das Durchschnittsalter bei der Diagnose betrug 3,43 Monate (SD = 3,23 Monate; Median = 2,63 Monate). Das altersabhängige Geburtsgewicht konnte nicht bei allen Patienten ermittelt werden, daher wurde der erste gemessene Wert beschrieben. Dieser lag mit durchschnittlich 41,5 Perzentilen auch in dieser Gruppe im Normalbereich, mit einer Spannweite von 0 bis 91 Perzentilen. Von 18 Patienten konnte der ALT-Wert vor der Diagnose festgestellt werden, dieser war mit durchschnittlich 161,6 U/L deutlich erhöht.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

LAL-Mangel ist eine Erkrankung, die auf einen genetischen Defekt zurückzuführen ist, der als solcher insbesondere bei Säuglingen ohne jegliche LAL-Aktivität weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist. Es ist daher davon auszugehen, dass alle Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter eine ähnliche Schwere der Erkrankung und den schnell progredienten und fatalen Krankheitsverlauf unabhängig von der Herkunft und anderen demografischen Merkmalen aufweisen. Außerdem wurden in der Studie LAL-CL03 7/9 Patienten (77,8 %) und in der Studie LAL-CL08 9/10 Patienten (90 %) in europäischen Studienzentren untersucht und behandelt. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie LAL-1-NH01 sowie die Ergebnisse der historischen Vergleiche mit den Ergebnissen der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

## **Studie LAL-CL06**

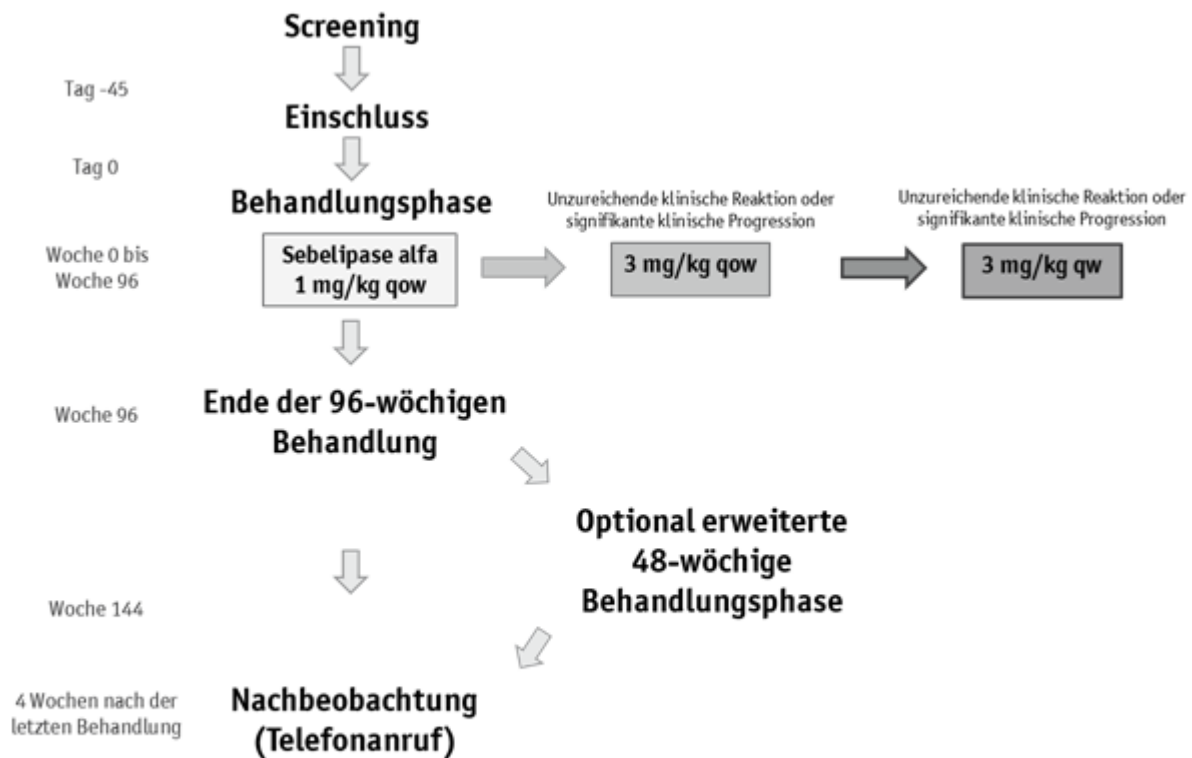
### ***Studiendesign der LAL-CL06-Studie***

Bei der Studie LAL-CL06 handelt es sich um eine offene, einarmige multizentrische Studie der Phase II, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel untersucht. Letztendlich wurden 31 Patienten ab einem Einschlussalter von acht Monaten, die an LAL-Mangel litten, in die Studie eingeschlossen. Es wurden dabei auch solche Patienten aufgenommen, die aus früheren klinischen Studien möglicherweise aufgrund des Alters, der Krankheitsprogression, der früheren Behandlung durch hämatopoetische Stammzellen oder Lebertransplantation, weniger häufigen Krankheitsmanifestationen oder Krankheitsmerkmalen, die die Teilnahme an einer Placebo-kontrollierten Studie verhinderten, ausgeschlossen wurden. Die Studienpopulation entspricht der Zielpopulation für Sebelipase alfa gemäß Zulassung. Die Patientencharakteristika und demografischen Daten sind in Tabelle 4-120 zusammengefasst und werden im Abschnitt Studienpopulation beschrieben.

An der Studie waren 21 Studienzentren in 15 Ländern beteiligt. Zu den Studienorten zählten Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Kroatien, Dänemark, Deutschland, Italien, Mexiko, Niederlande, Russland, Spanien, Türkei, das Vereinigte Königreich (UK) und die Vereinigten Staaten (US). Die Studie begann am 24. Juni 2014 und endete am 28. Dezember 2017.

Die Studie umfasste eine 45-tägige Screening-Periode, eine 96-wöchige Behandlungsdauer, die durch Amendment 2, global, 16.12.2015, auf insgesamt 144 Wochen ausgeweitet wurde, sowie einer telefonischen Nachbeobachtung mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Abbildung 4-8). Die verlängerte Behandlungsdauer wurde eingeführt, um

Patienten, die in Ländern leben, in denen Sebelipase alfa noch nicht kommerziell verfügbar ist, eine weitere Behandlung zu ermöglichen.



Durch das zweite globale Amendement (16.12.2015) wurde eine 48-wöchige Behandlungsphase hinzugefügt, um den Patienten eine Behandlung mit Sebelipase alfa auch weiterhin zu gewähren. qow: jede zweite Woche, qw: jede Woche

Abbildung 4-8: Studienablauf der LAL-CL06-Studie.

### ***Ein- und Ausschlusskriterien der LAL-CL06-Studie***

Um zu der Studie zugelassen zu werden, mussten die Patienten > 8 Monaten alt sein und eine bestätigte Diagnose des LAL-Mangels basierend auf einem Trockenbluttest (dried blood spot test, DBS), der die LAL-Aktivität analysiert, aufweisen. Für Patienten mit Lebertransplantationen oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) mussten in beiden Allelen des *LIPA*-Gens durch molekulargenetische Tests Mutationen nachgewiesen werden oder durch eine frühere dokumentierte Enzymaktivitätsergebnisse eine Diagnose des LAL-Mangels bestätigt sein. Zusätzlich mussten die Probanden mindestens eine dokumentierte klinische Manifestation von LAL-Mangel aufweisen. Diese klinischen Manifestationen umfassten für Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings > 8 Monate und < 4 Jahre alt waren, folgende:

- Dyslipidämie (definiert für LDL-C > 130 mg/dL; Triglyzeride > 200 mg/dL),



- Erhöhte Transaminasen ( $ALT \geq 1,5$ -Fach ULN (upper limit of normal) basierend auf alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereichen des Zentrallabors, welches den Test durchführte,
- Beeinträchtigt Wachstum, wie folgt definiert:
  - WFA (weight for age, altersabhängiges Gewicht) oder SFA (Stature for age) geringer als das alters- und geschlechtsspezifische fünfte Perzentil, gemäß normativer Daten der WHO (Patienten  $\leq 24$  Monate) oder der Centres for Disease Control and Prevention (CDC) (Personen  $> 24$  Monate und  $< 4$  Jahre alt) auf Grundlage von WFA- oder SFA-Diagrammen über mindestens 3 Monate vor Studienbeginn, oder
  - Geringe Gewichtszunahme, belegt durch ein berechnetes Gewichtsperzentil, das über 2 Hauptperzentil-Linien (99., 97., 95., 90., 75., 50., 25., 10., 5., 3. und 1.) auf einer WHO-Standardlinie (Patienten  $\leq 24$  Monate alt) oder der CDC (Patienten  $> 24$  Monate und  $< 4$  Jahre alt) auf Grundlage des WFA-Diagramms über einen Zeitraum von 6 Monaten vor Studienbeginn abnimmt
- Verdacht auf Resorptionsstörung (Malabsorption) mit:
  - Anhaltenden ungeklärten gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen und Blähungen, oder
  - Ungeklärte Anämie oder anderen Anomalien, die auf eine Malabsorption hindeuten (z.B. Osteomalazie, Hypoalbuminämie, verlängerte Blutungszeit aufgrund eines Vitamin-K-Mangels), und
  - Dokumentierte Erkrankung des Dünndarms anhand einer Biopsie des Dünndarms innerhalb eines Jahres vor dem Screening.
- Andere Manifestationen des LAL-Mangels nach Ansicht des Prüfarztes und in Absprache mit dem Sponsor (z.B. abnormale Herz- oder Lungenfunktion oder Lymphadenopathie).

Für Patienten  $\geq 4$  Jahren im Screening sollten mindestens eine der folgenden klinischen Manifestationen des LAL-Mangels vorliegen:

- Nachweis einer fortgeschrittenen Lebererkrankung (z.B. durch bildgebende Verfahren oder eine durch Biopsie bestätigte Zirrhose) beim Screening begleitet von:
  - Klinisch signifikantem Bluthochdruck, definiert durch einen hepatisch-venösen Druckgradienten (HVPg)  $\geq 10$  mmHg, oder
  - Dokumentierte Ösophagusvarizen beim Screening (historisch oder durch Ösophagogastroduodenoskopie (EGD)). Auf den Nachweis mittels EGD wurde verzichtet, wenn er aufgrund des hohen Risikos von endoskopischen Blutungen medizinisch kontraindiziert war, basierend auf Vorhandensein von Ösophagusvarizen auf innerhalb von 3 Monaten nach der Bewertung durchgeführter Endoskopie.
- Wiederauftreten der Erkrankung bei Patienten mit Leber- oder hämatopoetischen Transplantationen (z.B. Reakkumulation von Lipid enthaltenen Kupffer-Zellen, Wiederauftreten von Fibrose). Das Einschlusskriterium einer histologischen Bestätigung des Wiederauftretens der Erkrankung wurde durch das globale Amendment

1 (02.02.2015) aufgehoben. Es wurden auch Patienten aufgenommen die lediglich Anzeichen eines Wiederauftretens der Krankheit zeigten.

- Persistierende Dyslipidämie (definiert für LDL-C > 130 mg/dL, Triglyzeride > 200 mg/dL oder HDL-C < 40 mg/dL bei Männern und < 50 mg/dL bei Frauen), die persistiert trotz einer Behandlung über 3 oder mehr Monate mit einer oder mehreren lipidsenkenden Therapien wie Statinen, Cholesterinabsorptionsinhibitoren (Ezetimib), Kombinationstherapien (Einzelpille; Ezetimib / Simvastatin, Niacin / Simvastatin), Fibraten (Fenofibrat, Gemfibrozil, Fenofibrinsäure), Niacin oder Gallensäurekomplexbildnern (Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam)
- Verdacht auf Resorptionsstörung (Malabsorption) basierend auf den folgenden Manifestationen:
  - Dokumentierte Erkrankung des Dünndarms anhand einer Biopsie des Dünndarms innerhalb eines Jahres vor Screening und
  - Unerklärter Eisenmangel, Osteopenie, Gewichtsverlust oder chronischer Durchfall oder
  - Beeinträchtigtetes Wachstum bei Kindern, welches wie folgt definiert wurde:
    - WFA oder SFA geringer als das alters- und geschlechtsspezifische 5. Perzentil, gemäß normativer Daten der CDC auf Grundlage der WFA-Diagramme über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn, oder
    - Geringe Gewichtszunahme, belegt durch berechnete Gewichtspersentile, die über 2 Hauptperzentil-Linien (99., 97., 95., 90., 75., 50., 25., 10., 5., 3. und 1.) auf einer Standard-CDC-WFA-Tabelle über einen Zeitraum von 6 Monaten vor Studienbeginn abnimmt.
- Andere klinische Manifestationen des LAL-Mangels nach Ansicht des Prüfarztes und in Absprache mit dem Sponsor (z.B. abnormale Herz- oder Lungenfunktion oder das Vorliegen einer Lymphadenopathie durch Bildgebung oder Abtasten)

Zeugungsfähige Patienten sowie Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten sich bereit erklären, eine hochzuverlässige Methode der Empfängnisverhütung (erwartete Ausfallrate von weniger als 5 % pro Jahr) vom Screening bis 4 Wochen nach der letzten Studienmedikation zu verwenden. Außerdem sollten Frauen im gebärfähigen Alter zu Beginn der Studie einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen.

Patienten, die lipidsenkende Therapien erhalten, sollten vor der Behandlung mindestens 4 Wochen lang eine stabile Dosis des Medikaments oder ein stabiles Apherese-Schema einhalten und bereit sein, mindestens in den ersten 12 Wochen der Behandlung in der Studie auf einer stabilen Dosis zu bleiben. Patienten, die lipidsenkende Therapien oder Medikamente zur Behandlung von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (z.B. Glitazone, hochdosiertes Vitamin E, Metformin, Ursodesoxycholsäure (UDCA)) erhalten hatten, sollten mindestens

4 Wochen vor der Behandlung eine stabile Dosis des Medikaments erhalten haben und bereit sein, für mindestens die ersten 12 Behandlungswochen bei der stabilen Dosis zu bleiben.

Bei der Definition der Population von Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung wurde der Hinweis auf Child-Pugh-Klasse C in dem globalen Amendment 1 (02.02.2015) entfernt. Damit sollte gewährleistet werden, dass andere Klassifikationen schwerer Leberfunktionsstörungen zugelassen sind.

Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nicht für die Studie LAL-CL06 zugelassen:

- Der Patient erfüllte die Zulassungskriterien für eine weitere interventionelle Studie mit Sebelipase alfa bei LAL-Mangel, für die in der Region, in der der Patient behandelt werden sollte, Patienten rekrutiert wurden,
- Der Patient hat bekannte Ursachen einer aktiven Lebererkrankung außer LAL-Mangel, die nicht ausreichend behandelt wurden (z.B. chronische Virushepatitis, Autoimmunhepatitis, alkoholische Lebererkrankung),
- Der Patient ist nicht in der Lage oder nicht bereit, das Studienverfahren durchzuführen,
- Der Patient erhielt eine hämatopoetische Stammzell- oder eine Lebertransplantation weniger als 2 Jahre ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikation,
- Schwangere oder stillende Frauen,
- Patienten mit anderen Komorbiditäten als Komplikationen aufgrund von LAL-Mangel, die nach Ansicht des Prüfarztes und nach Rücksprache mit dem Sponsor innerhalb von 6 Monaten irreversibel sind oder mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden sind oder die Durchführung der Studie oder die Interpretation der Daten beeinträchtigen würden (z.B. übermäßiger Alkoholkonsum),
- Exposition gegenüber einem beliebigen Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen nach dem Screening auf ein kleines Molekül und 60 Tage nach dem Screening auf ein biologisches,
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Hühnereiweiß.

#### ***Patientenrelevante Endpunkte der LAL-CL06-Studie***

Das Ziel der Studie war hauptsächlich die Bewertung der Sicherheit von Infusionen mit Sebelipase alfa in der vorliegenden Studienpopulation, weshalb kein primärer Endpunkt definiert wurde. Es wurden folgende patientenrelevante sekundäre Endpunkte erhoben:

- Reduktion der ALT-Konzentration,
- Altersabhängiges Gewicht (WFA) für Patienten  $\leq 18$  Jahre,
- Leberbiopsie,
- Hepatomegalie mittels MRT,

- Leberfettanteil mittels MRT,
- Splenomegalie mittels MRT,
- Reduktion der LDL-C-Konzentration,
- Erhöhung der HDL-C-Konzentration,
- Fatigue mittels FACIT-Fatigue-Fragebogen von den Patienten ( $\geq 17$  Jahre) selbst bewertet. Neben Veränderungen der Werte im Zeitverlauf werden auch Responder-Analysen dargestellt,
- Funktions- und Gesamtentwicklung, bewertet mithilfe des Denver-II Entwicklungstests bei Kindern bis zu 6 Jahren,
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Fragebögen:
  - Leberspezifische Gesundheit mittels Fragebogen CLDQ bei Patienten  $\geq 17$  Jahre,
  - Lebensqualität bei Patienten 5 bis  $< 18$  Jahre mittels PedsQL™, von Patienten selbst bewertet.

Die Endpunkte bezüglich der Sicherheit umfassten die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegende UE, Infusions-assoziierte Reaktionen und Immunogenität mittels Tests auf Anti-Drug-Antikörper (ADA). Die Bestimmung der Immunogenität wurde im Zuge des globalen Amendments 1 vom 02.02.2015 in das Studienprotokoll aufgenommen.

### ***Prüfintervention und Dosierungen in der LAL-CL06-Studie***

Alle teilnahmeberechtigten Patienten erhielten wiederholt intravenöse (IV) Infusionen mit Sebelipase alfa in einer Endkonzentration von 0,1-1,5 mg/mL (globales Amendment 1, 02.02.2015). Bis einschließlich Woche 24 wurde empfohlen, Studieninfusionen über ungefähr 2 Stunden zu verabreichen. Nach Woche 24 konnten die Infusionen über ungefähr 1 Stunde verabreicht werden, je nachdem, wie die Patienten dies vertrugen. Es wurde empfohlen, die Infusionen mit einer konstanten Rate von nicht mehr als 4 mL/kg/h zu verabreichen. Nach Ermessen des Prüfarztes und nach Rücksprache mit dem Sponsor war eine verlängerte Infusionsdauer und/oder eine variierte Rate erlaubt.

Das Dosierungsschema der Studie LAL-CL06 ist in Abbildung 4-9 gezeigt. Die Anfangsdosis betrug 1 mg/kg Sebelipase alfa jede zweite Woche (alle zwei Wochen). Eine sequenzielle Steigerung der Dosis auf 3 mg/kg alle zwei Wochen und 3 mg/kg jede Woche (wöchentlich) war nach Nachweis der Krankheitsprogression erlaubt. Im Falle einer schlechten Verträglichkeit waren Dosisreduktionen zugelassen oder bei Patienten, die bei einer Dosis von 3 mg/kg wöchentlich Anzeichen einer klinischen Verbesserung und Stabilität über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen aufwiesen. Aufeinanderfolgende Infusionen sollten mindestens 7 Tage (bei Dosierung alle zwei Wochen) bzw. mindestens 5 Tage (für wöchentliche Dosierung) auseinander liegen.

Die Infusionen von Woche 0 bis Woche 48 wurden zunächst grundsätzlich am Studienzentrum vorgenommen. Nach Studienwoche 48 wurden den Patienten auch Infusionen zuhause unter

bestimmten Bedingungen erlaubt. So mussten die Dosis und der Ablauf der Infusionen der vorherigen 24 Wochen gleich sein. Außerdem durften keine moderaten bis schweren Hypersensitivitätsreaktionen aufgetreten sein, welche innerhalb der letzten 24 Wochen eines medizinisches Eingreifens bedurften und innerhalb der letzten 24 Wochen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse hervorriefen, die mit der Studienmedikation zusammenhängen. Die Infusion zuhause war außerdem von der Zustimmung des Sponsors, den lokalen Bestimmungen und der Verfügbarkeit einer regionalen Infrastruktur und weiteren notwendigen Ressourcen abhängig.

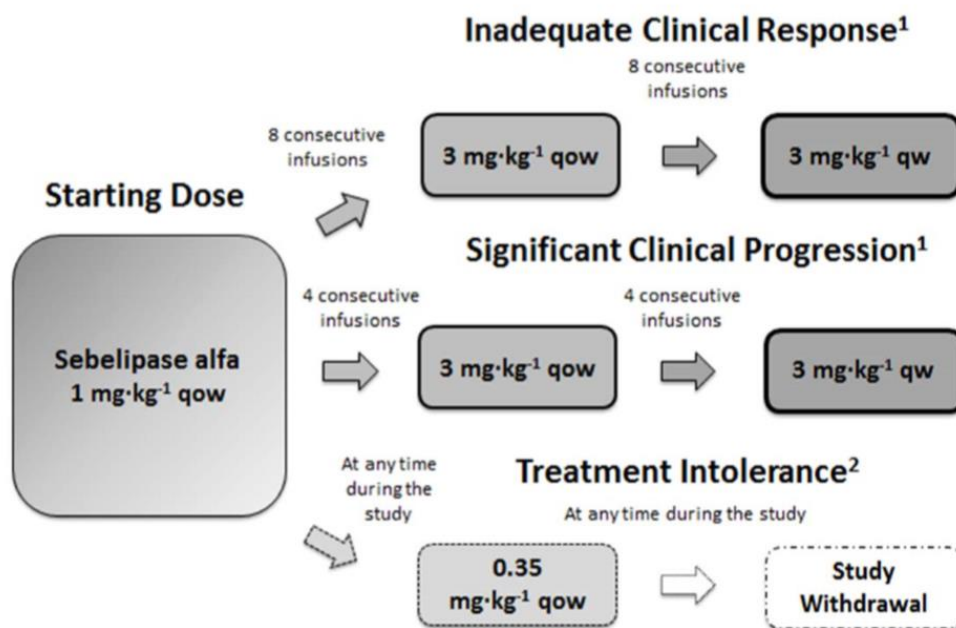


Abbildung 4-9: Dosierungsschema für die LAL-CL06-Studie. Über alle Dosiserhöhungen musste der Sponsor informiert werden. Zu jedem Zeitpunkt der Studie konnte aufgrund von Unverträglichkeit eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Eine Dosissteigerung auf > 1 mg/kg war nur bei Krankheitsprogression erlaubt.

### **Stichprobenumfang der LAL-CL06-Studie**

Die Studiengröße beruht auf Annahmen der Realisierbarkeit, daher wurden keine Stichprobengrößenberechnungen durchgeführt. Die Teilnehmerzahl von ca. 20 Teilnehmern zu Studienbeginn wurde durch das globale Amendment 1 am 02.02.2015 auf 30 Teilnehmer erhöht. Insgesamt wurden in der Studie 31 Patienten eingeschlossen. Das Full Analysis Set (FAS) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion mit Sebelipase alfa erhielten. Somit wurden alle eingeschlossenen Patienten für die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen berücksichtigt.

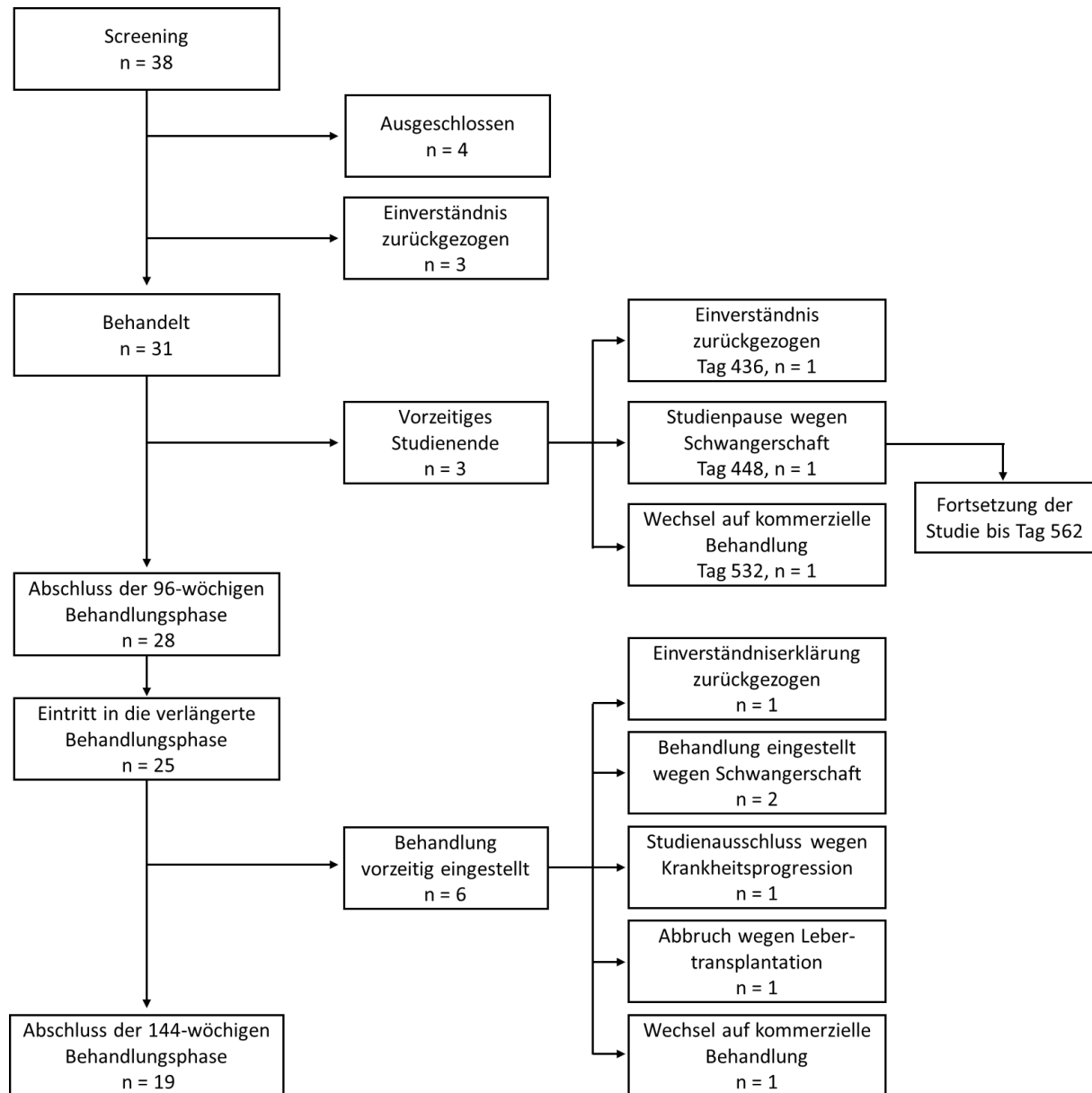
**Patientenfluss der LAL-CL06-Studie**

Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie LAL-CL06.

Der Patientenfluss der Studie LAL-CL06 ist in Abbildung 4-10 dargestellt. Insgesamt wurden 38 Patienten in der Screening-Phase untersucht, wobei sieben Patienten entweder nicht zugelassen wurden oder selbst das Einverständnis zurückzogen. 31 Patienten begannen die Behandlungsperiode. Alle Patienten erhielten Sebelipase alfa mit der geplanten Anfangsdosis von 1 mg/kg alle zwei Wochen. 28/31 Patienten (90 %) schlossen die 96-wöchige Behandlungsperiode ab. Von den drei Patienten, die diesen Behandlungszeitraum nicht beendeten, zog ein Patient die Einwilligung zurück und brach die Studie am Tag 436 (ca. 61. Woche) ab. Eine Patientin brach die Behandlung am Tag 448 (ca. 64. Woche) aufgrund einer Schwangerschaft ab, setzte die Studie aber bis zum Tag 562 (ca. 80. Woche) fort. Bei einem weiteren Patienten (1502-017) wurde die Behandlung mit Sebelipase alfa im Rahmen

der Studie am Tag 532 (ca. 76. Woche) abgebrochen, um zu einer kommerziellen Therapie mit Sebelipase alfa überzugehen. Patienten, die die Behandlung im Rahmen der Studie abbrachen, um zu einer kommerziellen Behandlung mit Sebelipase alfa zu wechseln, wurden generell als Patienten gezählt, die die Studie regulär abschlossen.

25 der 28 Patienten, die den 96-wöchigen Behandlungszeitraum abgeschlossen hatten, erhielten die Behandlung mit Sebelipase alfa während des verlängerten Behandlungszeitraums weiter. Insgesamt stellten 6/25 Patienten die Behandlung vorzeitig (vor Woche 144) ein, weil sie die Einwilligung zurückzogen (Patient 0501-006) oder aufgrund einer Schwangerschaft die Behandlung beendeten (Patientinnen 1506-002 und 0701-021). Ein weiterer Patient (1202-003) wurde am Tag 679 (ca. Woche 96) aufgrund des Fortschreitens der Krankheit vom Prüfarzt aus der Studienbehandlung ausgeschlossen. Ein Patient (0901-019) erhielt an Tag 953 (Woche 136) eine Lebertransplantation, die zum Studienabbruch führte. Ein weiterer Patient (1502-024) ging zu einer kommerziellen Therapie mit Sebelipase alfa über und schloss die daher den 144-wöchigen verlängerten Behandlungszeitraum nicht ab. Der Patient wurde dennoch als Patient gezählt, der die Studie regulär abschloss.

#### ***Datenschnitte der LAL-CL06-Studie***

Für den Leberbiopsie-Bericht erfolgte der Datenschnitt am 26. Januar 2017. Ein weiterer Datenschnitt wurde nach 96-wöchiger Behandlungsdauer am 27. März 2017 durchgeführt. Im vorliegenden Dossier sind die finalen Ergebnisse der Studie nach 144-wöchiger Behandlungsdauer dargestellt.

#### ***Demografie und krankheitsbezogene Charakteristika der Studienpopulation zur Baseline – Studie LAL-CL06***

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulation mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter der Studie LAL-CL06

<b>LAL-CL06 Sebelipase alfa</b>	
N	31
<b>Demografische Parameter</b>	
Geschlecht m/w; n (%)	19 (61) / 12 (39)
Ethnische Zugehörigkeit n (%)	Kaukasisch: 27 (87) Andere: 4 (13)
Ethnizität n (%)	hispanisch/Latino: 6 (19) nicht hispanisch/Latino: 25 (81)
Alter bei Einverständnis (Jahre)	
N	31
MW (SD)	16,82 (14,674)
Median (Min; Max)	11,59 (2,9; 54,6)
Alterskategorien bei Einverständnis	
2 bis < 4 Jahre, n (%)	6 (19)

<b>LAL-CL06</b> <b>Sebelipase alfa</b>	
4 bis 18 Jahre, n (%)	16 (52)
> 18 Jahre, n (%)	9 (29)
<b>Krankheitsspezifische Parameter</b>	
WFA zu Baseline (Perzentil) bei Kindern	
N	22
Mean (SD)	28,965 (28,6366)
Median (Min, Max)	18,382 (0,4 – 99,60)
ALT zu Baseline (U/L)	
n	31
MW (SD)	74,6 (42,54)
Median (Min, Max)	63,5 (26 – 183)
> ULN, n (%)	23 (74)
Hepatomegalie zu Baseline (MN)	
N	27
MW (SD)	1,46 (0,42)
Median (Min, Max)	1,44 (0,55; 2,36)
Leberfettanteil zu Baseline (%)	
N	28
MW (SD)	7,95 (3,70)
Median (Min, Max)	8,09 (-0,95; 14,83) <sup>a</sup>
Ishak-Score zu Baseline, n (%)	
N	30
0	2 (7)
1	4 (13)
2	3 (10)
3	12 (40)
4	1 (3)
5	0 (0)
6	8 (27)
Splénomegalie zu Baseline (MN)	
N	27
MW (SD)	4,32 (4,51)
Median (Min, Max)	2,574 (0,92; 21,3)
LDL-C zu Baseline (mg/dL)	
N	30
MW (SD)	159,7 (57,0)
Median (Min, Max)	160,0 (18; 282)
> ULN, n (%)	19 (63)
HDL-C zu Baseline (mg/dL)	
N	31



<b>LAL-CL06</b> <b>Sebelipase alfa</b>	
MW (SD)	30,7 (9,02)
Median (Min, Max)	31,1 (13; 52)
< LLN, n (%)	22 (71)
m: männlich; w: weiblich; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; WFA: altersabhängige Gewicht (weight for age); ALT: Alanin-Aminotransferase; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen a: Negative Werte können durch Mittelwertbildung entstehen und entsprechen einem sehr geringen, nicht messbaren Fettgehalt	

In der Tabelle 4-120 sind die Patientencharakteristika der Studie LAL-CL06 dargestellt. Von 38 gescreenten Patienten wurden 31 in die Studie aufgenommen. 19/31 Patienten (61 %) waren männlich. Die Mehrzahl der Patienten, nämlich 27/31 Patienten (87 %) waren kaukasischer Herkunft, die anderen 4/31 Patienten (13 %) hatten eine andere ethnische Zugehörigkeit. Das mittlere Alter bei Einverständnis lag bei 16,82 Jahren (SD = 14,67). 6/31 Patienten (19 %) waren zwischen 2 und 4 Jahre alt, 16/31 Patienten (52 %) waren zwischen 4 bis 18 Jahre alt und 9/31 Patienten (29 %) waren älter als 18 Jahre. Die 22/31 an der Studie teilnehmenden Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wiesen mit einem mittleren Perzentil von 28,96 (SD = 28,64) ein deutlich unterdurchschnittliches altersabhängiges Gewicht auf.

Die durchschnittliche ALT-Konzentration betrug zu Baseline über alle Altersgruppen hinweg 74,6 U/L (SD = 42,54 U/L), wobei 23/31 Patienten (74 %) eine erhöhte ALT-Konzentration aufwiesen. Die Leber war bei den Patienten im Schnitt auf das 1,46-Fache des Normalwertes vergrößert (SD = 0,42). Mit durchschnittlich 7,95 % (SD = 3,7 %) wiesen die Patienten einen erhöhten Leberfettanteil auf. Zudem wiesen mit Ausnahme von 2/30 Patienten (7 %) alle Patienten zur Baseline eine Leberfibrose auf (Ishak-Score > 0). Dabei lag bei 8/30 Patienten (27 %) zur Baseline eine Leberzirrhose vor (Ishak-Score 6). Die Milz der Patienten war mit 4,32 MN (SD = 4,51) im Schnitt mehr als viermal so groß wie die Milz gesunder Gleichaltriger. Außerdem zeigten die Patienten zur Baseline die für den LAL-Mangel charakteristische Dyslipidämie. So betrug die LDL-C-Konzentration durchschnittlich 159,7 mg/dL (SD = 57,0), wobei mit 19/30 Patienten (63 %) die Mehrzahl der Patienten erhöhte LDL-C-Werte aufwiesen. Gleichzeitig lag die durchschnittliche HDL-C-Konzentration bei 30,7 mg/dL (SD = 9,02). Dabei war die HDL-C-Konzentration bei 22/31 Patienten (71 %) zur Baseline erniedrigt.

### **Spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten der Studie LAL-CL06**

Tabelle 4-121: Spezifische Krankheitsgeschichte (nach SOC) der Studienpopulation der Studie LAL-CL06 zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

<b>Systemorganklassen</b>	<b>LAL-CL06</b> <b>Sebelipase alfa</b> <b>(FAS, N = 31)</b>
n (%)	27 (87)
Leber- und Gallenerkrankungen	18 (58)

<b>Systemorganklassen</b>	<b>LAL-CL06 Sebelipase alfa (FAS, N = 31)</b>
n (%)	27 (87)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (58)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (45)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (42)
Untersuchungen	11 (35)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (23)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7 (23)
Erkrankungen des Immunsystems	7 (23)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (19)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (19)
Endokrine Erkrankungen	6 (19)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	5 (16)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (13)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (13)
Gefäßerkrankungen	4 (13)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (10)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (10)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (6)
Herzerkrankungen	1 (3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (3)
Soziale Umstände	1 (3)
FAS: Full analysis set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Daten vorlagen	

In der Tabelle 4-121 ist die spezifische Krankheitsgeschichte der Studienpopulation der Studie LAL-CL06 zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie dargestellt, wobei bei 27/31 Patienten (87 %) Erkrankungen in der Krankheitsgeschichte vorlagen. Die Erkrankungen, die bei den Patienten berichtet wurden, stehen generell im Einklang mit den erwarteten klinischen Manifestationen des LAL-Mangels und die Mehrheit der Patienten wies eine Krankheitsgeschichte mit multiplen durch den LAL-Mangel bedingten Symptomen auf.

Die meisten Patienten (18/31 Patienten, 58 %) litten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unter Leber- und Gallenerkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. In der SOC Leber- und Gallenerkrankungen lag am häufigsten eine Hepatomegalie (12/31 Patienten, 39 %) vor. Außerdem wurden u.a. portale Hypertension (4/31 Patienten, 13 %) und

Leberzirrhose (3/31 Patienten, 10 %) dokumentiert. Hepatosplenomegalie sowie eine hepatische Steatose wurden bei jeweils 2/31 Patienten (6 %) berichtet. In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wiesen die Patienten am häufigsten (6/31 Patienten, 19 %) eine Dyslipidämie und eine Hypercholesterinämie auf.

14/31 Patienten (45 %) wiesen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts auf. Hier wurde am häufigsten von abdominellen Schmerzen (4/31 Patienten, 13 %) und Diarrhoe (5/31 Patienten, 16 %) berichtet. Bei 13/31 Patienten (42 %) lag eine Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems vor, die sich bei den meisten Patienten (6/31 Patienten, 19 %) in Form einer Splenomegalie zeigte. Krankheitsspezifische Ereignisse im Rahmen der SOC Untersuchungen wurden bei 11/31 Patienten (35 %) dokumentiert. Am häufigsten, nämlich bei 5/31 Patienten (16 %), wurde in dem Zusammenhang eine Erhöhung der Transaminasen festgestellt.

Jeweils 7/31 Patienten (23 %) litten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses an einer Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, an einer Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankung oder einer Erkrankung des Immunsystems. Bei 6/31 Patienten (19 %) wurde in der Krankheitsgeschichte eine Erkrankung des Nervensystems dokumentiert. Am häufigsten (3/31 Patienten, 10 %) wurde in dieser SOC von Kopfschmerzen berichtet. Zudem wiesen jeweils 6/31 Patienten (19 %) eine Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes oder eine endokrine Erkrankung auf. Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) traten bei 3/31 Patienten (10 %) auf.

Vor Studienbeginn hatte sich ein Patient (0501-006) im Alter von ungefähr 46 Jahren einer Lebertransplantation unterzogen. Bei einem weiteren Patienten (0701-021) war im Alter von 6,5 Jahren eine Lebertransplantation durchgeführt worden. Bei zwei Patienten (1201-015 und 1502-034) war im Alter von 3 Monaten bzw. 8 Monaten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation durchgeführt worden.

### ***Verzerrungspotenzial der LAL-CL06-Studie***

Bei der LAL-CL06-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Daher muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Neben der studienbedingt nicht durchführbaren Verblindung der Patienten und behandelnden Personen, liegen keine Hinweise auf weitere Verzerrungsaspekte vor.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Da die Mehrheit der Patienten kaukasischer Herkunft war und eine genetische Erkrankung vorliegt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie LAL-CL06 auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Die Behandlung mit Sebelipase alfa erfolgte zudem gemäß der in der EU gültigen Fachinformation. Außerdem wurden alle Patienten in Gesundheitssystemen behandelt, die mit dem deutschen Gesundheitswesen hinsichtlich Patientenpopulation, Organisation, medizintechnischem Stand

und klinischer Expertise vergleichbar sind. Insgesamt 19/31 Patienten (61,3 %) wurden in europäischen Studienzentren behandelt und untersucht.

### **ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

#### ***Studiendesign des Patientenregisters ALX-LALD-501***

Das multizentrische, internationale und nicht-interventionelle Register wurde initiiert, um langfristige longitudinale Daten von Patienten, die unter LAL-Mangel leiden, mit einer einheitlichen Methodik zu erheben und zu sammeln. Das gewonnene Wissen soll dazu genutzt werden, die Versorgung und Behandlung dieser Patienten zu verbessern. Darüber hinaus soll die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa bewertet werden. Mit dem Register werden folgende Informationen gesammelt und evaluiert:

- Tiefgehendes Verständnis der Erkrankung, der Progression und der assoziierten Komplikationen,
- Langfristige Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse von Sebelipase alfa, einschließlich der Leberfunktion;
- Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie;
- Entwicklung von Antidrug-Antikörpern (ADA), die möglicherweise die Reaktion auf Sebelipase alfa und das Auftreten schwerer Infusionsreaktionen beeinflussen;
- Auswertung von Informationen über die Sebelipase alfa-Exposition in Patientenpopulationen, für die nur begrenzte Informationen zur Verfügung stehen, darunter pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren, Erwachsene > 65 Jahre und Patientinnen, die schwanger sind oder stillen.

Das Patientenregister wurde im Mai 2013 gestartet und ist noch laufend. Angesichts der Seltenheit des LAL-Mangels und der begrenzten Informationen über die Prävalenz der Krankheit kann eine unbegrenzte Anzahl von Patienten mit einer bestätigten Diagnose des LAL-Mangels, unabhängig vom Behandlungsstatus oder der Wahl der Behandlung, für eine Registerteilnahme in Betracht gezogen werden. Der Sponsor wird so viele Patienten mit LAL-Mangel wie möglich in das Register aufnehmen.

#### ***Datensammlung, Datenanalyse und Datenschnitte des Patientenregisters ALX-LALD-501***

Datenschnitte sind laut Protokoll jährlich vorgesehen. Für das vorliegende Nutzendossier erfolgte der Datenschnitt am 01.06.2020. Hierbei handelt es sich um ein beobachtendes, nicht-interventionelles Register, das den klinischen Verlauf des LAL-Mangels deskriptiv dokumentieren soll. Alle Daten, die in beschreibenden Datenzusammenfassungen enthalten sind, werden in Patientenlisten bereitgestellt. Für ausgewählte Parameter können gegebenenfalls zusammenfassende Tabellen und/oder grafische Darstellungen präsentiert werden. Kontinuierliche Variablen werden zusammengefasst, indem die Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), erstes Quartil (Q1), Median, drittes Quartil (Q3) und Maximum (Max) angegeben werden.

Kategoriale Variablen werden zusammengefasst, indem die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten in jeder Kategorie angegeben werden. Wenn die Stichprobengröße ausreichend ist, können 95 %-Konfidenzintervalle für kontinuierliche oder kategoriale Daten angegeben werden. Dabei ist zu beachten, dass Baseline für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung definiert ist, während für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten das Datum des Einschlusses in das Register als Baseline herangezogen wurde.

Ärzte, die am Register teilnehmen, werden Daten aus den Krankenakten von Patienten eingeben, die zuvor ihre Einwilligung und Genehmigung gemäß den geltenden Gesetzen und Vorschriften erteilt haben. Die Teilnahme von Ärzten und Patienten am Register ist freiwillig. Im Rahmen des Registers werden demografische, sozioökonomische, klinische und Behandlungsdaten sowie andere Daten gesammelt, die für die Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel als relevant erachtet werden. In das Register werden zum Zeitpunkt des Einschlusses eines Patienten retrospektive Daten eingepflegt. Danach werden die Daten in regelmäßigen Abständen (d.h. alle 6 bis 12 Monate) entsprechend dem empfohlenen Zeitplan an das Register übermittelt. Es ist jedoch zu beachten, dass die Daten möglicherweise häufiger gemeldet werden und dass erwartet wird, dass alle verfügbaren Daten für Variablen, die während der routinemäßigen klinischen Praxis erhoben wurden, an das Register gemeldet werden (unabhängig von der geforderten Meldehäufigkeit). Die Daten werden dem Register mithilfe von elektronischen Fallberichtsformularen (eCRF) zugeführt und/oder elektronisch mit dem Register zur weiteren Analyse ausgetauscht. Der wissenschaftliche Umfang und die wissenschaftliche Ausrichtung sowie alle Veröffentlichungen von Registerdaten werden in enger Zusammenarbeit mit dem wissenschaftlichen Beirat des Registers entwickelt. Die Daten werden mindestens so lange im Register gesammelt, bis alle regulatorischen das Register betreffende Verpflichtungen erfüllt sind.

### ***Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenregisters ALX-LALD-501***

In das Patientenregister ALX-LALD-501 wurden generell Patienten jeden Alters mit einer bestätigten Diagnose von LAL-Mangel eingeschlossen. Zu den diagnostischen LAL-D-Tests gehören die *LIPA*-Gensequenzierung und der LAL-Enzymaktivitätstest. Das Alter des Patienten bei der Testung basiert auf dem frühesten berichteten Ergebnis im Zusammenhang mit der Bestätigung der LAL-D-Diagnose. Wenn ein Patient während eines bestimmten Zeitraums mehrere LAL-Enzymaktivitätstests durchlaufen hat, wird nur eines dieser Ergebnisse (unabhängig vom durchgeführten Test) in die Analyse dieses Parameters einbezogen.

An dem Register waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes (Stand: 01.06.2020) Zentren in 12 verschiedenen Ländern (UK, USA, Frankreich, Tschechische Republik, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russland, Spanien, Griechenland, Portugal) beteiligt. Insgesamt wurden 222 globale und 170 europäische Patienten in das Register eingeschlossen (Tabelle 4-122). Im Register wurde zwischen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter und Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter mit LAL-Mangel unterschieden. Darüber hinaus wurde jede Patientengruppe nach niemals und jemals mit

Sebelipase alfa behandelten Patienten unterteilt. Zu den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten gehören alle Patienten, für die der Beginn der Sebelipase alfa-Behandlung berichtet wurde. Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten hatten zu keiner Zeit Sebelipase alfa erhalten und weder im Behandlungsprotokoll noch im Dosierungsprotokoll existiert ein Bericht über einen Behandlungsbeginn mit Sebelipase alfa.

Patienten können unabhängig vom Behandlungsstatus oder der Wahl der Behandlung am Register teilnehmen. Bei Patienten, die eine Behandlung mit Sebelipase alfa erhalten, müssen gemäß der aktuell gültigen Fachinformation für eine Behandlung in Frage kommen und diese entsprechend erhalten. Patienten, die zuvor an klinischen Studien zum LAL-Mangel teilgenommen haben, können nach Abschluss ihrer Teilnahme an der klinischen Studie in das Register übernommen werden. Das Registerprotokoll sieht kein Interventionsschema vor. Die Therapie jedes Patienten liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.

Tabelle 4-122: Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Patienten der Studienpopulation – Patientenregister ALX-LALD-501

Variable	Globale Patienten (N=222)				Europäische Patienten (N=170)			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=18) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=204) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=15) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=155) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt
Anzahl an Patienten in der Studienpopulation	16		148		13		119	
	n. a.	16	35	113	n. a.	13	34	85
Behandlung mit Sebelipase alfa vor dem Einschluss in das Register eingeleitet	-	16	-	97	-	13	-	75
Behandlung mit Sebelipase alfa nach dem Einschluss in das Register eingeleitet	-	0	-	16	-	0	-	10
Anzahl an Patienten, die aus der Studienpopulation ausgeschlossen wurden aufgrund	2		56		2		36	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=222)				Europäische Patienten (N=170)			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=18) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=204) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=15) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=155) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt
<b>von:</b>								
Konduktoren	0		22		0		15	
Verstorben	1		7		1		3	
Nicht bestätigter LAL-Mangel	1		7		1		3	
Alternative Diagnose	0		1		0		1	
Bestätigter LAL-Mangel (bei Einschluss ins Register noch lebend) mit fehlenden Einschlusskriterien:	0		20		0		14	
Ungültiges Einschlussdatum	0		0		0		0	
Kein gültiges Geburtsdatum oder Alter beim Einschluss ins	0		0		0		0	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=222)				Europäische Patienten (N=170)			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=18) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=204) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=15) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=155) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt
Register								
Fehlende Angabe zum Geschlecht	0		0		0		0	
Behandlungsstatus mit Sebelipase alfa unbekannt	0		0		0		0	
Kein gültiges Datum für den Beginn der Behandlung	0		1		0		0	
Weniger als 6 Monate Nachbeobachtung	0		20		0		14	
a: Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts des Registers am 01.06.2020 Legende: n.a.: nicht angegeben								

Die im Nutzendossier vorgelegten Analysen aus dem Patientenregister ALX-LALD-501 basieren auf den Daten einer für diese Analysen definierten Studienpopulation (siehe Tabelle 4-122). Für diese Studienpopulation wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Lebendig zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register;
- Bekanntes Geburtsdatum oder Alter sowie das Geschlecht zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register;
- Datum des Zeitpunktes des Einschlusses in das Register;
- Sebelipase alfa-Behandlungsstatus (niemals/jemals) und Datum des Beginns der Sebelipase alfa-Behandlung (falls jemals behandelt)
- Bei behandelten Patienten muss die Behandlung mit Sebelipase alfa für mindestens sechs Monate erfolgt sein;
- Bei unbehandelten Patienten ist eine Nachbeobachtung für mindestens sechs Monate nötig.

Aus folgenden Gründen wurden Patienten aus der Studienpopulation ausgeschlossen:

- Konduktoren (Personen mit einer Mutation in nur einem Allel des *LIPA*-Gens);
- Tod;
- Nicht bestätigter LAL-Mangel;
- Alternative Diagnose;
- Bestätigter LAL-Mangel (bei Einschluss in das Register noch am Leben), jedoch mit folgenden nicht erfüllten Einschlusskriterien:
  - Ungültiges Einschlussdatum;
  - Kein gültiges Geburtsdatum oder Alter bei der Einschreibung;
  - Fehlende Angaben zum Geschlecht;
  - Unbekannter Behandlungsstatus mit Sebelipase alfa;
  - Kein gültiges Datum für den Beginn der Behandlung;
  - Weniger als 6 Monate Nachbeobachtung.

Zwei von insgesamt 18 globalen Patienten bzw. insgesamt 15 europäischen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurden aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Beide Patienten befanden sich in der Gruppe der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten. Einer der ausgeschlossenen Patienten war verstorben; bei dem anderen wurde der LAL-Mangel nicht bestätigt.

Bei den globalen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurden 56 der insgesamt 204 Patienten aus der Studienpopulation ausgeschlossen, bei den europäischen Patienten waren es 36 von insgesamt 155 Patienten. Dabei waren bei der Angabe der Gründe für den Ausschluss aus der Studienpopulation Mehrfachnennungen möglich. Es wurden 22 globale bzw. 15 europäische Patienten ausgeschlossen, die als Konduktoren identifiziert wurden. Sieben globale bzw. drei europäische Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter sind verstorben. Bei ebenfalls sieben globalen bzw. drei europäischen Patienten wurde im Laufe der Registererhebung der LAL-Mangel nicht bestätigt und ein Patient

bekam eine alternative Diagnose gestellt. Bei einem globalen Patienten wurde der LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter zwar bestätigt, der Patient wurde aber aufgrund eines fehlenden gültigen Datums für den Beginn der Behandlung mit Sebelipase alfa aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Bei 20 Patienten wurde die nötige Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten nicht erreicht.

**Demografie und andere Charakteristika der Studienpopulation zur Baseline – Patientenregister ALX-LALD-501**

Tabelle 4-123: Demografische und andere Baseline-Charakteristika der globalen und europäischen Patienten – Patientenregister ALX-LALD-501 (Studienpopulation)

Variable	Globale Patienten (N=164) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten pro Land: Register insgesamt / Studienpopulation	Belgien 0 / 0	Belgien 4 / 3	Belgien 4 / 3	Belgien 4 / 3	Belgien 0 / 0	Belgien 4 / 3	Belgien 4 / 3	Belgien 4 / 3
	Brasilien 0 / 0	Brasilien 2 / 0	Brasilien 2 / 0	Brasilien 2 / 0	Brasilien 0 / 0	Brasilien 2 / 0	Brasilien 2 / 0	Brasilien 2 / 0
	Deutschland 0 / 0	Deutschland 5 / 5	Deutschland 5 / 5	Deutschland 5 / 5	Deutschland 0 / 0	Deutschland 5 / 5	Deutschland 5 / 5	Deutschland 5 / 5
	Frankreich 4 / 3	Frankreich 18 / 12	Frankreich 18 / 12	Frankreich 18 / 12	Frankreich 4 / 3	Frankreich 18 / 12	Frankreich 18 / 12	Frankreich 18 / 12
	Griechenland 0 / 0	Griechenland 2 / 2	Griechenland 2 / 2	Griechenland 2 / 2	Griechenland 0 / 0	Griechenland 2 / 2	Griechenland 2 / 2	Griechenland 2 / 2
	Großbritannien 7 / 7	Großbritannien 16 / 13	Großbritannien 16 / 13	Großbritannien 16 / 13	Großbritannien 7 / 7	Großbritannien 16 / 13	Großbritannien 16 / 13	Großbritannien 16 / 13
	Irland 0 / 0	Irland 1 / 0	Irland 1 / 0	Irland 1 / 0	Irland 0 / 0	Irland 1 / 0	Irland 1 / 0	Irland 1 / 0
	Israel 1 / 1	Israel 2 / 0	Israel 2 / 0	Israel 2 / 0	Israel 1 / 1	Israel 2 / 0	Israel 2 / 0	Israel 2 / 0
	Italien 1 / 1	Italien 14 / 13	Italien 14 / 13	Italien 14 / 13	Italien 1 / 1	Italien 14 / 13	Italien 14 / 13	Italien 14 / 13
	Japan 0 / 0	Japan 3 / 3	Japan 3 / 3	Japan 3 / 3	Japan 0 / 0	Japan 3 / 3	Japan 3 / 3	Japan 3 / 3
	Kroatien 0 / 0	Kroatien 3 / 0	Kroatien 3 / 0	Kroatien 3 / 0	Kroatien 0 / 0	Kroatien 3 / 0	Kroatien 3 / 0	Kroatien 3 / 0
	Niederlande 1 / 1	Niederlande 3 / 3	Niederlande 3 / 3	Niederlande 3 / 3	Niederlande 1 / 1	Niederlande 3 / 3	Niederlande 3 / 3	Niederlande 3 / 3
	Portugal 0 / 0	Portugal 2 / 2	Portugal 2 / 2	Portugal 2 / 2	Portugal 0 / 0	Portugal 2 / 2	Portugal 2 / 2	Portugal 2 / 2
	Russland 1 / 0	Russland 38 / 31	Russland 38 / 31	Russland 38 / 31	Russland 1 / 0	Russland 38 / 31	Russland 38 / 31	Russland 38 / 31
	Saudi-Arabien 1 / 1	Saudi-Arabien 0 / 0	Saudi-Arabien 0 / 0	Saudi-Arabien 0 / 0	Saudi-Arabien 1 / 1	Saudi-Arabien 0 / 0	Saudi-Arabien 0 / 0	Saudi-Arabien 0 / 0
	Spanien 1 / 1	Spanien 26 / 25	Spanien 26 / 25	Spanien 26 / 25	Spanien 1 / 1	Spanien 26 / 25	Spanien 26 / 25	Spanien 26 / 25
	Tschechien 0 / 0	Tschechien 10 / 10	Tschechien 10 / 10	Tschechien 10 / 10	Tschechien 0 / 0	Tschechien 10 / 10	Tschechien 10 / 10	Tschechien 10 / 10
	USA 1 / 1	USA 32 / 26	USA 32 / 26	USA 32 / 26	USA 1 / 1	USA 32 / 26	USA 32 / 26	USA 32 / 26

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=164) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
<i>Geschlecht</i>								
n	-	16	35	113	-	13	34	85
männlich (%)	-	9 (56,3)	20 (57,1)	49 (43,4)	-	7 (53,8)	19 (55,9)	37 (43,5)
weiblich (%)	-	7 (43,8)	15 (42,9)	64 (56,6)	-	6 (42,2)	15 (44,1)	48 (56,5)
<i>Ethnie: n (%)</i>		16	35	113		13	34	85
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	-	0	0	0	-	0	0	0
Asiaten	-	5 (31,3)	1 (2,9)	4 (3,5)	-	5 (38,5)	1 (2,9)	1 (1,2)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	-	0	0	1 (0,9)	-	0	0	0
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifik-Insulaner	-	0	0	0	-	0	0	0
Weiß / Kaukasisch	-	6 (37,5)	29 (82,9)	103 (91,2)	-	4 (30,8)	29 (85,3)	82 (96,5)
Unbekannt	-	4 (25,0)	3 (8,6)	3 (2,7)	-	3 (23,1)	2 (5,9)	1 (1,2)
Andere / mehrere	-	1 (6,3)	1 (2,9)	2 (1,8)	-	1 (7,7)	1 (2,9)	1 (1,2)
Angabe fehlt	-	0	1 (2,9)	0	-	0	1 (2,9)	0
<i>Ethnische Zugehörigkeit: n (%)</i>	-	16	35	113	-	13	34	85

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=164) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
Hispanoamerikaner oder Latino		1 (6,3)	9 (25,7)	18 (15,9)		1 (7,7)	8 (23,5)	12 (14,1)
Kein Hispanoamerikaner oder Latino		11 (68,8)	24 (68,6)	92 (81,4)		9 (69,2)	24 (70,0)	70 (82,4)
Unbekannt		4 (25,0)	2 (5,7)	3 (2,7)		3 (23,1)	2 (5,9)	3 (3,5)
<i>Alter zur Diagnose (Jahre)</i>								
n	-	16	33	107	-	13	32	79
MW (SD)		0,26 (0,311)	23,16 (15,124)	13,28 (11,364)		0,20 (0,200)	23,83 (14,854)	11,35 (9,079)
Median (Min; Max)		0,22 (-0,1; 1,2)	22,85 (0,5; 53,5)	10,36 (0,2; 53,6)		0,19 (-0,19; 0,7)	23,99 (0,5; 53,5)	9,08 (0,2; 42,9)
<i>Alterskategorien zur Diagnose, n (%)</i>								
< 6 Monate		14 (87,5)	1 (3,3)	1 (0,9)		12 (92,3)	1 (3,1)	1 (1,3)
6 Monate - < 2 Jahre		2 (12,5)	1 (3,3)	3 (2,8)		1 (7,7)	0	2 (2,5)
2 Jahre - < 5 Jahre		0	2 (6,1)	15 (14,0)		0	2 (6,3)	13 (16,5)
5 Jahre - < 18 Jahre	-	0	9 (27,3)	66 (61,7)	-	0	9 (28,1)	50 (63,3)
18 Jahre - < 25 Jahre		0	4 (12,1)	7 (6,5)		0	4 (12,5)	5 (6,3)
25 Jahre - < 35 Jahre		0	8 (24,2)	8 (7,5)		0	8 (25,9)	6 (7,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=164) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
35 Jahre - < 45 Jahre		0	5 (15,2)	4 (3,7)		0	5 (15,6)	2 (2,5)
45 Jahre - < 65 Jahre		0	3 (9,1)	3 (2,8)		0	3 (9,4)	0
> 65 Jahre		0	0	0		0	0	0
<i>Jahre von Diagnose zur Baseline<sup>a</sup> (Jahre)</i>								
n	-	12	33	101	-	11	32	73
MW (SD)	-	0,04 (0,054)	6,24 (7,691)	1,96 (3,158)	-	0,04 (0,057)	6,4 (7,757)	2,21 (3,414)
Median (Min; Max)	-	0,03 (0,0; 0,2)	3,06 (0,0; 34,2)	0,85 (0,0; 22,3)	-	0,02 (0,0; 0,2)	3,51 (0,0; 34,2)	1,00 (0,1; 22,3)
<i>Alter zur Baseline (Jahre)</i>								
n	-	16	35	113	-	13	34	85
MW (SD)	-	0,2 (0,099)	29,64 (14,819)	14,92 (11,401)	-	0,21 (0,108)	30,43 (14,266)	13,25 (9,450)
Median (Min; Max)	-	0,20 (0,0; 0,4)	29,98 (2,6; 55,2)	11,70 (0,6; 54,5)	-	0,20 (0,0; 0,4)	30,10 (5,8; 55,2)	11,21 (2,3; 45,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=164) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
<i>Alterskategorien zur Baseline, n (%)</i>								
< 6 Monate		16 (100)	0	0		13 (100)	0	0
6 Monate - < 2 Jahre		0	0	1 (0,9)		0	0	0
2 Jahre - < 5 Jahre		0	1 (2,9)	8 (7,1)		0	0	8 (9,4)
5 Jahre - < 18 Jahre	-	0	7 (20,0)	79 (69,9)	-	0	7 (20,6)	61 (71,8)
18 Jahre - < 25 Jahre		0	6 (17,1)	8 (7,1)		0	6 (17,6)	6 (7,1)
25 Jahre - < 35 Jahre		0	8 (22,9)	9 (8,0)		0	8 (23,5)	7 (8,2)
35 Jahre - < 45 Jahre		0	5 (14,3)	3 (2,7)		0	5 (14,7)	2 (2,4)
45 Jahre - < 65 Jahre		0	8 (22,9)	5 (4,4)		0	8 (23,5)	1 (1,2)
> 65 Jahre		0	0	0		0	0	0
<i>Alter bei der letzten Nachbeobachtung (Jahre)</i>								
n	-	16	35	113	-	13	34	85
MW (SD)		4,69 (1,701)	32,39 (14,616)	18,85 (11,891)		4,75 (1,864)	33,21 (13,995)	17,25 (10,204)
Median (Min; Max)		4,20 (2,8; 9,1)	34,48 (4,5; 57,3)	15,75 (2,4; 61,2)		3,93 (2,8; 9,1)	33,488 (10,2; 57,3)	14,53 (5,0; 53,6)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=164) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
<i>Alterskategorien bei der letzten Nachuntersuchung, n (%)</i>								
< 6 Monate	0	0	0	0	0	0	0	0
6 Monate - < 2 Jahre	0	0	0	0	0	0	0	0
2 Jahre - < 5 Jahre	10 (62,5)	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (0,9)	8 (61,5)	0	0	0
5 Jahre - < 18 Jahre	6 (37,5)	6 (17,1)	6 (17,1)	66 (58,4)	5 (38,5)	6 (17,6)	55 (64,7)	
18 Jahre - < 25 Jahre	0	5 (14,3)	5 (14,3)	25 (22,1)	0	5 (14,7)	17 (20,0)	
25 Jahre - < 35 Jahre	0	6 (17,1)	6 (17,1)	8 (7,1)	0	6 (17,6)	6 (7,1)	
35 Jahre - < 45 Jahre	0	8 (22,9)	8 (22,9)	5 (4,4)	0	8 (23,5)	4 (4,7)	
45 Jahre - < 65 Jahre	0	9 (25,7)	9 (25,7)	8 (7,1)	0	9 (26,5)	3 (3,5)	
> 65 Jahre	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Alter bei Einschluss ins Register (Jahre)</i>								
n	16		148		13		119	
MW (SD)	3,45 (1,893)		20,11 (13,555)		3,57 (2,025)		19,95 (13,181)	
Median (Min; Max)	3,10 (0,4; 8,1)		16,18 (1,5; 58,6)		3,19 (0,4; 8,1)		16,62 (2,3; 55,2)	
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten. a: Studienpopulation								

In der Studienpopulation befanden sich insgesamt 164 globale bzw. 132 europäische Patienten. 16/164 globale bzw. 13/132 europäische Patienten hatten rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter und wurden alle mit Sebelipase alfa behandelt (Tabelle 4-123). Zur Patientengruppe mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter gehörten 148/164 globale bzw. 119/132 europäische Patienten. In dieser Patientengruppe wurden 35/148 globale bzw. 34/119 europäische Patienten niemals sowie 113/148 globale bzw. 85/119 europäische Patienten jemals mit Sebelipase alfa behandelt.

Die Aufteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten war im Register ausgewogen. So waren 9/16 (56,3 %) männliche globale und 7/16 (43,8 %) weibliche globale Patienten sowie 7/13 (53,8 %) männliche europäische und 6/42 (42,2 %) weibliche europäische, jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter in der Studienpopulation eingeschlossen.

Bei den globalen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter waren 20/35 (57,1 %) Patienten männlich und 15/35 (42,9 %) Patienten weiblich; bei den europäischen Patienten dieser Patientengruppe waren 19/34 (55,9 %) Patienten männlich und 15/34 (44,1 %) Patienten weiblich. Bei den Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, waren numerisch etwas mehr Patienten weiblich: bei den globalen Patienten waren 64/113 (56,6 %) weibliche Patienten und 49/113 (43,3 %) männliche Patienten in die Studienpopulation eingeschlossen, bei den europäischen Patienten waren es entsprechend 48/85 (56,5 %) weibliche und 37/85 (43,5 %) männliche Patienten.

Fünf Patienten des Registers werden in Deutschland behandelt. Diese Patienten zählen zur Patientengruppe mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter und wurden alle in die Studienpopulation eingeschlossen. Seit der Initiierung des Registers im Jahr 2013 wurden in Deutschland keine Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter identifiziert, sodass keine deutschen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Register eingeschlossen werden konnten. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit LAL-Mangel in der deutschen Kohorte des Registers wurden die im Register gesammelten Ergebnisse nicht separat für die deutsche Kohorte dargestellt. Als repräsentative Stichprobe für den deutschen Versorgungskontext wird stattdessen die europäische Kohorte des Registers herangezogen.

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

In dieser Patientengruppe, in der alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wurde die Krankheit im Durchschnitt im Alter von 0,26 Jahren (SD = 0,311) bei globalen bzw. von 0,2 Jahren (SD = 0,2) bei europäischen Patienten diagnostiziert. Die meisten Patienten waren jünger als sechs Monate: 14/16 globale Patienten (87,5 %) bzw. 12/13 europäische Patienten (92,2 %); 2/16 globale Patienten (12,5 %) bzw. 1/13 europäische Patienten (7,7 %) waren in der Alterskategorie sechs Monate bis zwei Jahre. Im höheren Alter wurde der rasch fortschreitende LAL-Mangel im Säuglingsalter bei keinem Patienten diagnostiziert, was

wahrscheinlich auf den schon früh rasch fortschreitenden Verlauf des LAL-Mangels in dieser Patientengruppe zurückzuführen ist.

Die Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der Behandlung war in dieser Patientengruppe sehr kurz: Im Durchschnitt betrug diese Zeitspanne bei den Patienten 0,04 Jahre (global: SD = 0,054; Europa: SD = 0,057). Zu Beginn der Behandlung waren die Patienten entsprechend im Durchschnitt 0,2 Jahre alt (global: SD = 0,099; Europa: SD = 0,108). Dabei waren alle Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter zu Beginn der Sebelipase alfa-Behandlung jünger als sechs Monate. Das durchschnittliche Alter bei der letzten Nachuntersuchung betrug bei den globalen Patienten 4,69 (SD = 1,701) Jahre und bei den europäischen 4,75 Jahre (SD = 1,864). Bei der letzten Nachuntersuchung waren die globalen und europäischen Patienten größtenteils in der Alterskategorie 2 bis 5 Jahre, gefolgt von der Kategorie 5 bis 18 Jahre mit 62,5 % (10/16 Patienten) bzw. 37,5 % (6/16 Patienten) der globalen Patienten und 61,5 % (8/13 Patienten) bzw. 38,5 % (5/13 Patienten) der europäischen Patienten. Beim Einschluss in das Register waren die globalen Patienten durchschnittlich 3,45 Jahre (SD = 1,893) und die europäischen Patienten durchschnittlich 3,57 Jahre (SD = 2,025) alt.

Bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter waren 6/16 globale (37,5 %) bzw. 4/13 europäische Patienten (30,8 %) kaukasischer Herkunft. Fünf Patienten des Registers waren Asiaten (global: 5/16 Patienten bzw. 31,3 %; Europa: 5/13 Patienten bzw. 38,5 %). Bei 4/16 globalen Patienten (25,0 %) bzw. bei 3/13 europäischen Patienten (23,1 %) war die Ethnie unbekannt. Bei einem Patienten dieser Patientengruppe des Registers ist die Herkunft eine andere genannte bzw. multiple liegen Ethnien liegen vor (global: 1/16 bzw. 6,3 %; Europa: 1/13 bzw. 7,7 %).

#### *Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter*

Bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wurde die Diagnose LAL-Mangel später gestellt als bei Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden: Bei niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten lag das Durchschnittsalter zur Diagnose bei 23,16 Jahren (globale Patienten, SD = 15,124) bzw. bei 23,83 Jahren (europäische Patienten, SD = 14,854); in der Gruppe der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten wurde die Krankheit dagegen durchschnittlich im Alter von 13,28 (SD = 11,364) bzw. 11,35 (SD = 9,079) diagnostiziert. In beiden Behandlungsgruppen wurde der LAL-Mangel am häufigsten in der Altersgruppe von 5 bis 18 Jahren diagnostiziert, wobei der Anteil von 66/107 globalen Patienten (61,7 %) bzw. von 50/79 europäische Patienten (63,3 %), die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, höher ausfiel als bei niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit insgesamt neun Patienten (global: 9/33 Patienten bzw. 27,3 %; Europa: 9/32 Patienten bzw. 28,3 %). Bei acht niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten wurde der LAL-Mangel erst in der Altersgruppe 25 bis 35 Jahre diagnostiziert (global: 8/33 Patienten bzw. 24,2 %; Europa: 8/32 Patienten bzw. 25,0 %). Bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose nur 8/113 globale Patienten (7,1 %) bzw. 6/85 europäische Patienten (7,1 %) in der Altersgruppe 25 bis 35 Jahre.

Die Zeit von der Diagnose bis zur Baseline war in beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich. Dabei ist zu beachten, dass Baseline für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung definiert ist, während für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten das Datum des Einschlusses in das Register als Baseline herangezogen wurde. Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten betrug die Zeit von der Diagnose bis zur Baseline im Durchschnitt 6,24 Jahre (globale Patienten, SD = 7,691) bzw. 6,4 Jahre (europäische Patienten, SD = 7,757). Bei den Patienten, die jemals eine Sebelipase alfa-Behandlung erhielten, fiel diese Zeitspanne deutlich kürzer aus: für globale Patienten betrug die Zeit von der Diagnose bis zur Baseline 1,96 Jahre (SD = 3,158), für europäische Patienten 2,21 Jahre (SD = 3,414).

Das Durchschnittsalter zur Baseline betrug bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten 29,64 Jahre (globale Patienten, SD 14,819) bzw. 30,43 Jahre (europäische Patienten, SD = 14,266); bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten lag es dagegen bei nur 14,92 Jahren (SD = 11,401) bzw. 13,25 Jahren (SD = 9,450). Die unterschiedlichen Zeiten beider Behandlungsgruppen von der Diagnose bis zur Baseline spiegeln sich auch im Anteil der Patienten in den jeweiligen Alterskategorien zur Baseline wider. Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten waren die meisten Patienten zur Baseline 25 bis 35 Jahre sowie 45 bis 65 Jahre alt, jeweils 8/35 der globalen Patienten (22,9 %) bzw. jeweils 8/34 der europäischen Patienten (23,5 %). Von den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten hingegen waren zur Baseline 79/113 globale Patienten (69,9 %) bzw. 61/85 europäische Patienten (71,8 %) in der Altersgruppe 5 bis 18 Jahre. Das Alter bei der letzten Nachuntersuchung betrug im Durchschnitt 32,39 Jahre (SD = 14,616) bei den globalen und 33,21 Jahre (SD = 13,995) bei den europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten. Dabei waren die Altersgruppen ab 35 Jahre am stärksten vertreten.

Das Durchschnittsalter zur letzten Nachuntersuchung lag bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten dagegen bei 18,85 Jahren (globale Patienten, SD = 11,891) bzw. bei 17,25 Jahren (europäische Patienten, SD = 10,204). Auch zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung waren hier die meisten Patienten zwischen 5 und 18 Jahre alt, entsprechend mit 66/113 globalen (58,4 %) bzw. 55/85 europäische Patienten (64,7 %). Zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Patientenregister waren die globalen Patienten im Durchschnitt 20,11 Jahre (SD = 13,555) und die europäischen Patienten 19,95 Jahre (SD = 13,181) alt.

Die niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter waren zum größten Teil kaukasischer Herkunft und zwar waren es 29/35 der globalen (82,9 %) bzw. 29/34 der europäischen Patienten (85,3 %). Bei 3/35 globalen (8,6 %) bzw. 2/34 europäischen Patienten (5,9 %) war die Herkunft unbekannt. Darüber hinaus gab es in der Studienpopulation jeweils einen asiatischen Patienten (global: 1/35 bzw. 2,9 %; Europa: 1/34 bzw. 1,2 %) und einen weiteren Patienten, der einer anderen Ethnie angehörte.

Bei den Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, war der Anteil kaukasischer Patienten noch größer als bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten: 103/113 globale (91,2 %) bzw. 82/85 europäische Patienten (96,5 %). Bei den globalen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter waren zudem 4/113 Asiaten

(3,5 %) in die Studienpopulation eingeschlossen. Bei 3/113 globalen Patienten (2,7 %) war die Ethnie unbekannt, 2/113 globale Patienten (1,8 %) gehörten einer anderen bzw. multiplen Ethnien an und ein globaler Patient (1/113 bzw. 0,9 %) war Schwarzer oder Afroamerikaner. Bei den europäischen Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, war jeweils ein Patient (1/85 bzw. 1,2 %) ein Asiat, ein Patient mit unbekannter Ethnie und ein Patient mit einer anderen bzw. multiplen Ethnien.

**Spezifische Krankheitsgeschichte der Patienten mit LAL-Mangel – Patientenregister ALX-LALD-501**

Tabelle 4-124: Spezifische Krankheitsgeschichte der globalen bzw. europäischen Patienten – Patientenregister ALX-LALD-501 (Studienpopulation)

Variable	Globale Patienten (N=129) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
Patienten mit Daten zur Geschichte kardiovaskulärer Eingriffe, N	-	0 (0)	33	15	-	0 (0)	32	9
<i>Historie kardiovaskulärer Eingriffe zur Baseline, n (%)</i>	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Koronararterien-Bypass-Transplantation, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Karotisendarteriektomie – Bilateral, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Karotisendarteriektomie - links/rechts,	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=129) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
n (%)								
Koronarangioplastie, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Einsetzen des Stents, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Patienten mit Anamnesedaten, N</b>	-	15	35	113	-	12	34	85
<b>Gesundheitszustand vor der Baseline, n (%)</b>	-	13 (86,7)	28 (80)	83 (73,5)	-	10 (83,3)	28 (82,4)	66 (77,6)
Myokardinfarkt, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schlaganfall/Transiente ischämische Attacke, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zerebrovaskuläre Krankheit, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bluthochdruck,	-	1 (6,7)	1 (2,9)	4 (3,5)	-	0	1 (2,9)	1 (1,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=129) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
n (%)								
Hyperlipidämie/ Dyslipidämie, n (%)	-	7 (46,7)	25 (74,4)	71 (62,8)	-	5 (41,7)	25 (73,5)	59 (69,4)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	-	0 (0)	1 (2,9)	1 (0,9)	-	0 (0)	1 (2,9)	1 (1,2)
Krebs, n (%)	-	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	-	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
Alkoholismus, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Splenektomie, n (%)	-	0 (0)	1 (2,9)	1 (0,9)	-	0 (0)	1 (2,9)	1 (1,2)
Cholezystektomie, n (%)	-	0 (0)	2 (5,7)	1 (0,9)	-	0 (0)	2 (5,9)	0 (0)
Leberzirrhose, n (%)	-	0 (0)	4 (11,4)	5 (4,4)	-	0 (0)	4 (11,8)	2 (2,4)
Hepatitis B, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatitis C,	-	0 (0)	2 (5,7)	0 (0)	-	0 (0)	2 (5,9)	0 (0)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=129) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
n (%)								
Periphere Gefäßerkrankungen n (%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankung der Gallenblase, n (%)	-	0 (0)	3 (8,6)	16 (14,2)	-	0 (0)	3 (8,8)	15 (17,6)
Diabetes mellitus Typ 1, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus Typ 2, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ösophagusvarizen, n (%)	-	0 (0)	2 (5,7)	1 (0,9)	-	0 (0)	2 (5,9)	0 (0)
Portal-Hypertonie, n (%)	-	1 (6,7)	3 (8,6)	3 (2,7)	-	0 (0)	3 (8,8)	2 (2,4)
Enzephalopathie, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	-	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)
Aszites, n (%)	-	1 (6,7)	0 (0)	1 (0,9)	-	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinale Blutungen, n (%)	-	1 (6,7)	0 (0)	2 (1,8)	-	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)
Medikamenten-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=129) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
induzierte Lebererkrankung, n (%)								
Bauchspeicheldrüsenentzündung, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatorenales Syndrom, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatopulmonales Syndrom, n (%)	-	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	-	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
Erhöhte Harnsäure, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatologische Störungen, n (%)	-	0 (0)	1 (2,9)	9 (8,0)	-	0 (0)	1 (2,9)	6 (7,1)
Ei-Allergie, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Atherosklerose, n (%)	-	0 (0)	2 (5,7)	3 (2,7)	-	0 (0)	2 (5,9)	3 (3,5)
Malabsorption, n (%)	-	4 (26,7)	0 (0)	2 (1,8)	-	2 (16,7)	0 (0)	1 (1,2)
Durchfall, n (%)	-	9 (60,0)	1 (2,9)	8 (7,1)	-	7 (58,3)	1 (2,9)	7 (8,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=129) <sup>a</sup>				Europäische Patienten (N=132) <sup>a</sup>			
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=148) <sup>a</sup>		Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>		Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=119) <sup>a</sup>	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13) <sup>a</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34) <sup>a</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85) <sup>a</sup>
Gedeihstörung, n (%)	-	7 (46,7)	0 (0)	7 (6,2)	-	5 (41,7)	0 (0)	6 (7,1)
Andere, n (%)	-	7 (46,7)	13 (37,1)	42 (37,2)	-	5 (41,7)	13 (38,2)	33 (38,8)
<i>Patienten mit Daten zur Transplantationsgeschichte zur Baseline, N</i>	-	4	35	66	-	4	34	46
Transplantationen vor der Baseline, n (%)	-	0 (0)	5 (14,3)	2 (3,0)	-	0 (0)	5 (14,7)	1 (2,2)
Lebertransplantation, n (%)	-	0 (0)	4 (11,4)	0 (0)	-	0 (0)	4 (11,8)	0 (0)
Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, n (%)	-	-	1 (2,9)	2 (3,0)	-	0 (0)	1 (2,9)	1 (2,2)
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten. a: Studienpopulation								

*Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter*

In dieser Patientengruppe wurden alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt. Daten zu kardiovaskulären Eingriffen in der Vorgeschichte liegen für diese Patienten nicht vor. Informationen zur Transplantationsgeschichte standen zur Baseline von 4 Patienten zur Verfügung, wobei bei keinem der Patienten eine Transplantation stattgefunden hatte (Tabelle 4-124).

Von 15/16 globalen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten liegen Anamnesedaten vor. Der Gesundheitszustand dieser Patientengruppe ist bei 13/15 Patienten (86,7 %) bekannt. Am häufigsten wurde Durchfall (9/15 Patienten, 60 %) genannt gefolgt von Hyperlipidämie/Dyslipidämie, Gedeihstörung und der Kategorie „anderen Erkrankungen“ (jeweils 7/15 Patienten, 46,7 %). Malabsorption wurde bei 4/15 globalen Patienten (26,7 %) dokumentiert. Jeweils ein globaler Patient (6,7 %) litt unter Portal-Hypertonie, Bluthochdruck, Aszites und gastrointestinalen Blutungen. Bei den europäischen Patienten gibt es Anamnesedaten zu 12/13 Patienten, wobei von 10/12 jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (83,3 %) der Gesundheitszustand vor der Baseline nachvollziehbar ist. Durchfall wurde am häufigsten bei den europäischen Patienten, und zwar bei 7/12 Patienten (58,2 %), berichtet. Jeweils 5/12 europäische Patienten (41,7 %) hatten Hyperlipidämie/Dyslipidämie, Gedeihstörung und die Kategorie „andere Erkrankung“. Bei 2/12 europäischen Patienten (16,7 %) lag eine Malabsorption vor. Aszites wurde bei einem europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (1/12 Patienten, 8,3 %) vor dem Einschluss in das Register festgestellt.

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

In dieser Patientengruppe liegen von allen Patienten des Registers Anamnesedaten vor. Von 33/35 globalen bzw. 32/34 europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten gab es zur Baseline Daten zur Geschichte kardiovaskulärer Eingriffe, wobei bei keinem Patienten solche Eingriffe stattgefunden hatten. Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ist der Gesundheitszustand von 28 Patienten nachvollziehbar (global: 28/35 Patienten bzw. 80 %; Europa: 28/34 Patienten bzw. 82,4 %). 25 jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter litten unter Hyperlipidämie/Dyslipidämie, was somit der häufigste Befund der Krankheitsgeschichte war (global: 25/35 Patienten bzw. 74,4 %; Europa: 25/34 Patienten bzw. 73,5 %). 13 Registerpatienten berichteten von der Kategorie „andere Erkrankungen“ (global: 13/35 Patienten bzw. 37,1 %; Europa: 13/34 Patienten bzw. 38,2 %). Vier niemals mit Sebelipase alfa behandelten Registerpatienten waren von einer Leberzirrhose betroffen (global: 4/35 Patienten bzw. 11,4 %; Europa: 4/34 Patienten bzw. 11,8 %). Portale Hypertonie und eine Erkrankung der Gallenblase wurden bei 3 Patienten dokumentiert (global: 3/35 Patienten bzw. 8,6 %; Europa: 3/34 Patienten bzw. 8,8 %). Jeweils 2 Patienten litten unter Hepatitis C, Ösophagusvarizen und Atherosklerose bzw. mussten sich einer Cholezystektomie unterziehen (global: 2/35 Patienten bzw. 5,7 %; Europa: 2/34 Patienten bzw. 5,9 %). Des Weiteren wurden bei jeweils einem Patienten Bluthochdruck, eine koronare Herzkrankheit, Splenektomie, ein hepatopulmonales Syndrom, dermatologische Störungen sowie Durchfall diagnostiziert

(global: 1/35 Patienten bzw. 2,9 %; Europa: 1/34 Patienten bzw. 2,9 %). Von allen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter gibt es Daten zur Transplantationsgeschichte zur Baseline (35/35 globale bzw. 34/34 europäische Patienten). Fünf Patienten wurden vor der Baseline transplantiert (global: 5/35 Patienten bzw. 14,3 %; Europa: 5/34 Patienten bzw. 14,7 %), von denen vier Patienten eine Lebertransplantation (global: 4/35 Patienten bzw. 11,4 %; Europa: 4/34 Patienten bzw. 11,8 %) und ein Patient eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen bekamen (global: 1/35 Patienten bzw. 2,9 %; Europa: 1/34 Patienten bzw. 2,9 %).

Bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ist der Gesundheitszustand von 83/113 globalen (73,5 %) bzw. von 66/85 europäischen Patienten (77,6 %) vor der Baseline dokumentiert. Am häufigsten wurde Hyperlipidämie / Dyslipidämie berichtet (global: 71/113 Patienten bzw. 62,8 %; Europa: 59/85 Patienten bzw. 69,4 %) gefolgt von der Kategorie „anderen Erkrankungen“ (global: 42/113 Patienten bzw. 37,2 %; Europa: 33/85 Patienten bzw. 38,8 %). Erkrankungen der Gallenblase betrafen 16/113 globale Patienten (14,2 %) bzw. 15/85 europäische Patienten (17,6 %).

Die globale Patientenkohorte mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wies in ihrer Krankheitsgeschichte folgende weitere Krankheiten auf: dermatologische Störungen (9/113 globale Patienten, 8 %), Durchfall (8/113 globale Patienten, 7,1 %), Gedeihstörung (7/113 globale Patienten, 6,2 %), Leberzirrhose (5/113 globale Patienten, 4,4 %), Bluthochdruck (4/113 globale Patienten, 3,5 %), Portal-Hypertonie und Atherosklerose (jeweils 3/113 globale Patienten, 2,7 %), gastrointestinale Blutungen sowie Malabsorption (jeweils 2/113 globale Patienten, 1,8 %). Von jeweils 1/113 globalen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (0,9 %) wurden von einem Schlaganfall / einer transienten ischämischen Attacke, einer koronaren Herzkrankheit, von Alkoholismus, Splenektomie, Cholezystektomie, Diabetes mellitus Typ 2, Enzephalopathie, Aszites, einer Bauchspeicheldrüsenentzündung, von erhöhter Harnsäure und einer Ei-Allergie berichtet.

Bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter litten 7/85 Patienten (8,2 %) an Durchfall. Jeweils 6/85 europäische Patienten (7,1 %) hatten dermatologische Störungen bzw. eine Gedeihstörung. Leberzirrhose und Portal-Hypertonie kamen bei jeweils 2/85 europäischen Patienten (2,4 %) in ihrer Krankheitsgeschichte vor. Jeweils ein europäischer Patient (1/85 bzw. 1,2 %) erlebte Bluthochdruck, eine koronare Herzkrankheit, Splenektomie, Enzephalopathie sowie Malabsorption.

Informationen zur Transplantationsgeschichte lagen zur Baseline sowohl von jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (global: 66/113; Europa: 46/85) als auch von allen niemals mit Sebelipase alfa behandelten vor. Dabei wurde vor der Baseline bei 2/66 globalen (3 %) bzw. 1/46 europäischen Patienten (2,2 %) mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen durchgeführt.

**Dauer und Dosis der Behandlung mit Sebelipase alfa – Patientenregister ALX-LALD-501**

Tabelle 4-125: Dauer und Dosis der Behandlung mit Sebelipase alfa bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten, globalen und europäischen Patienten – Patientenregister ALX-LALD-501 (Studienpopulation)

Variable	Globale Patienten (N=129) <sup>a</sup>		Europäische Patienten (N=98) <sup>a</sup>	
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=113) <sup>a</sup>	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=85) <sup>a</sup>
<i>Aktueller Behandlungsstatus, n (%)</i>				
Zuvor behandelt, n	1 (6,3)	4 (3,5)	1 (7,7)	4 (4,7)
Derzeitig behandelt, n	15 (93,8)	109 (96,5)	12 (92,3)	81 (95,3)
<i>Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Sebelipase alfa, n (%)</i>				
Eingeleitet vor Einschluss ins Register	16 (100)	97 (85,8)	13 (100)	75 (88,2)
Initiiert bei oder nach Einschluss ins Register	0	16 (14,2)	0	10 (11,8)
<i>Dosis und Häufigkeit bei Behandlungsbeginn, n (%)</i>				
N	16	112	13	85
1 mg/kg alle zwei Wochen	0	101 (90,2)	0	78 (91,8)
1 mg/kg, einmal wöchentlich	4 (25,0)	2 (1,8)	4 (30,8)	1 (1,2)
3 mg/kg alle zwei Wochen	0	0	0	0
3 mg/kg, einmal wöchentlich	7 (43,8)	1 (0,9)	5 (38,5)	1 (1,2)
Andere	5 (31,3)	8 (7,1)	4 (30,8)	5 (5,9)
<i>Dosisänderung von Behandlungsbeginn bis zur letzten Nachuntersuchung, n (%)</i>				
N	16	110	13	83

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=129) <sup>a</sup>		Europäische Patienten (N=98) <sup>a</sup>	
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=113) <sup>a</sup>	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=85) <sup>a</sup>
Erhöhung der Dosis	9 (56,3)	15 (13,6)	6 (46,2)	6 (7,2)
Reduktion der Dosis	0	3 (2,7)	0	3 (3,6)
Stabile Dosis	7 (43,8)	92 (83,6)	7 (53,8)	74 (89,2)
<i>Grund für Dosisänderung zu jeder Zeit, n (%)</i>				
N	11	22	8	15
Gewichtsänderung	2 (18,2)	3 (13,6)	2 (25,0)	2 (13,3)
Entscheidung des Arztes	3 (27,3)	5 (22,7)	2 (25,0)	2 (13,3)
Mangelnde Wirksamkeit	2 (18,2)	8 (36,4)	1 (12,5)	5 (33,3)
Unerwünschte Ereignisse	1 (9,1)	2 (9,1)	0	2 (13,3)
Überlegungen zu Kosten oder Zugang	0	0	0	0
Wahl des Patienten	0	0	0	0
Andere	5 (45,5)	10 (45,5)	4 (50,0)	6 (40,0)
<i>Dosis und Häufigkeit bei der letzten Nachuntersuchung, n (%)</i>				
N	16	112	13	85
1 mg/kg alle zwei Wochen	0	84 (75,0)	0	69 (81,2)
1 mg/kg, einmal wöchentlich	1 (6,3)	0	1 (7,7)	0
3 mg/kg alle zwei Wochen	1 (6,3)	4 (3,6)	1 (7,7)	3 (3,5)
3 mg/kg, einmal wöchentlich	5 (31,3)	4 (3,6)	5 (38,5)	2 (2,4)
Andere	9 (56,3)	19 (17,0)	6 (46,2)	10 (11,8)
<i>Gesamte Behandlungszeit mit</i>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=129) <sup>a</sup>		Europäische Patienten (N=98) <sup>a</sup>	
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=113) <sup>a</sup>	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=85) <sup>a</sup>
<i>Sebelipase alfa (Jahren)</i>				
N	16	113	13	85
MW (SD)	4,49 (1,694)	3,87 (1,814)	4,54 (1,851)	3,92 (1,877)
Median (Min; Max)	4,09 (2,5; 8,8)	3,67 (0,6; 8,1)	3,74 (2,5; 8,8)	3,69 (0,6; 8,1)
<i>Gesamte Patienten- Expositionsdauer (Jahren)</i>	71,8	437,5	59,0	332,8
<i>Abbruch der Sebelipase alfa-Behandlung, n (%)</i>	1 (6,3)	4 (3,5)	1 (7,7)	4 (4,7)
<i>Grund für den Abbruch der Behandlung, n (%)</i>				
Entscheidung des Arztes	0	1 (0,9)	0	1 (1,2)
Mangelnde Wirksamkeit	0	1 (0,9)	0	1 (1,2)
Unerwünschte Ereignisse	1 (6,3)	0	1 (7,7)	0
Tod	1 (6,3)	0	1 (7,7)	0
Schwangerschaft	0	0	0	0
Wunsch des Patienten	0	0	0	0
Wunsch der Eltern oder Erziehungsberechtigten	0	0	0	0
Alternative Diagnose	0	0	0	0
Anderer Grund	0	3 (2,7)	0	3 (3,5)
Unbekannter Grund	0	0	0	0
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.				



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten (N=129) <sup>a</sup>		Europäische Patienten (N=98) <sup>a</sup>	
	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=16) <sup>a</sup>	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=113) <sup>a</sup>	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (N=13) <sup>a</sup>	Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (N=85) <sup>a</sup>
a: Studienpopulation				

*Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter*

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes des Registers wurden 15/16 globale (93,8 %) bzw. 12/13 europäische Patienten (95,3 %) mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter mit Sebelipase alfa behandelt. Lediglich bei einem Patienten wurde die Therapie mit Sebelipase alfa abgebrochen, weil der Patient verstorben war (Tabelle 4-125). In allen Fällen ist die Behandlung bereits vor Einschluss in das Register eingeleitet worden. Vier Patienten des Registers (global: 4/16 Patienten bzw. 25 %; Europa: 4/13 Patienten bzw. 30,8 %) erhielten einmal wöchentlich eine Dosis von 1 mg/kg; 7/16 globale (43,8 %) bzw. 5/13 europäische Patienten (38,5 %) erhielten einmal wöchentlich eine Dosis von 3 mg/kg. Eine Dosis von 1 mg/kg bzw. 3 mg/kg alle zwei Wochen wurde nie verabreicht. Jedoch wurden bei 5/16 globalen (31,3 %) bzw. bei 4/13 europäischen Patienten (30,5 %) weitere Dosierungen verwendet.

Bis zur letzten Nachuntersuchung wurde bei keinem Patienten die Dosis reduziert. Bei 7/16 globalen (43,8 %) bzw. bei 7/13 europäischen Patienten (53,8 %) blieb die Dosis stabil; bei 9/16 globalen (56,3 %) bzw. bei 6/13 europäischen Patienten (46,2 %) wurde die Dosis im Behandlungsverlauf erhöht. In erster Linie wurde die Kategorie „andere Gründe“ für die Dosisänderung angegeben (global: 5/11 Patienten, 45,5 %; Europa: 4/8 Patienten, 50 %). Bei 3/11 globalen (27,3 %) bzw. bei 2/8 europäischen Patienten (25 %) wurde die Entscheidung zur Dosisänderung vom Arzt getroffen. Bei jeweils 2/11 globalen Patienten (18,2 %) wurden eine Gewichtsänderung und mangelnde Wirksamkeit als Grund für eine Änderung der Dosis angegeben, gefolgt von 1/11 Patienten (9,1 %) mit unerwünschten Ereignissen. Unerwünschte Ereignisse wurden bei europäischen Patienten als Grund für die Dosisänderung nicht genannt; stattdessen war bei 2/8 Patienten (25 %) der Grund für die Dosisänderung die Entscheidung des Arztes oder eine Gewichtsänderung.

Bei der letzten Nachuntersuchung erhielten fünf Patienten des Registers (global: 5/16 Patienten bzw. 31,3 %; Europa: 5/13 Patienten bzw. 38,5 %) einmal wöchentlich eine Dosis von 3 mg/kg. Auch zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung erhielt keiner der Patienten 1 mg/kg oder 3 mg/kg alle zwei Wochen. Bei dem Großteil der Patienten (global: 9/16 Patienten bzw. 56,3 %; Europa: 6/13 Patienten bzw. 46,2 %) ist die Dosis und Häufigkeit von Sebelipase alfa eine andere. Im Durchschnitt erhielten die globalen bzw. europäischen Patienten Sebelipase alfa über einen Zeitraum von 4,49 Jahren (SD = 1,694) bzw. 4,54 Jahre (SD = 1,851). Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde die Behandlung mit Sebelipase alfa bei einem Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter abgebrochen (global: 1/16 Patienten bzw. 6,3 %; Europa: 1/13 Patienten bzw. 7,7 %), weil der Patient verstorben war.

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

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes wurden in der Gruppe der jemals behandelten Patienten 109/113 globale (96,5 %) bzw. 81/85 europäische Patienten (95,3 %) mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter mit Sebelipase alfa behandelt. Bei vier Patienten wurde die Therapie zuvor abgebrochen (global: 4/113 Patienten bzw. 3,5 %; Europa: 4/85 Patienten bzw. 4,7 %). Der Behandlungsbeginn mit Sebelipase alfa lag bei 91/113 globalen (85,8 %) und bei

75/85 europäischen Patienten (88,2 %) vor dem Zeitpunkt des Einschlusses in das Register. Die meisten Patienten erhielten bei Behandlungsbeginn mit Sebelipase alfa eine Dosis von 1 mg/kg: 101/113 globale Patienten (90,2 %) erhielten diese Dosis gemäß den Empfehlungen der zum Zeitpunkt des Datenschnitts gültigen Produktinformation (5) alle zwei Wochen und bei lediglich 2/113 globalen Patienten (1,8 %) wurde diese Dosis einmal wöchentlich verabreicht. Bei den europäischen Patienten waren diese Zahlen mit 78/85 Patienten (91,9 %) und 1/85 Patienten (1,2 %) ähnlich. Kein Patient mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erhielt zu Behandlungsbeginn 3 mg/kg Sebelipase alfa alle zwei Wochen. Lediglich bei einem europäischen Patienten wurde zu Behandlungsbeginn eine Dosierung von 3 mg/kg einmal wöchentlich eingesetzt. In wenigen Fällen wurden andere Dosierungen und Dosierungsintervalle verabreicht, und zwar bei 8/113 (7,1 %) globalen bzw. bei 5/85 (5,9 %) europäischen Patienten.

Bei 92/110 globalen (83,6 %) bzw. bei 74/83 europäischen Patienten (89,2 %) wurde die Dosierung im Behandlungsverlauf nicht verändert. Bei 15/110 der globalen (13,6 %) bzw. bei 6/83 der europäischen Patienten (7,2 %) wurde die Dosis erhöht und jeweils 3 Patienten (global: 3/110 Patienten bzw. 2,7 %; Europa: 3/83 Patienten bzw. 3,6 %) bekamen über die Zeit eine geringere Dosis verabreicht. In 45,5 % (10/22) bzw. 40 % (6/15) dieser Fälle wurden für die Dosisänderung die Kategorie „andere Gründe“ angegeben. Darüber hinaus wurden eine mangelnde Wirksamkeit bei 8/22 globalen (36,4 %) bzw. bei 5/15 europäischen Patienten (33,3 %) und die Entscheidung des Arztes bei 5/22 globalen (22,7 %) bzw. bei 2/15 europäischen Patienten (13,3 %) genannt. Eine Gewichtsänderung wurde bei 3/22 globalen (13,6 %) bzw. bei 2/15 europäischen Patienten (13,3 %) sowie unerwünschte Ereignisse bei jeweils zwei Patienten des Registers (global: 2/22 Patienten bzw. 9,1 %; Europa: 2/15 Patienten bzw. 13,3 %) wurden als weitere Gründe für eine Dosisänderung dokumentiert.

Zur letzten Nachuntersuchung erhielten 84/112 globale (75 %) bzw. 69/85 europäische Patienten (81,2 %) eine Dosis von 1 mg/kg alle zwei Wochen. Eine wöchentliche Dosis von 1 mg/kg wurde zu diesem Zeitpunkt bei keinem der Patienten mehr verabreicht. Jedoch erhielten jeweils 4/112 globale Patienten (3,6 %) 3 mg/kg alle zwei Wochen bzw. einmal wöchentlich. Bei den europäischen Patienten bekamen 3/85 Patienten (3,5 %) 3 mg/kg alle zwei Wochen und 2/85 Patienten (2,4 %) einmal wöchentlich Sebelipase alfa verabreicht. Andere Dosierungen und Intervalle der Gabe von Sebelipase alfa kamen bei 19/112 globalen (17 %) und bei 10/85 europäischen Patienten (11,8 %) vor. Die gesamte Behandlungsdauer mit Sebelipase alfa belief sich bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter auf durchschnittlich 3,87 Jahre (global, SD = 1,814) bzw. 3,92 Jahre (Europa, SD = 1,877).

Bei vier Patienten des Registers wurde die Behandlung mit Sebelipase alfa beendet (global: 4/113 Patienten bzw. 3,5 %; Europa: 4/85 Patienten bzw. 4,7 %). Dabei waren bei der Angabe der Gründe für den Therapieabbruch Mehrfachnennungen möglich. Bei drei Patienten (global: 3/113 Patienten bzw. 2,7 %; Europa: 3/85 Patienten bzw. 3,5 %) wurden für den Abbruch der Therapie Gründe der Kategorie „anderer Grund“ angegeben. Darüber hinaus wurde bei einem Patienten des Registers (global: 1/113 Patienten bzw. 0,9 %; Europa: 1/85 Patienten bzw. 1,2 %) die Entscheidung des Arztes bzw. eine mangelnde Wirksamkeit als Grund für den

Behandlungsabbruch genannt. In der Gruppe der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter war bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Patient verstorben.

### ***Patientenfluss des Patientenregisters ALX-LALD-501***

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 1. Juni 2020 waren global insgesamt 222 Patienten im Patientenregister ALX-LALD-501 eingeschlossen, davon 18 Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter und 204 Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter. Insgesamt 170 Patienten waren in Europa ansässig, 15 Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter und 155 Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.

Auf Basis der oben genannten Kriterien wurden global insgesamt 58 Patienten aus der Studienpopulation, die für die vorliegenden Analysen herangezogen wurde, ausgeschlossen. Damit konnten 164 Patienten in der Studienpopulation für die Analysen des vorliegenden Dossiers berücksichtigt werden. 132 Patienten der Studienpopulation waren in Europa ansässig. Alle 16 globalen bzw. 13 europäischen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter der Studienpopulation wurden mit Sebelipase alfa behandelt. Bei den Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurden global insgesamt 113 Patienten (darunter 85 in Europa ansässige Patienten) jemals und 35 Patienten (darunter 34 in Europa ansässige Patienten) niemals mit Sebelipase alfa behandelt. Verzerrungspotenzial des Patientenregisters ALX-LALD-501

Aufgrund des offenen, nicht randomisierten, nicht-interventionellen (beobachtenden) Designs des Patientenregisters ALX-LALD-501 muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Neben den durch das Design bedingten Verzerrungsaspekten liegen keine Hinweise auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Im Patientenregister ALX-LALD-501 werden weltweit Patienten mit LAL-Mangel unabhängig von einer Behandlung mit Sebelipase alfa beobachtet. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung konnten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 1. Juni 2020 lediglich 5 Patienten in Deutschland rekrutiert werden. Damit ist eine aussagekräftige Analyse der Ergebnisse ausschließlich für in Deutschland ansässige Patienten nicht möglich. Um dennoch eine bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse des Registers ALX-LALD-501 auf den deutschen Versorgungskontext zu ermöglichen, werden im hier vorliegenden Dossier zusätzlich zu den Daten der globalen Patientenkohorte separat die Daten der Patienten aus Europa präsentiert, da die Versorgung der Patienten mit LAL-Mangel innerhalb Europas als vergleichbar betrachtet werden kann. Somit liefern insbesondere die Analysen der europäischen Patientenkohorte Ergebnisse, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt-kategorie	Endpunkt	Rasch fortschreitender LAL-Mangel im Säuglingsalter			LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter	Register <sup>a</sup>
		VITAL (LAL-CL03)	LAL-CL08	LAL-1-NH01	LAL-CL06	ALX-LALD-501
<b>Mortalität</b>	Gesamtüberleben	X	X	X	-	-
<b>Morbidität</b>	Leberzirrhose	-	-	-	X	X
	Hepatische Steatose	-	-	-	X	X
	Hepatomegalie	X	X	X	X	X
	Splenomegalie	X	X	X	X	X
	Altersabhängiges Gewicht (WFA)	X	X	X	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>
	Allgemeine kindliche Entwicklung	X	X	-	X <sup>b</sup>	-
	Fatigue	-	-	-	X	-
	ALT-Konzentration	X	X	X	X	X
	Cholesterinspiegel	-	-	-	X	X
<b>Lebensqualität</b>	PedsQL <sup>TM</sup>	-	-	-	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>
	SF-36	-	-	-	-	X <sup>d</sup>
	CLDQ	-	-	-	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>
<b>Sicherheit</b>	Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen	X	X	-	X	X
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	X	X	-	X	X

a: Das altersabhängige Gewicht (WFA) wurde in der Studie LAL-CL06 bei Patienten  $\leq 18$  Jahre erhoben.

b: Die allgemeine kindliche Entwicklung wurde in der Studie LAL-CL06 bei Patienten beurteilt, die nicht älter als 6 Jahre waren.

c: Der PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis  $\leq 18$  Jahren erhoben. Im

Endpunkt- kategorie	Endpunkt	Rasch fortschreitender LAL-Mangel im Säuglingsalter			LAL- Mangel im Kindes- und Erwachsene nalter	Register <sup>a</sup>
		VITAL (LAL- CL03)	LAL- CL08	LAL- 1- NH01	LAL-CL06	ALX- LALD-501
<p>Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von zwei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der globalen Patientenkohorte sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor. In der europäischen Kohorte konnten bei keinem Patienten Daten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung erhoben werden.</p> <p>d: Der SF-36-Fragebogen wurde bei Patienten im Alter von 5 bis &lt; 18 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor.</p> <p>e: Der CLDQ-Fragebogen wurde von Patienten <math>\geq 17</math> Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor.</p>						

#### 4.3.2.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien- übergreifend	<p>Für jede Studie wurde das durchschnittliche und mediane Todesalter (in Monaten) der Patienten inklusive Standardabweichung, Minimum und Maximum dargestellt.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde zu verschiedenen Zeitpunkten ermittelt und statistisch zwischen der Studie LAL-CL03 bzw. LAL-CL08 mit jeweils zwei Studienpopulationen der Studie LAL-1-NH01 verglichen. Dabei wurde das Überleben mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Patienten, die überlebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Auswertung zensiert. Neben der Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls, welches mit Hilfe der Clopper-Pearson-Methode ermittelt wurde, wurde das Hazard Ratio auf Basis der Cox-Analyse dargestellt. Dabei zeigt ein Hazard-Ratio &lt; 1 einen Überlebensvorteil für die in den Studien LAL-CL03 bzw. LAL-CL08 mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe an. Der p-Wert wurde durch einen Log-Rank-Test bestimmt.</p>
Studie LAL- CL03 (VITAL)	Das Gesamtüberleben der Patienten wird nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten dargestellt.
Studie LAL- CL08	Das Gesamtüberleben der Patienten wird nach 12, 24 und 36 Monaten dargestellt.
Studie LAL- 1-NH01	<p>Historische Informationen zum Überleben wurden aus den verfügbaren Patientenakten extrahiert.</p> <p>Im Rahmen der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurde die Studie LAL-1-NH01 als historische Kontrolle herangezogen, da für beide Studien nur ein Studienarm vorlag und ein paralleler Kontrollarm ethisch nicht möglich war. Um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu gewährleisten, wurden die Ergebnisse der Population der LAL-1-NH01-Studie herangezogen, die auch die Ein- und Ausschlusskriterien der Population der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 erfüllten. Durch den nachträglichen Einschluss eines Patienten ohne frühe Gedeihstörung in die Studie LAL-CL03 wurden zwei</p>

Subpopulationen aus der Studie LAL-1-NH01 für den historischen Vergleich herangezogen:

- alle unbehandelten Patienten mit einer frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten (N = 21),
- alle unbehandelten Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung (N = 25)

„Unbehandelt“ wird dabei definiert als Patienten, die keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation erhalten hatten.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL03 (VITAL)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Bei dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ handelt es sich jedoch um einen Endpunkt, bei dem die Erhebung oder Auswertung nicht direkt beeinflusst werden können. Somit kann bei diesem Endpunkt trotz des Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Tabelle 4-129: Durchschnittliches und medianes Todesalter (in Monaten) der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

Studie	LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01 Unbehandelt mit Gedeihstörung <sup>a</sup>	LAL-1-NH01 Unbehandelt <sup>b</sup>
	9	10	21	25
N	9	10	21	25
n (%)	4 (44)	2 (20)	21 (100)	25 (100)
MW (SD)	6,27 (5,848)	9,33 (6,319)	3,608 (1,4132)	4,249 (3,4348)
Median	3,63	9,33	3,020	3,020
Min; Max	2,8; 15,0	4,9; 13,8	1,44; 7,09	1,44; 19,34

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen

a: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwiesen.

b: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.

Für die Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde für jede Studie das durchschnittliche Todesalter ermittelt (Tabelle 4-129). In der Studie LAL-CL03 (VITAL) sind 4/9 Patienten (44 %) verstorben. Das durchschnittliche Todesalter betrug 6,27 Monate (SD = 5,85 Monate; Median = 3,63). In der Studie LAL-CL08 sind 2/10 Patienten (20 %) verstorben. Bei diesen beiden Patienten betrug das durchschnittliche Todesalter 9,33 Monate (SD = 6,32 Monate; Median = 9,33).

Bei den unbehandelten Patienten der Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 hingegen gab es keine Überlebenden. Die 21 verstorbenen Patienten (100 %), die eine frühe Gedeihstörung in den ersten sechs Lebensmonaten aufwiesen, verstarben bereits in einem mittleren Alter von 3,61 Monaten (SD = 1,41 Monate; Median = 3,02), wobei der älteste Patient lediglich ein Alter von 7,1 Monaten erreichte. Die 25 Patienten (100 %) der Studie LAL-1-NH01, die keine frühe Gedeihstörung aufweisen mussten, hatten ein durchschnittliches Todesalter von 4,25 Monaten (SD = 3,43 Monate; Median = 3,02). In dieser Gruppe verstarb der älteste Patient im Alter von 19,3 Monaten.

Die Ergebnisse zeigen, dass unter der Behandlung mit Sebelipase alfa in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 deutlich weniger Patienten verstorben sind und zudem das durchschnittliche Todesalter der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten höher war als in der historischen Vergleichskohorte der unbehandelten Patienten der Studie LAL-1-NH01. Dabei ist hervorzuheben, dass die mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter während der Beobachtungszeit ein Alter von über 4 Jahren erreichten, während der älteste Patient im natürlichen Krankheitsverlauf (Studie LAL-1-NH01) im Alter von 1,6 Jahren verstarb.



**Studie LAL-CL03 (VITAL)**

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben der Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) im Vergleich zu den historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01

Studie	LAL-CL03 (VITAL)	LAL-1-NH01	LAL-1-NH01
		Unbehandelt mit Gedeihstörung <sup>a</sup>	Unbehandelt <sup>b</sup>
N	9	21	25
<b>Anzahl der Todesfälle nach 12 Monaten</b>			
n (%)	3 (33)	21 (100)	24 (96)
Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,67 (0,28; 0,88)	0,00 (NA; NA)	0,04 (0,00; 0,18)
Hazard Ratio <sup>d</sup> (95 %-KI) <sup>c</sup>	-	0,15 (0,04; 0,52)	0,17 (0,05; 0,59)
p-Wert <sup>e</sup>	-	0,0007	0,0017
<b>Anzahl der Todesfälle nach 24 Monaten</b>			
n (%)	4 (44)	21 (100)	25 (100)
Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	0,00 (NA; NA)
Hazard Ratio <sup>d</sup> (95 %-KI) <sup>c</sup>	-	0,15 (0,04; 0,52)	0,17 (0,06; 0,53)
p-Wert <sup>e</sup>	-	0,0007	0,0008
<b>Anzahl der Todesfälle nach 36 Monaten</b>			
n (%)	4 (44)	21 (100)	25 (100)
Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	0,00 (NA; NA)
Hazard Ratio <sup>d</sup> (95 %-KI) <sup>c</sup>	-	0,15 (0,04; 0,52)	0,17 (0,06; 0,53)
p-Wert <sup>e</sup>	-	0,0007	0,0008
<b>Anzahl der Todesfälle nach 48 Monaten</b>			
n (%)	4 (44)	21 (100)	25 (100)
Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	0,00 (NA; NA)
Hazard Ratio <sup>d</sup> (95 %-KI) <sup>c</sup>	-	0,15 (0,04; 0,52)	0,17 (0,06; 0,53)
p-Wert <sup>e</sup>	-	0,0007	0,0008
<b>Anzahl der Todesfälle nach 60 Monaten</b>			
n (%)	4 (44)	21 (100)	25 (100)
Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	0,00 (NA; NA)
Hazard Ratio <sup>d</sup> (95 %-KI) <sup>c</sup>	-	0,15 (0,04; 0,52)	0,17 (0,06; 0,53)
p-Wert <sup>e</sup>	-	0,0007	0,0008

Studie	LAL-CL03 (VITAL)	LAL-1-NH01 Unbehandelt mit Gedeihstörung <sup>a</sup>	LAL-1-NH01 Unbehandelt <sup>b</sup>
N	9	21	25
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall</p> <p>a: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwiesen.</p> <p>b: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.</p> <p>c: Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>d: Das Hazard Ratio wurde anhand der Cox-Methode bestimmt. Dabei zeigt ein Hazard-Ratio &lt; 1 einen Überlebensvorteil für die in den Studien LAL-CL03 bzw. LAL-CL08 mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe an.</p> <p>e: Der p-Wert wurde durch einen Log-Rank Test bestimmt.</p>			

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben der Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) sind in der Tabelle 4-130 sowie in Abbildung 4-11 dargestellt, wobei die Anzahl der Todesfälle zu den verschiedenen Zeitpunkten jeweils mit der Zahl der Todesfälle in der historischen Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 verglichen wird. Nach 12 Monaten waren in der Studie LAL-CL03 (VITAL) 3/9 Patienten (33 %) verstorben. Die Kaplan-Meier-Schätzung ergab hierbei eine Überlebensrate von 67 % (95 %-KI = [0,28; 0,88]). Zum gleichen Zeitpunkt waren bereits alle 21 unbehandelten Patienten (100 %) der Kontrollkohorte, die eine frühe Gedeihstörung aufwiesen, verstorben und damit die Überlebensrate gleich Null. In der unbehandelten Kontrollgruppe, in der die Patienten keine frühe Gedeihstörung aufweisen mussten, waren nach 12 Monaten 24/25 Patienten (96 %) verstorben, sodass die Kaplan-Meier-Schätzung eine Überlebensrate von 4 % (95 %-KI = [0,0; 0,88]) ergab. Damit war die Überlebensrate der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) nach 12 Monaten signifikant höher als in beiden Kontrollkohorten der Studie LAL-1-NH01 (Hazard Ratio = 0,15; 95 %-KI = [0,04; 0,52]; p = 0,0007 bzw. Hazard Ratio = 0,17; 95 %-KI = [0,05; 0,59]; p = 0017).

Nach 24 Monaten Behandlung mit Sebelipase alfa waren in der Studie LAL-CL03 4/9 Patienten (44 %) verstorben, wobei die Kaplan-Meier-Schätzung eine Überlebensrate von 56 % (95 %-KI = [0,2; 0,8]) ergab. Diese Überlebensrate blieb zur Studienwoche 60 konstant. In der Kontrollgruppe der 25 unbehandelten Patienten, die keine frühe Gedeihstörung aufweisen mussten, war nach 24 Monaten auch der letzte Patient verstorben, sodass die Überlebensrate gleich Null war. Somit konnte im Vergleich zur historischen Kontrollkohorte gezeigt werden, dass das Sterberisiko von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter unter der Behandlung mit Sebelipase alfa statistisch signifikant geringer ist als im natürlichen Krankheitsverlauf ohne eine Behandlung mit Sebelipase alfa.

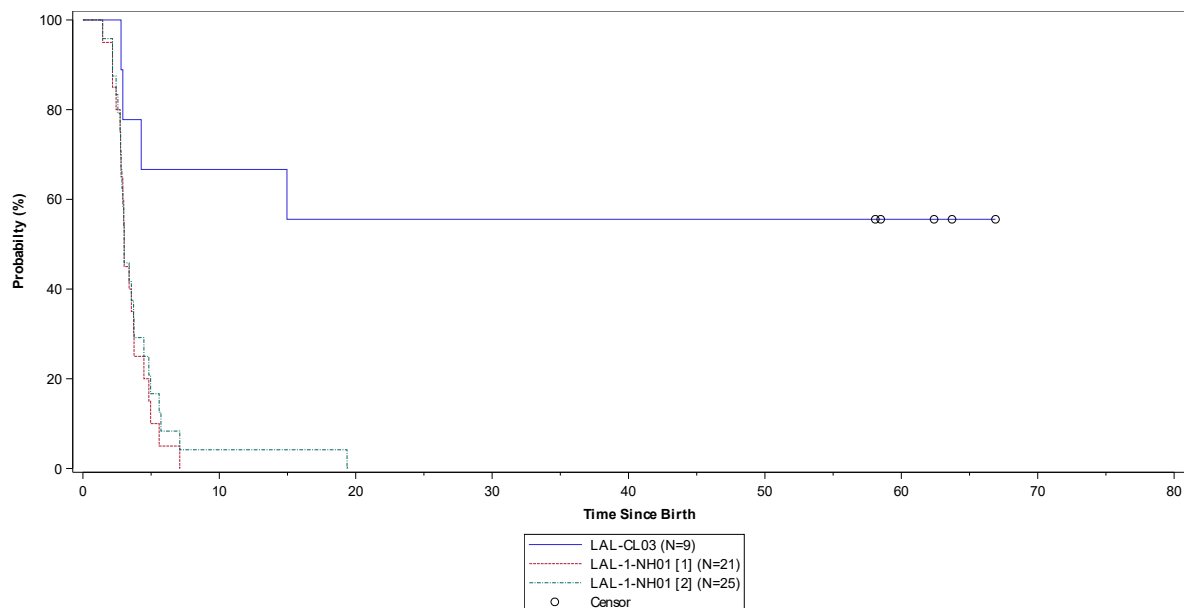


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (Zeit von der Geburt bis zum Tod in Monaten) der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) (blaue durchgezogene Linie) im Vergleich zu Patienten der historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 (rote gestrichelte Linie: Patienten mit früher Gedeihstörung, grüne unterbrochene Linie: Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung). Zensierte Patienten sind mit einem Punkt dargestellt.

### Studie LAL-CL08

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben der Patienten der Studie LAL-CL08 im Vergleich zu den historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01

Studie	LAL-CL08	LAL-1-NH01 Unbehandelt mit Gedeihstörung <sup>a</sup>	LAL-1-NH01 Unbehandelt <sup>b</sup>
N	10	21	25
<b>Anzahl der Todesfälle nach 12 Monaten</b>			
n (%)	1 (10)	21 (100)	24 (96)
Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,90 (0,47; 0,99)	0,00 (NA; NA)	0,04 (0,00; 0,18)
Hazard Ratio <sup>d</sup> (95 %-KI) <sup>c</sup>	-	0,03 (0,00; 0,24)	0,04 (0,01; 0,29)
p-Wert <sup>e</sup>	-	<0,0001	<0,0001
<b>Anzahl der Todesfälle nach 24 Monaten</b>			
n (%)	2 (20)	21 (100)	25 (100)
Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,80 (0,41; 0,95)	0,00 (NA; NA)	0,00 (NA; NA)

Studie	LAL-CL08	LAL-1-NH01 Unbehandelt mit Gedeihstörung <sup>a</sup>	LAL-1-NH01 Unbehandelt <sup>b</sup>
	N	10	21
Hazard Ratio <sup>d</sup> (95 %-KI) <sup>c</sup>	-	0,03 (0,00; 0,24)	0,05 (0,01; 0,24)
p-Wert <sup>e</sup>	-	<0,0001	<0,0001
<b>Anzahl der Todesfälle nach 36 Monaten</b>			
n (%)	2 (20)	21 (100)	25 (100)
Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>c</sup>	0,80 (0,41; 0,95)	0,00 (NA; NA)	0,00 (NA; NA)
Hazard Ratio <sup>d</sup> (95 %-KI) <sup>c</sup>	-	0,03 (0,00; 0,24)	0,05 (0,01; 0,24)
p-Wert <sup>e</sup>	-	<0,0001	<0,0001
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; KI: Konfidenzintervall</p> <p>a: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwiesen.</p> <p>b: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.</p> <p>c: Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson Methode berechnet.</p> <p>d: Das Hazard Ratio wurde anhand der Cox-Methode dargestellt. Dabei zeigt ein Hazard-Ratio &lt; 1 einen Überlebensvorteil für die in den Studien LAL-CL03 bzw. LAL-CL08 mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe an.</p> <p>e: Der p-Wert wurde durch einen Log-Rank Test bestimmt.</p>			

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben der Patienten der Studie LAL-CL08 sind Tabelle 4-131 sowie in Abbildung 4-12 dargestellt, wobei auch hier die Anzahl der Todesfälle zu den verschiedenen Zeitpunkten jeweils mit der Zahl der Todesfälle in den historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 verglichen wird. Nach 12 Monaten war in der Studie LAL-CL08 1/10 Patienten (10 %) verstorben. Die Kaplan-Meier-Schätzung ergab eine Überlebensrate von 90 % (95 %-KI = [0,47; 0,99]), sodass das Sterberisiko unter der Behandlung mit Sebelipase alfa statistisch signifikant geringer war als in beiden unbehandelten Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 (Hazard Ratio = 0,03; 95 %-KI = [0,00; 0,24] bzw. Hazard Ratio = 0,04; 95 %-KI = [0,01; 0,29];  $p < 0,0001$ ). Während in der Kontrollgruppe der unbehandelten Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung der letzte Patient nach 24 Monaten verstorben und damit die Überlebensrate auf 0 % gesunken war, betrug die Überlebensrate der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Studie LAL-CL08 noch 80 % (95 %-KI = [0,41; 0,95]). Nach 24 Monaten waren hier 2/10 mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (20 %) verstorben, sodass sich auch nach 24 Monaten ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil einer Behandlung mit Sebelipase alfa im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf zeigte (Hazard Ratio = 0,03; 95 %-KI = [0,00; 0,24] bzw. Hazard Ratio = 0,05; 95 %-KI = [0,01; 0,24];  $p < 0,0001$ ). Nach 36 Monaten ist kein weiterer

Patient der Studie LAL-CL08 verstorben, sodass der signifikante Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bestehen blieb.

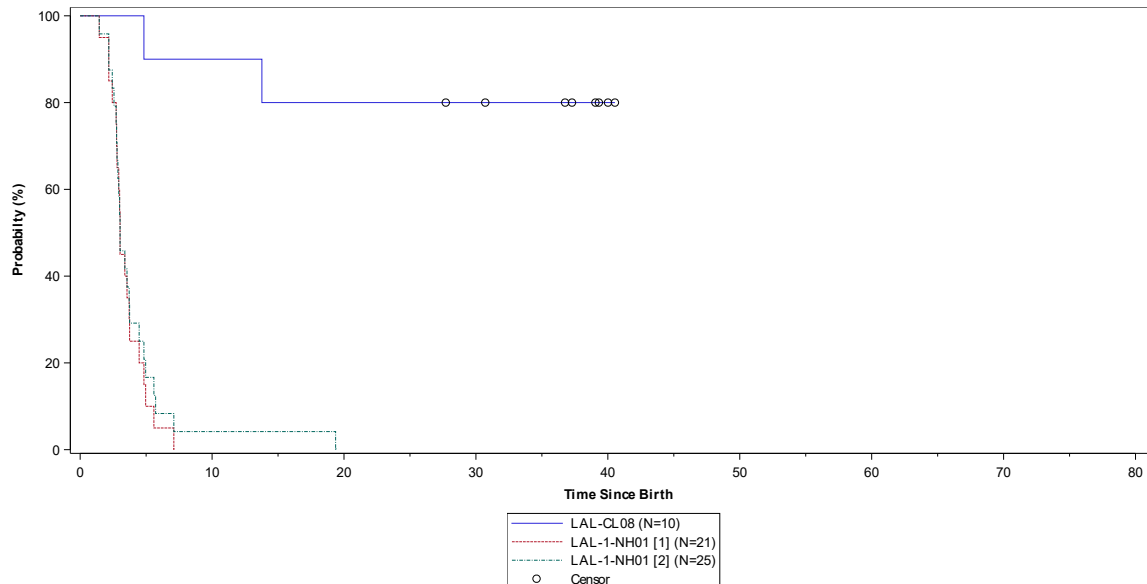


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (Zeit von der Geburt bis zum Tod in Monaten) der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Studie LAL-CL08 (blaue durchgezogene Linie) im Vergleich zu Patienten der historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 (rote gestrichelte Linie: Patienten mit früher Gedeihstörung, grüne unterbrochene Linie: Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung). Zensierte Patienten sind mit einem Punkt dargestellt.

### **Zusammenfassung Gesamtüberleben**

Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa verstarben in den beiden Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 4/9 Patienten (44 %) bzw. 2/10 Patienten (20 %) mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, während im selben Beobachtungszeitraum in der historischen Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 alle 25 unbehandelten Patienten (100 %) verstarben. Die geschätzte Überlebensrate war unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bereits nach 12 Monaten signifikant höher als in der historischen Kontrollgruppe. Dieser statistisch signifikante Überlebensvorteil blieb im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollpatienten der LAL-1-NH01-Studie sowohl in der Studie LAL-CL03 (VITAL) ( $p = 0,0008$ ) als auch in der Studie LAL-CL08 ( $p < 0,0001$ ) im gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 60 Monaten bzw. bis zu 36 Monaten bestehen.

### **4.3.2.3.3.2 Leberzirrhose – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-132: Operationalisierung von Leberzirrhose – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																
Studien- übergreifend	<p><b>Ishak-Score</b></p> <p>Durch die massive Fetteinlagerung in der Leber bei Patienten mit LAL-Mangel kommt es zu progredienten Leberschädigungen, die sich über ein fibrotisches Stadium bis hin zur irreversiblen Leberzirrhose entwickeln können.</p> <p>Die Einordnung der Fibrose-Stadien erfolgte anhand des Ishak-Scores, einer 7-Punkte-Skala, bei der die Expansion der Fibrose, strukturelle Veränderungen sowie Zirrhose berücksichtigt werden:</p> <table border="1" data-bbox="395 577 1353 1070"> <thead> <tr> <th data-bbox="395 577 555 611">Score</th> <th data-bbox="563 577 1353 611">Erläuterung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 633 555 667">0</td> <td data-bbox="563 633 1353 667">Keine Fibrose</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 678 555 712">1</td> <td data-bbox="563 678 1353 712">Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 723 555 757">2</td> <td data-bbox="563 723 1353 757">Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 768 555 801">3</td> <td data-bbox="563 768 1353 801">Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelt portoportalen (P-P) Septen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 813 555 846">4</td> <td data-bbox="563 813 1353 846">Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 857 555 891">5</td> <td data-bbox="563 857 1353 891">Ausgeprägte Septenbildung (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten (inkomplette Zirrhose)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 902 555 936">6</td> <td data-bbox="563 902 1353 936">Zirrhose, wahrscheinlich oder definitiv</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der Ishak-Score wurde unter Verwendung einer Siriusrot-Färbung bestimmt. Siriusrot ist ein Polyazofarbstoff, der zur selektiven Färbung von Kollagen verwendet wird, wenn eine quantitative Messung der Fibrose durch Morphometrie erforderlich ist. Siriusrot hat eine Affinität für die meisten hepatischen Kollagene, einschließlich fibrillenbildende Typen (Typ I und III), so dass eine quantitative Beurteilung der Fibrose auf zuverlässige und reproduzierbare Weise durchgeführt werden kann.</p>	Score	Erläuterung	0	Keine Fibrose	1	Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten	2	Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten	3	Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelt portoportalen (P-P) Septen	4	Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen	5	Ausgeprägte Septenbildung (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten (inkomplette Zirrhose)	6	Zirrhose, wahrscheinlich oder definitiv
Score	Erläuterung																
0	Keine Fibrose																
1	Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten																
2	Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten																
3	Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelt portoportalen (P-P) Septen																
4	Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen																
5	Ausgeprägte Septenbildung (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten (inkomplette Zirrhose)																
6	Zirrhose, wahrscheinlich oder definitiv																
LAL-CL06	<p><b>Ishak-Score</b></p> <p>Leberbiopsien wurden für alle Patienten im Alter von <math>\geq 18</math> Jahren zum Zeitpunkt des Screenings, zur Baseline, zu Woche 48 (<math>\pm 2</math> Wochen), optional zu Woche 96 (nach Zustimmung des Patienten oder Vormunds) und zum Studienende durchgeführt. Dort, wo es die örtlichen Gesetzesbestimmungen erlaubten, wurden auch bei Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre Biopsien durchgeführt, minderjährige Patienten konnten Biopsien jedoch ablehnen. Zeitlich nachfolgende Biopsien sollten aus der gleichen Region der Leber entnommen werden wie vorherige Biopsien. Eine historische Leberbiopsie, die bis zu 26 Wochen vor dem Screening durchgeführt wurde und für die Untersuchungszwecke als geeignet angesehen wurde, konnte anstelle einer Screening-Biopsie verwendet werden. Im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs wurden nur dann Biopsien bei Patienten durchgeführt, wenn sie mindestens 20 Wochen mit Sebelipase alfa behandelt wurden.</p> <p>Abgestufte Beurteilungen des Schweregrades von Fibrose und Zirrhose anhand des Ishak-Scores erfolgten deskriptiv zur Baseline sowie zu den Studienwochen 48 und 96, wobei die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten je Score-Einheit bestimmt wurden. Außerdem wurde die Änderung des Ishak-Scores als keine Veränderung, Abnahme oder Zunahme in den Studienwochen 48 und 96 im Vergleich zur Baseline zusammengefasst.</p> <p><b>Child-Pugh-Score</b></p> <p>Die Child-Pugh-Klassifizierung ist ein etabliertes Staging-Modell für die Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose bzw. Leberzirrhose und erlaubt eine Abschätzung der Schwere der Zirrhose, des Operationsrisikos und der Gesamtprognose</p>																

	<p>(Überlebenswahrscheinlichkeit). Dabei liegt bei einer Child-Pugh-Klasse A eine gute Leberfunktion mit einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 100 % vor. Child-Pugh-Klasse B bedeutet eine mäßige Leberfunktion mit einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 85 %. Die Child-Pugh-Klasse C spiegelt eine geringe Leberfunktion wider mit einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 35 % (133, 134).</p> <p>Der Child-Pugh-Score erlaubt eine einheitliche Beschreibung der Leberzirrhose, die nach dem Schweregrad der Symptome in unterschiedliche Stadien eingeteilt wird. Dabei wird der Child-Pugh-Score durch Summierung verschiedener Einzelwerte aus den Ergebnissen klinischer Labortests und der körperlichen Untersuchung berechnet. Die Berechnung berücksichtigt die Gesamtmenge von Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, Aszites, Prothrombin über die Zeit sowie hepatische Enzephalopathie. Die Gesamtpunktzahl wird dann zur Bestimmung der Child-Pugh-Klassifikation verwendet, die als Klasse A (Punktzahl von 5 oder 6), Klasse B (Punktzahl von 7 bis 9) oder Klasse C (Punktzahl von 10 bis 15) angegeben wird. Höhere Punktzahlen und höhere Kategorien bedeuten ein schlechteres Ergebnis.</p> <p>Zur Baseline und zu verschiedenen Messzeitpunkten während der Studie – hier gezeigt die Studienwochen 48, 96 und 144 – wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten in den drei verschiedenen Child-Pugh-Klassen A, B und C angegeben. Darüber hinaus wurde ermittelt, bei wie vielen Patienten über die Zeit die Einteilung in die Child-Pugh-Scores geändert oder beibehalten wurde.</p>
ALX-LALD-501	<p>Leberbiopsien wurden für alle Patienten nach dem jeweiligen klinischen Behandlungsstandard zum Zeitpunkt der Registrierung durchgeführt. Falls verfügbar, sollten zudem alle historischen Biopsiedaten, die vor der Teilnahme am Register erhoben wurden, mit eingereicht werden. Während der Teilnahme am Register wurden Leberbiopsien nur dann durchgeführt, wenn sie laut Ermessen des behandelnden Arztes klinisch angezeigt waren. Die Fibrose-Stadieneinteilung erfolgte anhand des Ishak-Scores. Außerdem wurden folgende hepatopathologischen Variablen mit einbezogen: makro- und/oder mikrovesikuläre Steatose, lobuläre Entzündungszeichen, portale Entzündungszeichen, Kupffer-Zell-Ausdehnung, positive Filipin-Färbung, Ballonisierung der Hepatozyten und weitere.</p> <p>Abgestufte Beurteilungen des Schweregrades von Fibrose und Zirrhose anhand des Ishak-Scores erfolgten deskriptiv zur Baseline sowie zur letzten Nachuntersuchung. Zum einen wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung angegeben; zum anderen wurden Veränderungen gegenüber dem Ausgangsbefund der Ishak-Score-Werte als keine Veränderung, Abnahme oder Zunahme zusammengefasst.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Leberzirrhose – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL06	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ALX-LALD-501	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Leberzirrhose wurde anhand von Leberbiopsien bzw. anhand der Einteilung in die Child-Pugh-Scores basierend auf klinischen Laborparametern erhoben, die nach klinischen Standards gewonnen und nach objektiven Kriterien bewertet wurden. Somit ist aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung keine Verzerrung zu erwarten. Bei allen relevanten Studien handelt es sich jedoch um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Bedingt durch das nicht-interventionelle Design des Patientenregisters ALX-LALD-501 ist das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse ebenfalls als hoch einzuschätzen. Für den Endpunkt Leberzirrhose ist somit insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

#### ***ALX-LALD-501 (Patientenregister)***

Tabelle 4-134: Leberfibrose (Ishak-Score) über die Zeit bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501

N	Ishak-Score						
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	6 n (%)
<b>Globale Patienten</b>							
<i>Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=0)</i>							
Baseline <sup>a</sup>	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.



	<b>Ishak-Score</b>							
	<b>N</b>	<b>0 n (%)</b>	<b>1 n (%)</b>	<b>2 n (%)</b>	<b>3 n (%)</b>	<b>4 n (%)</b>	<b>5 n (%)</b>	<b>6 n (%)</b>
Letzte Nachuntersuchung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
<b><i>Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=16)</i></b>								
Baseline <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
Letzte Nachuntersuchung	4	1 (25,0)	0	1 (25,0)	2 (50,0)	0	0	0
<b>Europäische Patienten</b>								
<b><i>Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=0)</i></b>								
Baseline <sup>a</sup>	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Letzte Nachuntersuchung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
<b><i>Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=13)</i></b>								
Baseline <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
Letzte Nachuntersuchung	3	0	0	1 (33,3)	2 (66,7)	0	0	0
N: Anzahl der untersuchten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Ishak-Score; n. a.: nicht anwendbar								
a: Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten. Alle Leberbiopsiedaten, die bei der Erstuntersuchung und bei der letzten Nachuntersuchung erhoben wurden, wurden in die Analyse einbezogen.								

Es gab keine Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden. Von den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten liegen keine Daten zur Baseline vor (Tabelle 4-134). Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei den schwerkranken Säuglingen eine Leberbiopsie nicht durchgeführt werden konnte.

Bei der letzten Nachuntersuchung wurde bei 4/16 globalen bzw. bei 3/13 europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Ishak-Score bestimmt. Dabei zeigte zu diesem Zeitpunkt jeweils ein Patient keine Fibrose (Ishak-Score 0) bzw. eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten (Ishak-Score 2). Bei 2 Patienten trat eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelt portoportalen (P-P) Septen auf (Ishak-Score 3).

Aufgrund der fehlenden Daten zur Baseline ist die Veränderung des Ishak-Scores und damit die Veränderung des Ausmaßes der Leberfibrose relativ zur Baseline für die Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nicht darstellbar.

**Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter****Studie LAL-CL06**

Tabelle 4-135: Leberfibrose (Ishak-Score) über die Zeit in der Studie LAL-CL06

Studienwoche	Ishak-Score (FAS, N = 31)							
	N	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	6 n (%)
Baseline <sup>a</sup>	30	2 (7)	4 (13)	3 (10)	12 (40)	1 (3)	0 (0)	8 (27)
Woche 48	28	5 (18)	3 (11)	4 (14)	5 (18)	3 (11)	2 (7)	6 (21)
Woche 96	17	1 (6)	4 (24)	3 (18)	2 (12)	3 (18)	2 (12)	2 (12)

FAS: Full Analysis Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Anzahl der untersuchten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Ishak-Score  
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.

Der Ishak-Score der durchgeführten Biopsien wird über die Zeit als Messungen zur Baseline, an Studienwoche 48 und 96 in der Tabelle 4-135 dargestellt. Daten zum Ishak-Score lagen für 30/31 Patienten zur Baseline vor. Lediglich 2/30 Patienten (7 %) waren zur Baseline frei von Fibrose (Ishak-Score 0). 4/30 Patienten (13 %) zeigten eine Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten (Ishak-Score 1), weitere 3/30 (10%) Patienten eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten (Ishak-Score 2). Die meisten Patienten der Studie LAL-CL06, nämlich 12/30 Patienten (40 %), hatten zur Baseline einen Ishak-Score von 3, was einer Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelter portoportalen (P-P) Septen entspricht. 1/30 der Patienten (3 %) hatte eine Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen (Ishak-Score 4). Bei 8/30 Patienten (27 %) wurde eine Leberzirrhose (Ishak-Score 6) bestätigt. Damit wies das Patientenkollektiv der Studie LAL-CL06 zu Studienbeginn deutliche, zum Teil gravierende Leberschädigungen auf.

Zur Studienwoche 48 bzw. 96 lagen von 28/31 Patienten bzw. von 17/31 Patienten Biopsie-Daten vor. Nach 48 Wochen Behandlung mit Sebelipase alfa reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit einer Zirrhose (Ishak-Score 6) auf 6/28 Patienten (21 %); nach 96 Wochen waren es sogar nur noch 2/17 Patienten (12 %). Zu Studienwoche 48 waren außerdem 5/28 Patienten (18 %) frei von Fibrose (Ishak-Score 0). Alle weiteren Ishak-Scores waren in den Studienwochen 48 und 96 mit der Baseline vergleichbaren Patientenzahlen vertreten.

Tabelle 4-136: Änderung der Leberfibrose (Ishak-Score) zur Baseline in der LAL-CL06-Studie

Studienwoche	Änderung des Ishak-Scores zur Baseline (FAS, N=31)					
	Reduktion um ≥ 2 Punkte	Reduktion um 1 Punkt	Keine Veränderung	Erhöhung um 1 Punkt	Erhöhung um ≥ 2 Punkte	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Woche 48	27	4 (15)	5 (19)	13 (48)	2 (7)	3 (11)
Woche 96	16	2 (13)	1 (6)	7 (44)	5 (31)	1 (6)

FAS: Full Analysis Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Anzahl der Patienten, für die zu Baseline und dem jeweiligen Beobachtungszeitpunkt ein Biopsieergebnis vorlag; n: Anzahl der Patienten mit entsprechender Veränderung im Ishak-Score

Die Daten zur Veränderung des Ishak-Scores von Baseline zur Behandlungswoche 48 lassen einen eindeutigen Trend hin zu einer Verbesserung des Leberzustands erkennen (Tabelle 4-136). Dabei ist anzumerken, dass bei den beiden Patienten mit einem Baseline-Ishak-Score von 0 keine Verbesserung des Ishak-Scores möglich war, während bei den 8 Patienten mit einem Ishak-Score von 6 zur Baseline keine Verschlechterungen möglich waren. Bei 4/27 Patienten (15%) reduzierte sich der Ishak-Score zu Woche 48 im Vergleich zur Baseline um mindestens zwei Punkte und bei 5/27 Patienten (19 %) wurde eine Veränderung des Ishak-Scores um genau einen Punkt beobachtet. Damit wurde nach 48 Wochen Behandlung mit Sebelipase alfa bei insgesamt 9/27 Patienten (33 %) eine Verbesserung der Leberfibrose erzielt. 13/27 Patienten (48 %) wiesen zu Woche 48 im Vergleich zur Baseline einen gleichbleibenden Ishak-Score und damit einen mindestens unveränderten Zustand der Leber auf. Lediglich bei 2/27 Patienten (7 %) erhöhte sich der Score in Woche 48 verglichen zur Baseline um einen Punkt und bei 3/27 Patienten (11%) um mindestens 2 Punkte.

Bemerkenswert ist, dass sich bei 2/7 Patienten (28,6 %) mit dem höchsten Baseline-Ishak-Score von 6 (Leberzirrhose) eine Reduktion des Ishak-Scores und damit eine Verbesserung des Zustandes der Leber zeigte. Dabei hatte sich der Ishak-Score bei einem Patienten in Woche 48 bereits auf einen Ishak-Score von 3 verbessert. Bis Woche 96 war bei diesem Patienten eine weitere Verbesserung zu einem Ishak-Score von 2 zu beobachten. Bei dem anderen Patienten wurde von der Baseline bis Woche 48 eine Verbesserung des Ishak-Scores von 6 auf 4 beobachtet. In Woche 96 wurde bei diesem Patienten keine Leberbiopsie durchgeführt.

Im weiteren Studienverlauf in Woche 96 reduzierte sich der Ishak-Score bei 2/16 Patienten (13 %) um mindestens zwei Punkte, bei 1/16 der Patienten (6 %) um genau einen Punkt. Auch zu diesem Zeitpunkt blieb der Ishak-Score bei der Mehrzahl der Patienten (7/16 Patienten, 44 %) im Vergleich zur Baseline unverändert. Bei 5/16 Patienten (31 %) erhöhte sich der Ishak-Score lediglich um einen Punkt und nur bei 1/16 Patienten (6 %) um mindestens 2 Punkte.

Tabelle 4-137: Beurteilung der Leberzirrhose anhand der Child-Pugh-Klassen über die Zeit bei Patienten der Studie LAL-CL06

(FAS = 31)	Anzahl der Patienten in den jeweiligen Child-Pugh-Klassen <sup>a</sup>			
	Baseline <sup>b</sup> n (%)	Woche 48 n (%)	Woche 96 n (%)	Woche 144 n (%)
N	28	22	22	18
Klasse A	25 (89)	20 (91)	18 (82)	16 (89)
Klasse B	2 (7)	2 (9)	4 (18)	2 (11)
Klasse C	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

FAS: Full Analysis Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Anzahl der untersuchten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit entsprechender Child-Pugh Klasse

a: Child-Pugh-Klassen orientieren sich an dem ermittelten Child-Pugh-Gesamtscore. Klasse A: Punktzahl von 5 oder 6; Klasse B: Punktzahl von 7 bis 9; Klasse C: Punktzahl von 10 bis 15. Je höher die Punktzahl bzw. Einteilung in die Child-Pugh-Klasse ausfällt, desto schlechter wurde der Zustand der Leber beurteilt.

b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.

In der Tabelle 4-137 werden die Ergebnisse der Einteilung der Patienten in die Child-Pugh-Klassen der Studie LAL-CL06 gezeigt. Zur Baseline lagen von 28/31 Patienten Daten vor. Die meisten Patienten, nämlich 25/28 Patienten (89 %) wurden bereits zur Baseline in die Klasse A eingeordnet, was einer guten Leberfunktion mit einer prognostizierten 1-Jahres-Überlebensrate von 100 % entspricht. 2/28 Patienten (7 %) wurden zur Baseline in die Klasse B eingeteilt und ein Patient wies zur Baseline die Child-Pugh-Klasse C und somit eine ungünstige Prognose mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 35 % im kommenden Jahr auf. Damit war im Verlauf der Studie LAL-CL06 lediglich bei 3/28 Patienten (11 %) eine Verbesserung der Child-Pugh-Klasse im Vergleich zur Baseline möglich.

In den Studienwochen 48, 96 und 144 gab es jeweils keinen Patienten mehr, der eine schwere Leberzirrhose aufwies und deshalb zur Child-Pugh-Klasse C gezählt wurde. Die Leberfunktion und damit die Gesamtprognose des Patienten, der zur Baseline in die Child-Pugh-Klasse C eingeteilt worden war, verbesserte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa somit deutlich hin zu Child-Pugh-Klasse A mit einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 100 %. Über die Zeit blieb außerdem der Anteil der Patienten in der Child-Pugh-Klasse A hoch und vergleichbar. Zu Studienwoche 48 betrug die Anzahl der Patienten mit Child-Pugh-Klasse A 20/22 Patienten (91 %), zu Studienwoche 96 18/22 Patienten (82 %) und zu Studienwoche 144 16/18 Patienten (89 %). In die Child-Pugh-Klasse B fielen entsprechend 2/22 Patienten (9 %), 4/22 Patienten (18 %) bzw. 2/18 Patienten (11 %) in den verschiedenen Studienwochen. Insgesamt gab es somit im Verlauf der Behandlung mit Sebelipase alfa keine wesentlichen Änderungen bei der Einteilung in die verschiedenen Child-Pugh-Klassen. Die günstige Prognose, die bei der Mehrzahl der Patienten schon zu Baseline anhand der Child-Pugh-Klasse A vorlag, blieb über die Zeit der Behandlung mit Sebelipase alfa gleichbleibend gut.

Tabelle 4-138: Änderungen der Child-Pugh-Score-Einteilung im Vergleich zur Baseline über die Zeit der Studie LAL-CL06

Änderung der Child-Pugh-Klasse <sup>a</sup> im Vergleich zur Baseline <sup>b</sup>	Studienwoche (FAS, N=31)		
	Woche 48 n (%)	Woche 96 n (%)	Woche 144 n (%)
<b>Verbesserung</b>			
N <sup>c</sup>	3	2	1
n (%)	1 (33)	1 (50)	0 (0)
Von B nach A	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Von C nach B	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Von C nach A	1 (33)	1 (50)	0 (0)
<b>Keine Änderung</b>			
N <sup>d</sup>	22	22	18
n (%)	21 (95)	18 (82)	17 (94)
Klasse A	19 (86)	17 (77)	16 (89)
Klasse B	2 (9)	1 (5)	1 (6)
Klasse C	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Verschlechterung</b>			
N <sup>e</sup>	21	21	18
n (%)	0 (0)	3 (14)	1 (6)
Von A nach B	0 (0)	3 (14)	1 (6)
Von A nach C	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Von B nach C	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<p>FAS: Full Analysis Set; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; N: Anzahl der untersuchten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit entsprechender Child-Pugh Klasse</p> <p>a: Child-Pugh-Klassen orientieren sich an dem ermittelten Child-Pugh-Gesamtscore. Klasse A: Punktzahl von 5 oder 6; Klasse B: Punktzahl von 7 bis 9; Klasse C: Punktzahl von 10 bis 15. Je höher die Punktzahl bzw. Einteilung in die Child-Pugh-Klasse ausfällt, desto schlechter wurde der Zustand der Leber beurteilt.</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.</p> <p>c: n bezieht sich auf die Patienten der FAS, die zur Baseline in die Klassen B und C eingestuft worden waren</p> <p>d: n bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, von denen zur Baseline und entsprechenden Studienwoche Ergebnisse vorlagen</p> <p>e: n bezieht sich auf die Patienten der FAS, die zur Baseline in die Klassen A und B eingestuft worden waren</p>			

Die Änderung der Einteilung der Patienten in die Child-Pugh-Klassen im Vergleich zur Baseline der Studie LAL-CL06 ist in der Tabelle 4-138 dargestellt. Wie bereits oben erwähnt,

waren aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit den Child-Pugh-Klassen B und C zur Baseline im Verlauf der Studie LAL-CL06 lediglich bei 3 Patienten Verbesserungen möglich. Dabei lagen von einem Patienten, der zur Baseline die Child-Pugh-Klasse C aufwies, Daten zur Veränderung der Child-Pugh-Klassifizierung vor. Bei diesem Patienten hatte sich der Zustand der Leber bereits in Woche 48 der Behandlung mit Sebelipase alfa auf die Child-Pugh-Klasse A verbessert. Diese Verbesserung blieb bis Woche 96 erhalten.

Der Großteil der Patienten zeigte über die Zeit eine unveränderte Klassifizierung mit gleichbleibendem Leberzustand, wobei der Anteil der Patienten, die auch im weiteren Studienverlauf weiterhin die Child-Pugh-Klasse A aufwiesen, jeweils am größten war. Dieser betrug in der Studienwoche 48 19/22 Patienten (86 %), in der Studienwoche 96 17/22 Patienten (77 %) und in der Studienwoche 144 16/18 Patienten (89 %). In der Child-Pugh-Klasse B verblieben in der Studienwoche 48 2/22 Patienten (9 %), in der Studienwoche 96 1/22 Patienten (5 %) und in der Studienwoche 144 1/18 Patienten (6 %). Verschlechterungen des Zustandes der Leber im Vergleich zur Baseline traten nur in den Studienwochen 96 und 144 von der Child-Pugh-Klasse A in die Klasse B ein. Dies betraf 3/21 Patienten (14 %) bzw. 1/18 Patienten (6 %). Verschlechterungen hin zu Child-Pugh-Klasse C wurden nicht dokumentiert.

Insgesamt blieb unter der Behandlung mit Sebelipase alfa der bei der Mehrzahl der Patienten bereits zur Baseline anhand der Child-Pugh-Klasse A erhalten. Ein Patient wies zur Baseline die Child-Pugh-Klasse C und somit eine ungünstige Prognose mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 35 % im kommenden Jahr auf. Die Leberfunktion und damit die Gesamtprognose dieses Patienten verbesserte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa hin zu Child-Pugh-Klasse A mit einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 100 %. Verschlechterungen der Leberfunktion wurden nur vereinzelt von Klasse A nach Klasse B dokumentiert.

### **ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

Tabelle 4-139: Leberfibrose (Ishak-Score) über die Zeit bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501

	N	Ishak-Score						
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	6 n (%)
<b>Globale Patienten</b>								
<i>Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35)</i>								
Baseline <sup>a</sup>	4	1 (25,0)	3 (75,0)	0	0	0	0	0
Letzte Nachuntersuchung	1	0	1 (100,0)	0	0	0	0	0
<i>Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113)</i>								
Baseline <sup>a</sup>	42	2 (4,8)	8 (19,0)	11 (26,2)	14 (33,3)	3 (7,1)	0	4 (9,5)
Letzte Nachuntersuchung	11	0	7 (63,6)	0	3 (27,3)	1 (9,1)	0	0

	N	Ishak-Score						
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	6 n (%)
suchung								
<b>Europäische Patienten</b>								
<i>Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34)</i>								
Baseline <sup>a</sup>	4	1 (25,0)	3 (75,0)	0	0	0	0	0
Letzte Nachunter- suchung	1	0	1 (100,0)	0	0	0	0	0
<i>Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85)</i>								
Baseline <sup>a</sup>	32	1 (3,1)	6 (18,8)	7 (21,9)	11 (34,4)	3 (9,4)	0	4 (12,5)
Letzte Nachunter- suchung	7	0	3 (42,9)	0	3 (42,9)	1 (14,3)	0	0
N: Anzahl der untersuchten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Ishak-Score a: Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten. Alle Leberbiopsiedaten, die bei der Erstuntersuchung und bei der letzten Nachuntersuchung erhoben wurden, wurden in die Analyse einbezogen.								

Bei 4/35 globalen Patienten, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, und bei 42/113 globalen Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wurde die Leberfibrose anhand des Ishak-Scores zur Baseline bewertet. Bei den europäischen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter waren es entsprechend 4/34 niemals mit Sebelipase alfa behandelte und 32/85 jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten zur Baseline (siehe Tabelle 4-139).

In der Patientengruppe der niemals mit Sebelipase alfa behandelten hatte ein Patient zur Baseline keine Fibrose (Ishak-Score 0). Drei Patienten zeigten eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten, was dem Ishak-Score 2 entspricht. Bei der letzten Nachuntersuchung, zu der nur von einem europäischen Patienten, der niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurde, Leberbiopsiedaten mit Hilfe des Ishak-Scores ausgewertet wurden, wurde ein Ishak-Score von 1 ermittelt, d.h. die Leber wies eine Faservermehrung nur einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten auf.

Bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten globalen Patienten wurden zur Baseline nahezu alle Ishak-Scores mit Ausnahme des Scores 5 dokumentiert. Ein Ishak-Score von 3 war am häufigsten vertreten (global: 14/42 Patienten bzw. 33,3 %; Europa: 11/32 Patienten bzw. 34,4 %). Die Leber dieser Patienten zeigte somit eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten. 11/42 globale (26,2 %) bzw. 7/32 europäische (21,9 %) jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten wurden zur Baseline mit einem Ishak von 2 (Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelt portoportalen (P-P) Septen) und weitere 8/42 globale (19,0 %) bzw. 6/32 europäische (18,8 %) Patienten mit einem Ishak-Score

von 1 (Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten) bewertet. 2/42 globale (4,8 %) bzw. 1/32 europäische (3,1 %) Patienten hatten eine Leber, die keine Fibrose aufwies (Ishak-Score 0). Allerdings gab es in der Studienpopulation des Patientenregisters ALX-LALD-501 auch vier jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (global: 4/42 Patienten, 12,5 %; Europa: 4/32 Patienten, 12,5 %) mit Leberzirrhose (Ishak-Score 6) zur Baseline. Damit wiesen die jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zur Baseline in der Gesamtschau einen schlechteren Zustand der Leber auf als die niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten

Bei der letzten Nachuntersuchung, für die von 11/113 globalen bzw. von 7/85 europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten Daten vorlagen, wurde weder eine Zirrhose (Ishak-Score 6) beobachtet noch war ein Patient frei von Fibrose (Ishak-Score 0). 7/11 globale Patienten (63,6 %) bzw. 3/7 europäische Patienten (42,9 %) hatten zur letzten Nachuntersuchung eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten (Ishak-Score 1). Bei drei Patienten (global: 3/11 Patienten, 27,3 %; Europa: 3/7 Patienten, 42,9 %) lag mit einem Ishak-Score von 3 eine Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten vor. Ein Patient mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter hatte bei der Nachuntersuchung den Ishak-Score 4, was einer Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen entspricht (global: 1/11 Patienten, 9,1 %; Europa: 1/7 Patienten bzw. 14,3 %).

Tabelle 4-140: Änderung der Leberfibrose (Ishak-Score) relativ zur Baseline bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501

	Änderung des Ishak-Scores zur Baseline					
	N	Reduktion um ≥ 2 Punkte n (%)	Reduktion um 1 Punkt n (%)	Keine Veränderung n (%)	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	Erhöhung um ≥ 2 Punkte n (%)
<b>Globale Patienten</b>						
<i>Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35)</i>						
Letzte Nachuntersuchung	0	0	0	0	0	0
<i>Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113)</i>						
Letzte Nachuntersuchung	5	2 (40,0)	2 (40,0)	0	0	1 (20,0)
<b>Europäische Patienten</b>						
<i>Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34)</i>						
Letzte Nachuntersuchung	0	0	0	0	0	0
<i>Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85)</i>						



	Änderung des Ishak-Scores zur Baseline					
	N	Reduktion um ≥ 2 Punkte n (%)	Reduktion um 1 Punkt n (%)	Keine Veränderung n (%)	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	Erhöhung um ≥ 2 Punkte n (%)
Letzte Nachunter- suchung	1	0	0	0	0	1 (100,0)

N: Anzahl der Patienten, für die zur Baseline und bei der letzten Nachuntersuchung ein Biopsieergebnis vorlag; n: Anzahl der Patienten mit entsprechender Veränderung im Ishak-Score.  
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.

Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter lagen von keinem Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Biopsiedaten vor, sodass die Veränderung der Leberfibrose anhand der Veränderung des Ishak-Scores relativ zur Baseline für diese Patienten nicht bestimmt werden kann (Tabelle 4-140).

Von den globalen Patienten hingegen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, lagen von insgesamt fünf Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Biopsiedaten vor. Davon wurde ein Patient in Europa behandelt. Zur letzten Nachuntersuchung hatte sich der Ishak-Score und damit das Ausmaß der Leberfibrose bei 4/5 Patienten (80,0 %) verbessert. Dabei zeigten jeweils 2/5 Patienten (40,0 %) eine Verbesserung des Ishak-Scores um mindestens 2 Punkte bzw. um einen Punkt. Lediglich bei dem europäischen Patienten zeigte sich im Vergleich zur Baseline eine Verschlechterung des Ishak-Scores um mindestens 2 Punkte.

### **Zusammenfassung Leberzirrhose**

In der Studie LAL-CL06 wurde der Zustand der Leber der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter anhand des Ishak-Scores sowie anhand der Child-Pugh-Klassifizierung beurteilt. Dabei zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa insbesondere ein Rückgang des Anteils der Patienten mit Leberzirrhose (Ishak-Score 6) von 27 % zur Baseline auf 21 % in Studienwoche 48 bzw. 12 % in Studienwoche 96. Die Mehrheit der Patienten (89 %) wies bereits zur Baseline mit der Child-Pugh-Klasse A auf. Beim Großteil der Patienten der Studie LAL-CL06 zeigte sich über die Zeit keine Veränderung der Child-Pugh-Klassifizierung mit gleichbleibendem Leberzustand, wobei der Anteil der Patienten, die auch im weiteren Studienverlauf weiterhin die Child-Pugh-Klasse A aufwiesen, jeweils am größten war. Ein Patient wies zur Baseline die Child-Pugh-Klasse C auf. Die Leberfunktion dieses Patienten verbesserte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa hin zu Child-Pugh-Klasse A.

Im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde das Ausmaß der Leberfibrose ebenfalls anhand des Ishak-Scores beurteilt. Auch hier war in der europäischen

Patientenkohorte bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ein Rückgang des Anteils an Patienten mit Leberzirrhose (Ishak-Score 6) von 12,5 % zur Baseline auf 0 % zur letzten Nachuntersuchung zu beobachten. Dabei lagen jedoch zur letzten Nachuntersuchung nur von wenigen Patienten Biopsie-Daten vor.

#### 4.3.2.3.3 Hepatische Steatose – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-141: Operationalisierung von Hepatische Steatose – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien- übergreifend	Die Anlagerung von Fetten in den Zellen der Leber ist ein typisches Symptom bei Patienten mit LAL-Mangel. Durch Funktionsverlust des LAL-Enzyms werden die Fette nicht mehr abgebaut. Damit handelt es sich bei einem Nachweis von hepatischer Steatose um einen wichtigen Marker des Krankheitszustandes der Patienten mit LAL-Mangel.
LAL-CL06	In der LAL-CL06-Studie wurde der Leberfettanteil für alle Patienten mittels MRT durch geschultes Personal ermittelt. MRT-Messungen wurden während der Screening-Phase sowie zu Studienwoche 48, 96 und 144 durchgeführt. Der Leberfettanteil ist in Prozent angegeben und bezieht sich auf die gesamte Lebermasse. Es werden deskriptiv der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, Minimum und Maximum zur Baseline und zu den Studienwochen 48, 96 und 144 angegeben. Zudem wurden die absolute und prozentuale Änderung des Leberfettanteils zu den einzelnen Studienwochen im Vergleich zur Baseline berechnet.
ALX-LALD- 501	Der behandelnde Arzt ist angehalten, die Patienten zum Zeitpunkt des Registereinschlusses sowie alle 12 Monate (für Patienten $\geq 12$ Jahre) dahingehend zu untersuchen, ob eine Fettleber vorliegt. Die Untersuchung erfolgt über die bildgebenden Verfahren MRT (Magnetresonanztomographie), Computertomographie (CT) und Ultraschall, wobei die Beurteilung im Rahmen der klinischen Routineversorgung nach dem Praxisstandard der teilnehmenden Institution erfolgt. Es wird die Anzahl und der prozentuale Anteil derjenigen Patienten zur Baseline und bei der letzten Nachuntersuchung angegeben, die unter einer Fettleber leiden.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die hepatische Steatose – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL06	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ALX-LALD-501	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt hepatische Steatose wurde anhand der bildgebenden Verfahren MRT sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 zusätzlich mit CT und Ultraschall erhoben und nach klinischen Standards beurteilt. Somit ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Bei allen relevanten Studien handelt es sich jedoch um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Bedingt durch das nicht-interventionelle Design des Patientenregisters ALX-LALD-501 ist das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse ebenfalls als hoch einzuschätzen. Für den Endpunkt Hepatische Steatose ist somit insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

#### ***ALX-LALD-501 (Patientenregister)***

Tabelle 4-143: Anzahl und Anteil der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter mit hepatischer Steatose im Patientenregister ALX-LALD-501

Bildgebendes Verfahren	Globale Patienten (N=16) <sup>a</sup>			Europäische Patienten (N=13) <sup>a</sup>		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
<b><i>Baseline</i></b>						
n zur Baseline	0	1	6	0	0	4

Fettleber zur Baseline, n (%)	0	0	0	0	0	0
<b>Letzte Nachuntersuchung</b>						
n zur letzten Nachuntersuchung	0	2	14	0	2	11
Fettleber zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	0	1 (50,0)	0	0	1 (50,0)	0
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten. a: Studienpopulation						

Zur Baseline und bei der letzten Nachuntersuchung wurde bei keinem Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter eine MRT durchgeführt, um das Vorliegen einer hepatischen Steatose dokumentieren zu können (Tabelle 4-143). Zur Baseline lagen von 1/16 globalen Patienten und zur letzten Nachuntersuchung von 2/16 globalen Patienten CT-Daten vor. Während der globale Patient zur Baseline keine hepatische Steatose aufwies (0/1 globale Patienten), wurde zur letzten Nachuntersuchung bei 1/2 der globalen Patienten (50 %) mittels CT hepatische Steatose nachgewiesen. Zur Baseline lagen keine CT-Daten der europäischen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter vor. Jedoch wurde zur letzten Nachuntersuchung bei den europäischen Patienten bei 1/2 Patienten (50 %) eine Fettleber mittels CT nachgewiesen. Ultraschalluntersuchungen sowohl zur Baseline (bei 6/16 globalen bzw. bei 4/13 europäischen Patienten) als auch zur letzten Nachuntersuchung (bei 14/16 globalen bzw. bei 11/13 europäischen Patienten) konnten keine hepatische Steatose bei den Patienten belegen. In dieser Patientengruppe wurden alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt.

## Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

### Studie LAL-CL06

Tabelle 4-144: Leberfettanteile (%) in Studie LAL-CL06

Messzeitpunkt	Beobachteter Wert			Veränderung relativ zur Baseline			% Veränderung relativ zur Baseline		
	n	MW (SD)	Median (Spanne)	n	MW (SD)	Median (Spanne)	n	MW (SD)	Median (Spanne)
Baseline	28	7,946 (3,7002)	8,085 (-0,95; 14,83)	-	-	-	-	-	-
Woche 48	26	6,803 (4,0441)	6,185 (0,46; 16,13)	26	-1,334 (2,8343)	-1,195 (-6,63; 7,07)	25	-17,84 (31,348)	-23,20 (82,0; 78,0)
Woche 96	24	7,205 (5,0084)	6,455 (0,09; 20,46)	24	-0,940 (4,1041)	-1,120 (-9,11; 11,40)	23	-13,10 (45,094)	-14,88 (-93,5; 125,8)

Mess-zeitpunkt	Beobachteter Wert			Veränderung relativ zur Baseline			% Veränderung relativ zur Baseline		
	n	MW (SD)	Median (Spanne)	n	MW (SD)	Median (Spanne)	n	MW (SD)	Median (Spanne)
Woche 144	13	7,207 (4,3193)	8,120 (-0,99; 16,32)	12	-0,842 (2,4754)	-0,540 (-5,59; 4,48)	11	-11,61 (28,272)	-8,01 (-63,0; 37,8)
<p>a: Baseline war definiert als Mittelwert aus den drei Untersuchungen vor der ersten Applikation von Sebelipase alfa</p> <p>b: Negative Werte repräsentieren einen sehr niedrigen Fettgehalt. In diesem Fall ist die prozentuale Veränderung zur Baseline nicht sinnvoll und wurde für diese Patienten nicht berechnet. Dies war in Studienwoche 48, 96 und 144 bei je einem Patienten der Fall.</p> <p>MW= Mittelwert; SD = Standardabweichung; Max = Maximum; Min = Minimum</p>									

In der Tabelle 4-144 ist der Leberfettanteil der Patienten der Studie LAL-CL06 dargestellt. Für 28/31 Patienten lagen zur Baseline Daten vor, der Leberfettanteil dieser Patienten lag zwischen -0,95 % und 14,83 %. So betrug der durchschnittliche Leberfettanteil zu Studienbeginn 7,95 % (SD = 3,7 %; Median = 8,09 %). Im Durchschnitt nahm der Leberfettanteil in den Studienwochen 48, 96 und 144 ab. In der Studienwoche 48 reduzierte sich der Leberfettanteil der 26/31 Patienten, von denen Daten vorlagen, um durchschnittlich -1,33 Prozentpunkte (SD = 2,83 %; Median = -1,2 %) auf einen mittleren Leberfettanteil von 6,8 % (SD = 4,04 %; Median = 6,45 %). Bei 24/31 Patienten mit Daten zu Studienbeginn und in Studienwoche 96 betrug die mittlere absolute Reduktion des Leberfettanteils gegenüber dem Ausgangswert zur Baseline -0,94 Prozentpunkte (SD = 4,1 %; Median = 1,12 %) und lag im Durchschnitt bei einem Leberfettanteil von 7,21 % (SD = 5 %; Median = 6,45 %). Für 13/31 Patienten mit Daten zur Baseline und zur Studienwoche 144 wurde zu Studienwoche 144 ein durchschnittlicher Leberfettanteil von 7,27 % (SD = 4,31 %; Median = 8,12 %) festgestellt. Die mittlere absolute Veränderung des Leberfettanteils gegenüber dem Ausgangswert zur Baseline betrug dabei -0,84 Prozentpunkte (SD = 2,48 %; Median = -0,54 %).

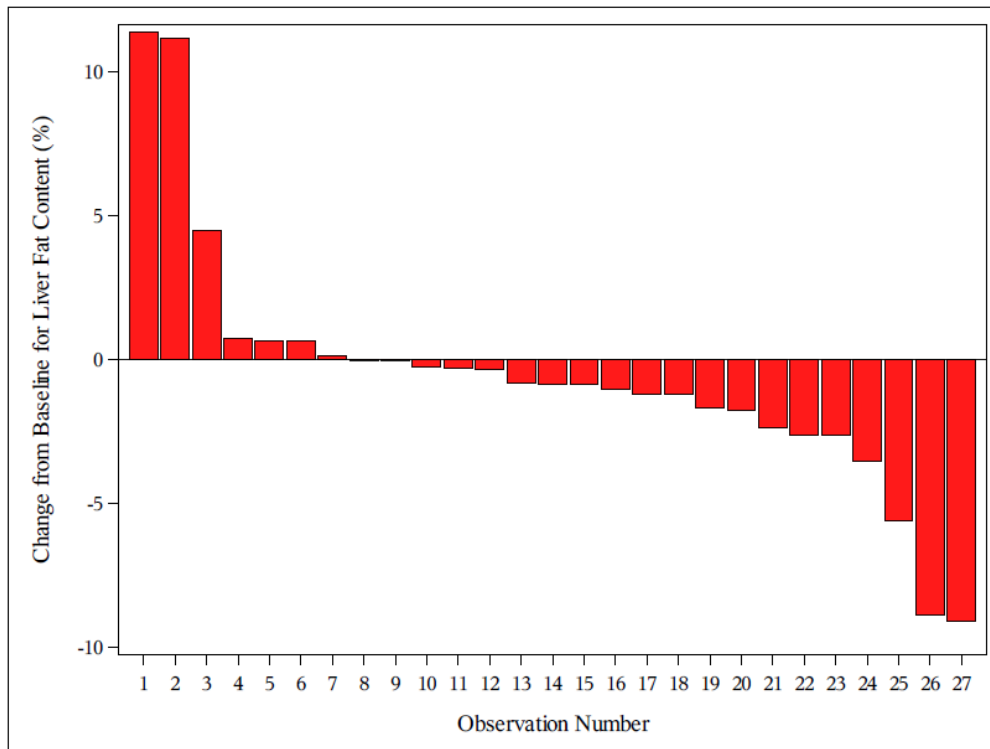


Abbildung 4-13: Individuelle prozentuale Veränderung des Leberfettanteils der Studie LAL-CL06 zur letzten Messung im Vergleich zur Baseline

Abbildung 4-13 zeigt eine Wasserfalldarstellung der prozentualen Veränderungen des Leberfettanteils der letzten Studienmessung im Vergleich zur Baseline. Darin wird deutlich, dass bei der Mehrzahl der Patienten (20/27 Patienten 74,1 %) unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine leichte bis deutliche Reduktion des Leberfettanteils erzielt werden konnte. Insbesondere bei den Patienten 0101-035 (13,81 % zur Baseline und 4,91 % zur letzten Messung), 0601-033 (9,74 % zur Baseline und 0,63 % zur letzten Messung) und 0901-039 (8,88 % zur Baseline und 3,29 % zur letzten Messung) konnte eine starke Abnahme des Leberfettanteils erreicht werden. Alle diese Patienten beendeten die Studie und keiner hatte eine Transplantationsgeschichte in der Vergangenheit.

Lediglich die Patienten 0501-006 (10,24 % zu Studienbeginn auf 21,43 % zur letzten Messung) und 1502-034 (9,06 % zu Studienbeginn bis 20,46 % zur letzten Messung) zeigten einen relativ starken Anstieg des Leberfettanteils. Dabei ist anzumerken, dass sich Patient 0501-006 einer Lebertransplantation acht Jahre vor Studienbeginn und Patient 1502-034 einer Stammzellentransplantation 18 Jahre vor Studienbeginn unterzogen hatte.

**ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

Tabelle 4-145: Anzahl und Anteil der der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter mit hepatischer Steatose im Patientenregister ALX-LALD-501

Bildgebendes Verfahren	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten			Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
<b>Globale Patienten</b>	N=35 <sup>a</sup>			N=113 <sup>a</sup>		
<b>Baseline</b>						
n zur Baseline	9	3	21	18	15	61
Fettleber zur Baseline, n (%)	4 (44,4)	2 (66,7)	6 (28,6)	12 (66,7)	8 (53,3)	24 (39,3)
<b>Letzte Nachuntersuchung</b>						
n zur letzten Nachuntersuchung	13	1	17	35	10	84
Fettleber zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	4 (30,8)	0	8 (47,1)	13 (37,1)	4 (40,0)	20 (23,8)
<b>Europäische Patienten</b>	N=34 <sup>a</sup>			N=85 <sup>a</sup>		
<b>Baseline</b>						
n zur Baseline	9	3	21	13	6	46
Fettleber zur Baseline, n (%)	4 (44,4)	2 (66,7)	6 (28,6)	8 (61,5)	4 (66,7)	20 (43,5)
<b>Letzte Nachuntersuchung</b>						
n zur letzten Nachuntersuchung	13	1	17	26	5	72
Fettleber zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	4 (30,8)	0	8 (47,1)	10 (38,5)	2 (40,0)	19 (26,4)
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.						
a: Studienpopulation						

Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde bei neun Patienten des Registers eine MRT zur Baseline durchgeführt (Tabelle 4-145). Zur letzten Nachuntersuchung lagen von 13 Registerpatienten MRT-Daten vor. Dabei wiesen 4/9 Patienten des Registers (44,4 %) zur Baseline eine Fettleber auf. Zur letzten Nachuntersuchung konnte eine hepatische Steatose bei 4/13 Registerpatienten (30,8 %) mittels MRT festgestellt werden. Bei drei niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten wurde zur Baseline eine CT durchgeführt (global: 3/35 Patienten; Europa: 3/34 Patienten), die bei zwei Patienten (66,7 %) zur Baseline eine hepatische Steatose nachwies. Die letzte Nachuntersuchung wurde in dieser Patientengruppe bei einem Patienten mittels CT durchgeführt, wobei zu diesem Zeitpunkt keine hepatische Steatose nachgewiesen wurde.

Ultraschalluntersuchungen liegen von 21 Registerpatienten (global: 21/35 Patienten; Europa: 21/34 Patienten) zur Baseline und von 17 Registerpatienten (global: 17/35 Patienten; Europa: 17/34 Patienten) zur letzten Nachuntersuchung vor. Zur Baseline lag bei 6/21 Patienten (28,6 %) und zur letzten Nachuntersuchung bei 8/17 Patienten (47,1 %), die niemals mit

Sebelipase alfa behandelt wurden, eine hepatische Steatose vor. Bei 18/113 globalen bzw. bei 13/85 europäischen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wurde zur Baseline eine MRT durchgeführt. Bei der letzten Nachuntersuchung kam eine MRT bei 35/113 globalen und 26/85 europäischen Patienten zum Einsatz. Anhand von MRT wurde zur Baseline bei 12/18 globalen (66,7 %) bzw. bei 8/13 europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (61,5 %) eine hepatische Steatose nachgewiesen. Bei der letzten Nachuntersuchung war dies nur noch bei 13/35 globalen (37,1 %) und bei 10/26 europäischen Patienten (38,5 %) der Fall. Hepatische Steatose wurde zur Baseline zudem bei 15/113 globalen bzw. bei 6/85 europäischen Patienten mittels CT untersucht: 8/15 globale (53,3 %) sowie 4/6 europäische Patienten (66,7 %) wiesen zur Baseline eine Fettleber auf. Bei der letzten CT-Nachuntersuchung lagen von 10/113 globalen und 5/85 europäischen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter die CT-Messergebnisse vor. Dabei wiesen jeweils 40 % der Registerpatienten (4/10 globale bzw. 2/5 europäische Patienten) eine Fettleber auf. Die zur Baseline bei 61/113 globalen bzw. 46/85 europäischen Patienten durchgeführte Ultraschalluntersuchung konnte bei 24/61 globalen (39,3 %) und bei 20/46 europäischen Patienten (43,5 %), die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, das Vorliegen einer hepatischen Steatose belegen. Zur letzten Nachuntersuchung wurde bei 84/113 globalen und 72/85 europäischen Patienten eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt, die bei 20/84 globalen (23,8 %) und bei 19/72 europäischen Patienten (26,4 %) eine Fettleber nachwies.

Insgesamt zeigte sich anhand von Ultraschalluntersuchungen, die im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 am häufigsten bei den Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter durchgeführt wurden, bei niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung ein Anstieg des Anteils an Patienten mit hepatischer Steatose. Im Gegensatz dazu war bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ein Rückgang des Anteils der von hepatischer Steatose betroffenen Patienten zu verzeichnen. Diese numerische Verbesserung der hepatischen Steatose zeigte sich bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten auch anhand der Ergebnisse von MRT und CT.

### ***Zusammenfassung Hepatische Steatose***

Zusammenfassend wurde bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter unter der Behandlung mit Sebelipase alfa sowohl in der Studie LAL-CL06 als auch im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 eine Verbesserung der hepatischen Steatose beobachtet.

So hatten die Patienten der Studie LAL-CL06 zum Beispiel einen um -17,84 % (SD = 31,34 %) reduzierten Leberfettanteil in der Studienwoche 48 im Vergleich zur Baseline. In den Studienwochen 96 und 144 blieb der Leberfettanteil der Patienten im Mittel mit 7,2 % vergleichbar und war damit um durchschnittlich -13,1 % (SD = 45,09 %) bzw. -11,61 % (SD = 28,27 %) zum Ausgangswert reduziert.



Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde die Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von MRT, CT und Ultraschallmessungen dokumentiert. Mit Hilfe aller drei bildgebenden Verfahren wurde gezeigt, dass sich der Anteil der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten, die unter hepatischer Steatose litten, von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung reduzierte. So wiesen beispielsweise zur Baseline 43,5 % der europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Ultraschall eine Fettleber auf, während der Anteil der Patienten mit Fettleber zur letzten Nachuntersuchung nur noch 26,4 % betrug. Gleichzeitig stieg in der Patientengruppe der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Anteil der Patienten mit hepatischer Steatose von 28,6 % zur Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung auf 47,1 % an.

#### 4.3.2.3.4 Hepatomegalie – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-146: Operationalisierung von Hepatomegalie – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien- übergreifend	Die Ansammlung von Lipiden insbesondere in der Leber bei Patienten mit LAL-Mangel führt zu einer pathologischen Größenzunahme der Leber. Das Lebervolumen wurde mittels Ultraschall und/oder optional mittels MRT durch geschultes Personal erhoben.  Lebervolumen wird in Vielfachen des Normalwertes (MN = Multiples of normal) angegeben. Für das Lebervolumen wird 2,5 % des Körpergewichts als normal definiert. Hepatomegalie wurde deskriptiv als MN dargestellt sowie die Änderung des MN zum Baseline-Wert berichtet.
LAL-CL03 (VITAL)	In der LAL-CL03-Studie wurde das Lebervolumen mittels Ultraschall und/oder MRT für alle Patienten im Alter von bis zu zwei Jahren, die innerhalb der ersten 6 Monate ab Geburt mit LAL-Mangel diagnostiziert wurden, zu Beginn der Studie erhoben. Ultraschallmessungen erfolgten in den Wochen 0, 12, 24 und anschließend alle 48 Wochen. MRT-Messungen wurden während der Screening-Phase, sowie in den Wochen 12, 24 und anschließend alle 48 Wochen durchgeführt. MRT-Messungen kamen dabei nur für diejenigen Patienten in Frage, die bereits für andere Untersuchungen eine Narkose und/oder Sedierung erhielten. Zwischen zwei MRT-Messungen sollten mindestens 3 Monate liegen. Dabei konnten die MRT- und Ultraschallmessungen bis zu 15 Tage vor oder nach dem vorgesehenen Termin stattfinden. Falls eine MRT-Messung nicht stattfinden konnte, wurde eine Ultraschallmessung durchgeführt.  Berichtet werden die Lebervolumenwerte zur Baseline sowie aus den Wochen 12, 24, 72, 120 und bei der letzten Erhebung, die jeweils deskriptiv als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt wurden. Außerdem wurden die absolute und prozentuale Änderung zur Baseline berechnet.
LAL-CL08	In der LAL-CL08-Studie wurde das Lebervolumen bei allen Patienten mittels Ultraschallmessungen der Leber in den Wochen 0, 12 und 24 ermittelt sowie anschließend alle 48 Wochen. Optionale MRT-Messungen konnten während der Screening-Phase bis Woche 0, zwischen Woche 12 und 16 und ab Woche 24 alle 48 Wochen durchgeführt werden. MRT-Messungen erfolgten nur für diejenigen Patienten, die bereits für andere Untersuchungen eine Narkose und/oder Sedierung erhielten. Die MRT- und Ultraschallmessungen konnten bis zu 15 Tage vor oder nach dem vorgesehenen Termin stattfinden. Zwischen jeder MRT-Untersuchung sollte mindestens ein Zeitraum von 3 Monaten liegen.

	Berichtet werden die Lebervolumenwerte zur Baseline sowie aus den Wochen 12, 24, 48, 96, 144, 156 und zum Zeitpunkt der letzten Erhebung, die jeweils deskriptiv als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt wurden. Außerdem wurden die absolute und prozentuale Änderung zur Baseline berechnet.
LAL-1-NH01	In der LAL-1-NH01-Studie wurden Angaben zum Lebervolumen retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen bereits verstorbener Patienten mit LAL-Mangel erhoben. Es lagen für alle 34 der 35 Patienten die Ergebnisse mindestens eines bildgebenden Verfahrens vor (Röntgen, MRT, CT, und/oder Ultraschall).
LAL-CL06	In der LAL-CL06-Studie wurde das Lebervolumen für alle Patienten $\geq 18$ Jahre mittels MRT ermittelt. MRT-Messungen wurden während der Screening-Phase sowie alle 48 Wochen und zum Studienende durchgeführt. Berichtet werden die Lebervolumenwerte für die Baseline sowie aus den Wochen 48, 96 und 144, die deskriptiv als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt wurden. Außerdem wurden die absolute und prozentuale Änderung zur Baseline berechnet.
ALX-LALD-501	<p>Leberbiopsien wurden für alle Patienten nach dem jeweiligen klinischen Behandlungsstandard zum Zeitpunkt der Registrierung durchgeführt. Falls verfügbar, sollten zudem alle historischen Biopsiedaten, die vor der Teilnahme am Register erhoben wurden, mit eingereicht werden. Während der Teilnahme am Register wurden Leberbiopsien nur dann durchgeführt, wenn sie laut Ermessen des behandelnden Arztes klinisch angezeigt waren. Die Fibrose-Stadieneinteilung erfolgte anhand des Ishak-Scores. Außerdem wurden folgende hepatopathologischen Variablen mit einbezogen: makro- und/oder mikrovesikuläre Steatose, lobuläre Entzündungszeichen, portale Entzündungszeichen, Kupffer-Zell-Ausdehnung, positive Filipin-Färbung, Ballonisierung der Hepatozyten und weitere.</p> <p>Abgestufte Beurteilungen des Schweregrades von Fibrose und Zirrhose anhand des Ishak-Scores erfolgten deskriptiv zur Baseline sowie zur letzten Nachuntersuchung. Zum einen wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung angegeben; zum anderen wurden Veränderungen gegenüber dem Ausgangsbefund der Ishak-Score-Werte als keine Veränderung, Abnahme oder Zunahme zusammengefasst.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hepatomegalie – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL03 (VITAL)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL06	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ALX-LALD-501	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Hepatomegalie wurde anhand der bildgebenden Verfahren MRT sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 zusätzlich anhand von CT und Ultraschall erhoben und nach klinischen Standards beurteilt. Somit ist aufgrund der Art und Weise der Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung zu erwarten. Bei allen relevanten Studien handelt es sich jedoch um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Bedingt durch das nicht-interventionelle Design des Patientenregisters ALX-LALD-501 ist das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse ebenfalls als hoch einzuschätzen. Für den Endpunkt Hepatomegalie ist somit insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Ultraschallmessungen zur Bestimmung des Leber Volumens (in MN) und Änderung relativ zur Baseline der Patienten der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

	LAL-CL03 (VITAL); FAS (N = 9)			LAL-CL08; FAS (N = 10)		
	Leber- volumen (in MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline	Leber- volumen (in MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline
Baseline <sup>a</sup>						
n	3			6		
MW (SD)	3,355 (0,8642)	–	–	3,24 (0,924)	–	–
Median (Min; Max)	3,434 (2,45; 4,18)			3,25 (2,0; 4,4)		
Woche 12						
n	2	1	1	3	3	3
MW (SD)	2,032 (0,6323)	-1,848 (–)	-53,83 (–)	2,26 (0,213)	-0,94 (1,122)	-22,27 (30,622)
Median (Min; Max)	2,032 (1,59; 2,48)	-1,848 (-1,85; -1,85)	-53,83 (-53,8; -53,8)	2,27 (2,0; 2,5)	-1,11 (-2,0; 0,3)	-35,19 (-44,3; 12,7)
Woche 24						
n	1	1	1	2	2	2
MW (SD)	1,335 (–)	-2,099 (–)	-61,13 (–)	1,34 (0,353)	-1,91 (0,480)	-58,57 (12,491)
Median (Min; Max)	1,335 (1,33; 1,33)	-2,099 (-2,10; -2,10)	-61,13 (-61,1; -61,1)	1,34 (1,1; 1,6)	-1,91 (-2,3; -1,6)	-58,57 (-67,4; -49,7)
Woche 48						
n				3	2	2
MW (SD)	–	–	–	1,53 (0,357)	-1,30 (1,291)	-42,65 (33,287)
Median (Min; Max)				1,63 (1,1; 1,8)	-1,30 (-2,2; -0,4)	-42,65 (-66,2; -19,1)
Woche 72						
n	2	2	2			
MW (SD)	1,677 (0,7256)	-2,128 (0,2003)	-56,83 (13,109)	–	–	–
Median (Min; Max)	1,677 (1,164; 2,19)	-2,128 (-2,27; -1,99)	-56,83 (-66,1; -47,6)			
Woche 96						
n				3	2	2
MW (SD)	–	–	–	1,36 (0,272)	-1,29 (1,318)	-42,20 (34,459)
Median (Min; Max)				1,30 (1,1; 1,7)	-1,29 (-2,2; -0,4)	-42,20 (-66,6; -17,8)

	LAL-CL03 (VITAL); FAS (N = 9)			LAL-CL08; FAS (N = 10)		
	Leber- volumen (in MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline	Leber- volumen (in MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline
Woche 120						
n	3	2	2			
MW (SD)	1,777 (1,5539)	-1,990 (0,1754)	-70,26 (22,502)	–	–	–
Median (Min; Max)	1,567 (0,34; 3,43)	-1,990 (-2,11; -1,87)	-70,26 (-86,2; -54,4)			
Woche 144						
n				3	2	2
MW (SD)	–	–	–	2,03 (0,142)	-0,57 (1,040)	-15,51 (33,437)
Median (Min; Max)				2,03 (1,9; 2,2)	-0,57 (-1,3; 0,2)	-15,51 (-39,2; 8,1)
Woche 156						
n				2	2	2
MW (SD)	–	–	–	1,85 (0,593)	-1,40 (0,466)	-43,33 (16,043)
Median (Min; Max)				1,85 (1,4; 2,3)	-1,40 (-1,7; -1,1)	-43,33 (-54,7; -32,0)
Letzte Erhebung						
n	5	3	3	7	5	5
MW (SD)	2,009 (1,1412)	-1,975 (0,1452)	-62,29 (20,873)	1,92 (0,431)	-1,02 (0,874)	-28,82 (24,194)
Median Min; Max)	2,190 (0,34; 3,43)	-1,986 (-2,11; -1,82)	-53,14 (-86,2; -47,6)	1,93 (1,3; 2,5)	-1,07 (-2,0; 0,2)	-31,99 (-54,7; 8,1)
N: Größe der Patientenkohorte; n: Anzahl der Patienten von denen Messergebnisse vorlagen; SD: Standardabweichung; FAS: Full Analysis Set; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of normal); Min: Minimum; Max: Maximum; a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.						

### Studie LAL-CL03 (VITAL)

Alle Patienten (9/9 Patienten, 100 %) der Studie LAL-CL03 (VITAL) wiesen eine Hepatomegalie in der Krankheitsgeschichte auf, wobei bei der Anamnese zu Studienbeginn noch bei 6/9 Patienten (67 %) eine Hepatomegalie dokumentiert wurde. Das Lebervolumen der Studienpopulation der Studie LAL-CL03 (VITAL) wurde im Studienverlauf auch mittels Ultraschall und MRT ermittelt (siehe Tabelle 4-148). Zur Baseline lagen von 3/9 Patienten Werte aus Ultraschallmessungen vor. Da nur wenige MRT-Daten erhoben wurden, werden diese hier nicht berichtet. Das durch Ultraschall ermittelte durchschnittliche Lebervolumen der Patienten war mit 3,36 MN (SD = 0,86; Median = 3,43) und einer Spannweite zwischen 2,45 bis 4,18 MN zu Beginn der Studie vor der ersten Applikation von Sebelipase alfa deutlich

erhöht. Für die letzte Erhebung lagen Daten von 5/9 Patienten vor. Dabei hatte sich das mittlere Lebertvolumen der Patienten auf 2,01 MN (SD = 1,14; Median = 2,19) mit einer Spannweite zwischen 0,34 bis 3,43 MN reduziert. Die durchschnittliche prozentuale Reduktion des Lebertvolumens im Vergleich zur Baseline betrug -62,3 % (SD = -20,9; Median = -53,1). Damit zeigte sich in der Studie LAL-CL03 bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter unter Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion des Lebertvolumens.

### **Studie LAL-CL08**

In der Studie LAL-CL08 wurde bei der Anamnese zu Studienbeginn bei 6/10 Patienten (60 %) eine Hepatomegalie dokumentiert. Das Vorliegen einer Hepatomegalie wurde in der Studie auch anhand von bildgebenden Verfahren festgestellt. Abdominale MRT-Daten wurden generell zwar erhoben, lagen zur Baseline jedoch nicht vor und werden deshalb nicht berichtet. Für insgesamt 8/10 Patienten wurden an mindestens einem Zeitpunkt während der LAL-CL08-Studie Daten aus Ultraschalluntersuchungen zur Ermittlung des Lebertvolumens ermittelt. Bei zwei dieser Patienten (2002-005 und 2002-010), beide aus demselben Studienzentrum im Vereinigten Königreich, wurde jedoch fälschlicherweise die kraniokaudale Länge statt des Volumens der Leber gemessen und entsprechend dokumentiert, sodass die dokumentierten Werte dieser beiden Patienten ein bis zwei Größenordnungen kleiner waren als die der anderen Patienten der Studie. Aus diesem Grund wurden die Analysen des Lebertvolumens unter Ausschluss der Daten dieser beiden Patienten wiederholt (135).

Valide Daten zum Lebertvolumen waren für 6/10 Patienten zur Baseline verfügbar. Dabei betrug das durchschnittliche Lebertvolumen 3,24 MN (SD = 0,92; Median = 3,25) mit einer Spannbreite von 2,0 MN bis 4,4 MN und war damit deutlich erhöht. Für die letzte Erhebung konnten von insgesamt 7/10 Patienten Daten ermittelt werden. Das Lebertvolumen betrug zu diesem Zeitpunkt im Mittel 1,92 MN (SD = 0,43; Median = 1,93). Die durchschnittliche Reduktion des Lebertvolumens von der Baseline bis zur letzten Erhebung lag bei -1,02 MN (5/10 Patienten, SD = 0,87; Median = -1,07) bzw. -28,8 % (SD = 24,2; Median = -32,0).

Für fünf Patienten lagen Daten sowohl zur Baseline als auch von Folgeuntersuchungen vor. Bei der ersten Messung nach Gabe von Sebelipase alfa zwischen Woche 12 und 30 zeigten vier dieser fünf Patienten (80 %) eine Reduktion des Lebertvolumens von -21,3 % bis -44,3 %. Die Volumenreduktion der Leber blieb bei zwei Patienten mit Daten zu weiteren Folgeuntersuchungen erhalten. Ein anderer Patient (2001-006) hatte eine initiale Reduktion des Lebertvolumens, gefolgt von einer erneuten Zunahme des Lebertvolumens zur Baseline zum Zeitpunkt der letzten Messung in Woche 144 (+8,1 %). Dieser Patient entwickelte anhaltend hohe ADA-Werte, welche möglicherweise einen Einfluss auf den Erfolg der Behandlung mit Sebelipase alfa hatten.

**Studie LAL-1-NH01**

Tabelle 4-149: Anzahl und Anteil der Patienten mit Hepatomegalie in der Studie LAL-1-NH01

Anzahl an Patienten	Körperliche Untersuchung n (%)	Bildgebende Verfahren gesamt n (%)	CT n (%)	Ultraschall n (%)	Röntgenunter- suchung n (%)
n	35	34	13	27	27
Anzahl der Patienten mit Hepatomegalie, n (%)	35 (100)	25 (71)	8 (62)	23 (85)	3 (11)

n: Anzahl der Patienten; CT: Computertomographie  
Hepatomegalie wurde teilweise mit mehreren Methoden bei einem Patienten diagnostiziert bzw. bestätigt.

Die Patienten der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 wurden mit Daten aus den Jahren 1980 bis 2012 auf Hepatomegalie untersucht. Für 34/35 Patienten waren Daten von mindestens einem bildgebenden Verfahren verfügbar, außerdem wurden bei allen Patienten körperliche Untersuchungen durchgeführt. Die Tabelle 4-149 stellt die Ergebnisse dieser Untersuchungen dar, die bei 25/35 Patienten (71,4 %) durch mindestens ein bildgebendes Verfahren eine vergrößerte Leber aufzeigten. Dies wurde in 8/13 Fällen (62 %) mittels CT, in 23/27 Fällen (85 %) mittels Ultraschall und/oder in 3/27 Fällen (11 %) durch Röntgenuntersuchungen festgestellt, wobei einige Patienten mit mehreren Verfahren untersucht wurden. Die körperlichen Untersuchungen zeigten bei allen Patienten eine vergrößerte Leber auf.

**ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

Tabelle 4-150: Anzahl und Anteil der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter mit Hepatomegalie im Patientenregister ALX-LALD-501

Bildgebendes Verfahren	Globale Patienten (N=16) <sup>a</sup>			Europäische Patienten (N=13) <sup>a</sup>		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
<b>Baseline</b>						
n zur Baseline	0	1	6	0	0	4
Hepatomegalie zur Baseline, n (%)	0	1 (100)	3 (50,0)	0	0	2 (50,0)
<b>Letzte Nachuntersuchung</b>						
n zur letzten Nachuntersuchung	8	2	14	6	2	11
Hepatomegalie zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	8 (100)	1 (50,0)	8 (57,1)	6 (100)	1 (50,0)	6 (54,5)

Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa

Bildgebendes Verfahren	Globale Patienten (N=16) <sup>a</sup>			Europäische Patienten (N=13) <sup>a</sup>		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
behandelte Patienten.						
a: Studienpopulation						

In der Tabelle 4-150 sind die Anzahl und der Anteil der Patienten der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter mit Hepatomegalie dargestellt. Zur Baseline wurde keine MRT-Untersuchung an den Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, durchgeführt. Bei der letzten Nachuntersuchung lagen von 8/16 globalen bzw. von 6/13 europäischen Patienten MRT-Daten vor, wobei alle Patienten (100 %) an Hepatomegalie litten.

Eine CT-Untersuchung wurde zur Baseline nur bei 1/16 globalen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten vorgenommen, bei dem ebenfalls Hepatomegalie nachgewiesen werden konnte. Baseline-Daten von europäischen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurden mittels CT nicht erhoben. Zur letzten Nachuntersuchung wurden jedoch bei zwei Registerpatienten (global: 2/16 Patienten; Europa: 2/13 Patienten) CT-Ergebnisse dokumentiert. Dabei hatte jeweils 1/2 Patienten (50 %) Hepatomegalie.

Ultraschalluntersuchungen fanden zur Baseline bei 6/16 globalen und bei 4/13 europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowie zur Nachuntersuchung bei 14/16 globalen und 11/13 europäischen Patienten statt. 3/6 globale bzw. 2/4 europäische der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (50 %) zeigten bei der Ultraschalluntersuchung zur Baseline Hepatomegalie zur letzten Nachuntersuchung waren es 8/14 globale (57,1 %) und 6/11 europäische Patienten (54,4 %).

Tabelle 4-151: Lebertvolumen (in MN) der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Bildgebendes Verfahren	Globale Patienten (N=16) <sup>a</sup>			Europäische Patienten (N=13) <sup>a</sup>		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
<b>Lebertvolumen (MN) zur Baseline</b>						
n	1	0	5	1	0	5
MW (SD)	5,044 (-)	–	2,227 (1,2875)	5,044 (-)	–	2,227 (1,2875)
Median (Min, Max)	5,044 (5,04; 5,04)	–	2,447 (0,12; 3,34)	5,044 (5,04; 5,04)	–	2,447 (0,12; 3,34)
<b>Lebertvolumen (MN) zur letzten Nachuntersuchung</b>						
n	1	0	5	1	0	5
MW (SD)	1,781 (-)	–	1,615 (0,9550)	1,781 (-)	–	1,615 (0,9550)



Bildgebendes Verfahren	Globale Patienten (N=16) <sup>a</sup>			Europäische Patienten (N=13) <sup>a</sup>		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
Median (Min, Max)	1,781 (1,78; 1,78)	–	1,926 (0,04; 2,40)	1,781 (1,78; 1,78)	–	1,926 (0,04; 2,40)
<b>Absolute Veränderung des Lebertumens relativ zur Baseline (MN)</b>						
n	1	0	5	1	0	5
MW (SD)	-3,263 (-)	–	-0,612 (0,8119)	-3,263 (-)	–	-0,612 (0,8119)
Median (Min, Max)	-3,263 (-3,26; -3,26)	–	-0,520 (-1,73; 0,33)	-3,263 (-3,26; -3,26)	–	-0,520 (-1,73; 0,33)
<b>Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung (Jahre)</b>						
n	1	0	5	1	0	5
MW (SD)	5,033 (-)	–	1,959 (1,3190)	5,033 (-)	–	1,959 (1,3190)
Median (Min, Max)	5,033 (5,03; 5,03)	–	2,781 (0,46; 2,99)	5,033 (5,03; 5,03)	–	2,781 (0,46; 2,99)
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.						
a: Studienpopulation						

In Tabelle 4-151 ist das Lebertumens als Vielfaches des Normalwertes (MN) von jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter des Patientenregisters dargestellt. In dieser Patientengruppe lagen keine CT-Daten vor. Bei einem Registerpatienten wurde das Lebertumens jedoch mittels MRT sowie von fünf Registerpatienten anhand von Ultraschalluntersuchungen bestimmt. Zur Baseline lag das Lebertumens des Patienten, von dem MRT-Daten vorliegen, bei 5,0 MN. Bis zur letzten Nachuntersuchung hatte sich das Lebertumens unter der Behandlung mit Sebelipase alfa auf 1,8 MN und somit im Vergleich zur Baseline um -3,3 MN reduziert. Die Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung betrug bei diesem Patienten 5,0 Jahre. Auch anhand der Ultraschalluntersuchungen konnte bei den fünf Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter eine Reduktion des Lebertumens unter der Behandlung mit Sebelipase alfa nachgewiesen werden. So hatte sich das Lebertumens von durchschnittlich 2,2 MN (SD = 1,3, Median = 2,4) zur Baseline auf 1,6 MN (SD = 1,0, Median = 1,9) zur letzten Nachuntersuchung und somit um durchschnittlich -0,6 MN (SD = 0,8, Median = -0,5) reduziert. Dabei betrug die Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung im Mittel 2,0 Jahre (SD = 1,3, Median = 2,8).

Somit konnte anhand von beiden bildgebenden Verfahren unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter eine Reduktion des Lebertumens beobachtet werden.

**Zusammenfassung zur Hepatomegalie**

Die Vergrößerung der Leber ist ein wesentliches Merkmal des LAL-Mangels insbesondere bei Patienten im Säuglingsalter, das auf ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung hindeutet. Im Verlauf der hier dargestellten Studien konnte jeweils unter Behandlung mit Sebelipase alfa eine teils deutliche Verringerung des Lebervolumens verzeichnet werden.

In der LAL-CL03 (VITAL)-Studie lag das Lebervolumen zur Baseline noch bei durchschnittlich 3,3 MN (SD = 0,86; Median = 3,4), bei der letzten Erhebung bei durchschnittlich 2,0 MN (SD = 1,14; Median = 2,2). Die Reduktion des Lebervolumens lag durchschnittlich bei -2,0 MN (SD = 0,15; Median = -2,0), bzw. bei -62,3 % (SD = 20,9; Median = -53,1), was eine deutliche Reduktion des Lebervolumens unter Behandlung mit Sebelipase alfa darstellt. Auch in der LAL-CL08-Studie zeigte sich in der letzten Messung eine deutliche Reduktion des Lebervolumens von durchschnittlich 3,2 MN (SD = 0,92; Median = 3,3) zur Baseline auf 1,9 MN (SD = 0,43; Median = 1,9). Die Reduktion des Lebervolumens von der Baseline bis zur letzten Messung betrug in dieser Studie -1,0 MN (SD = 0,87; Median = -1,1), bzw. -28,8 % (SD = 24,2; Median = -32,0).

Auch bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 beobachtet wurden, zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion des Lebervolumens von durchschnittlich 2,2 MN (SD = 1,3; Median = 2,4) zur Baseline auf 1,6 MN (SD = 1,0; Median = 1,9) zur letzten Nachuntersuchung und somit um durchschnittlich -0,6 MN (SD = 0,8; Median = -0,5). Somit konnte insgesamt anhand von bildgebenden Verfahren unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter eine deutliche Reduktion des Lebervolumens beobachtet werden.

**Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter****Studie LAL-CL06**

Tabelle 4-152: Messungen zur Bestimmung des Lebervolumens (in MN) durch MRT und Änderung zur Baseline in der LAL-CL06-Studie (FAS, N = 31)

Zeitpunkt	n	Lebervolumen		Änderung zur Baseline (MN)		Prozentuale Änderung zur Baseline (%)	
		MW (SD)	Median (Spannweite)	MW (SD)	Median (Spannweite)	MW (SD)	Median (Spannweite)
Baseline <sup>a</sup>	27	1,457 (0,4244)	1,444 (0,55; 2,36)	-	-	-	-
Woche 48	26	1,278 (0,3570)	1,269 (0,55; 2,29)	-0,158 (0,1635)	-0,176 (-0,48; 0,21)	-9,90 (11,408)	-13,35 (-35,4; 20,7)
Woche 96	24	1,206 (0,2724)	1,200 (0,73; 1,78)	-0,295 (0,1805)	-0,277 (-0,67; -0,03)	-18,92 (9,374)	-17,64 (-37,0; -2,7)
Woche 144	13	1,309 (0,2212)	1,309 (0,99; 0,69)	-0,377 (0,2394)	-0,276 (-1,01; -0,14)	-21,71 (9,758)	-19,69 (-43,0; -10,0)

Zeitpunkt	n	Lebervolumen		Änderung zur Baseline (MN)		Prozentuale Änderung zur Baseline (%)	
		MW (SD)	Median (Spannweite)	MW (SD)	Median (Spannweite)	MW (SD)	Median (Spannweite)
n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; FAS: Full Analysis Set; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of normal)							
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.							

Das Lebervolumen der Studienpopulation der Studie LAL-CL06 wurde mittels MRT ermittelt (siehe Tabelle 4-152). Zur Baseline lagen von 27/31 Patienten Werte vor. Das durchschnittliche Lebervolumen dieser Patienten war mit 1,46 MN (SD = 0,42 MN; Median = 1,44 MN) und einer Spannweite zwischen 0,55 bis 2,36 MN leicht erhöht. Von den 3 Patienten, die zur Baseline ein unterdurchschnittliches Lebervolumen ( $\leq 1,0$  MN) aufwiesen, hatten zwei Patienten (Patient 0501-006 und Patient 0701-021) kurz zuvor eine Lebertransplantation erhalten und ein Patient befand sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Lebererkrankung (Patient 1502-024).

Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa war im Mittel eine deutliche Reduktion des Lebervolumens zu beobachten. In der Studienwoche 48 reduzierte sich das Lebervolumen der 26/31 Patienten, für die zu diesem Zeitpunkt Daten vorlagen, auf durchschnittlich 1,28 MN (SD = 0,36 MN; Median = 1,27 MN). Im Vergleich zur Baseline entspricht dies einer Reduktion von -0,16 MN (SD = 0,16 MN; Median = -0,18 MN) bzw. -9,9 % (SD = 11,4 %; Median = -13,4 %). Für 22/31 Patienten konnte in der Studienwoche 96 im Vergleich zur Baseline eine durchschnittliche Reduktion des Lebervolumens um -0,30 MN (SD = 0,18 MN; Median = 0,28 MN) bzw. -18,9 % (SD = 9,4 %; Median = -17,6 %) beobachtet werden. Zur Studienwoche 144 wurde für 13/31 Patienten eine durchschnittliche Reduktion des Lebervolumens um -0,38 MN (SD = 0,24 MN; Median = -0,28 MN) bzw. -21,7 % (SD = 9,8 %; Median = -19,7 %) ermittelt.

### ALX-LALD-501 (Patientenregister)

Tabelle 4-153: Anzahl und Anteil der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter mit Hepatomegalie im Patientenregister ALX-LALD-501

Bildgebendes Verfahren	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten			Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
<b>Globale Patienten</b>	N=35 <sup>a</sup>			N=113 <sup>a</sup>		
<b>Baseline</b>						
n zur Baseline	9	3	21	18	15	61
Hepatomegalie zur Baseline, n (%)	4 (44,4)	2 (66,7)	7 (33,3)	14 (77,8)	14 (93,3)	43 (70,5)
<b>Letzte Nachuntersuchung</b>						
n zur letzten Nachuntersuchung	13	1	17	35	10	84

Bildgebendes Verfahren	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten			Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
Hepatomegalie zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	2 (15,4)	1 (100)	7 (41,2)	20 (57,1)	5 (50,0)	49 (58,3)
<b>Europäische Patienten</b>	<b>N=34<sup>a</sup></b>			<b>N=85<sup>a</sup></b>		
<b>Baseline</b>						
n zur Baseline	9	3	21	13	6	46
Hepatomegalie zur Baseline, n (%)	4 (44,4)	2 (66,7)	7 (33,3)	11 (84,6)	6 (100)	37 (80,4)
<b>Letzte Nachuntersuchung</b>						
n zur letzten Nachuntersuchung	13	1	17	26	5	72
Hepatomegalie zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	2 (15,4)	1 (100)	7 (41,2)	16 (61,5)	4 (80,0)	46 (63,9)
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten. a: Studienpopulation						

In der Tabelle 4-153 sind die Anzahl und der Anteil der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, die an Hepatomegalie litten, dargestellt. Bei neun Registerpatienten (global: 9/35 Patienten; Europa: 9/34 Patienten), die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wurde zur Baseline eine MRT durchgeführt, die bei 4/9 Patienten (44,4 %) Hepatomegalie nachwies. Bei der letzten Nachuntersuchung lagen von 13 Registerpatienten (global: 13/35 Patienten; Europa: 13/34 Patienten) MRT-Ergebnisse vor. Dabei litten 2/13 Patienten (15,4 %) an Hepatomegalie. Eine CT-Untersuchung wurde zur Baseline bei drei Registerpatienten (global: 3/35 Patienten; Europa: 3/34 Patienten) sowie zur letzten Nachuntersuchung bei einem Registerpatienten (global: 1/35 Patienten; Europa: 1/34 Patienten) dokumentiert. Zur Baseline wurde bei 2/3 Patienten (66,7 %), zur letzten Nachuntersuchung bei 1/1 Patient (100 %) der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten Hepatomegalie festgestellt. Ultraschalluntersuchungen wurden zur Baseline bei 21 und zur letzten Nachuntersuchung bei 17 Registerpatienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, vorgenommen (global: 21/35 bzw. 17/35 Patienten; Europa: 21/34 bzw. 17/34 Patienten). Dabei wiesen zur Baseline 7/21 Patienten (33,3 %) und zur letzten Nachuntersuchung 7/17 Patienten (41,2 %) eine Hepatomegalie auf.

Bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten wurde bei 18/113 globalen bzw. bei 13/85 europäischen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter zur Baseline eine MRT-Messung getätigt. Bei 14/18 globalen (77,8 %) bzw. 11/13 europäischen Patienten wurde zur Baseline anhand von MRT eine Hepatomegalie festgestellt. Zur letzten Nachuntersuchung lagen von 35/113 globalen und von 26/85 europäischen Patienten MRT-Daten vor. Dabei konnte gezeigt werden, dass nur noch 20/35 globale (57,1 %) bzw.

16/26 europäische Patienten (61,5 %) von Hepatomegalie betroffen waren. Zur Baseline wurde Hepatomegalie außerdem bei 15/113 globalen bzw. bei 6/85 europäischen Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, mit Hilfe der CT bestimmt. Dabei litten 14/15 globale (93,3 %) bzw. 6/6 europäische Patienten (100 %) mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter zur Baseline unter Hepatomegalie. Zur letzten CT-Nachuntersuchung, für die von 10/113 globalen bzw. 5/6 europäischen Patienten Messergebnisse vorliegen, wurde bei 5/10 globalen (50 %) bzw. bei 4/5 europäischen Patienten (80 %) Hepatomegalie nachgewiesen. 61/113 globale bzw. 46/85 europäische jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten wurden zudem zur Baseline mittels Ultraschall untersucht. Dabei konnte bei 43/61 globalen (70,5 %) bzw. bei 37/46 europäischen Patienten (80,4 %) zur Baseline Hepatomegalie nachgewiesen werden. Zur letzten Nachuntersuchung lagen von 84/113 globalen bzw. von 72/85 europäischen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter Ultraschalldaten vor. Dabei wurde bei nur noch 49/84 globalen (58,3 %) bzw. bei 46/72 europäischen Patienten (63,9 %), die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, Hepatomegalie zur letzten Nachuntersuchung nachgewiesen. Damit wiesen die jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zur Baseline häufiger Hepatomegalie auf. Im Patientenregister ALX-LALD-501 zeigte sich bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter anhand von verschiedenen bildgebenden Verfahren unter der Behandlung mit Sebelipase alfa insgesamt ein Rückgang des Anteils an Patienten mit Hepatomegalie.

Tabelle 4-154: Lebertvolumen (in MN) der niemals und der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Bildgebendes Verfahren	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten			Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
<b>Globale Patienten</b>	N=35 <sup>a</sup>			N=113 <sup>a</sup>		
<i>Lebertvolumen (MN) zur Baseline</i>						
n	0	0	0	41	0	0
MW (SD)	-	-	-	1,451 (0,3690)	-	-
Median (Min, Max)	-	-	-	1,444 (0,9; 2,91)	-	-
<i>Lebertvolumen (MN) zur letzten Nachuntersuchung</i>						
n	0	0	0	41	0	0
MW (SD)	-	-	-	1,106 (0,2669)	-	-
Median (Min, Max)	-	-	-	1,129 (0,68; 1,93)	-	-
<i>Absolute Veränderung des Lebertvolumens relativ zur Baseline (MN)</i>						
n	0	0	0	41	0	0
MW (SD)	-	-	-	-0,345 (0,2100)	-	-
Median (Min, Max)	-	-	-	-0,284 (-0,98; 0,09)	-	-

Bildgebendes Verfahren	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten			Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
<b>Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung</b>						
n	0	0	0	41	0	0
MW (SD)	-	-	-	3,254 (0,7403)	-	-
Median (Min, Max)	-	-	-	3,066 (1,92; 4,81)	-	-
<b>Europäische Patienten</b>	<b>N=34<sup>a</sup></b>			<b>N=85<sup>a</sup></b>		
<b>Lebervolumen (MN) zur Baseline</b>						
n	0	0	0	30	0	0
MW (SD)	-	-	-	1,423 (0,3131)	-	-
Median (Min, Max)	-	-	-	1,437 (0,9; 2,06)	-	-
<b>Lebervolumen (MN) zur letzten Nachuntersuchung</b>						
n	0	0	0	30	0	0
MW (SD)	-	-	-	1,082 (0,2514)	-	-
Median (Min, Max)	-	-	-	1,086 (0,68; 1,57)	-	-
<b>Absolute Veränderung des Lebervolumens relativ zur Baseline (MN)</b>						
n	0	0	0	30	0	0
MW (SD)	-	-	-	-0,341 (0,1692)	-	-
Median (Min, Max)	-	-	-	-0,281 (-0,71; -0,11)	-	-
<b>Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung</b>						
n	0	0	0	30	0	0
MW (SD)	-	-	-	3,405 (0,7056)	-	-
Median (Min, Max)	-	-	-	3,512 (1,92; 4,36)	-	-
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.						
a: Studienpopulation						

In Tabelle 4-154 ist das MN des Lebervolumens von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter des Patientenregisters dargestellt. In der Studienpopulation lagen zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung MRT-Daten von 41/113 globalen und von 30/85 europäischen Patienten vor, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden.

Zur Baseline betrug das durchschnittliche Lebervolumen der globalen Patienten 1,5 MN (SD = 0,4, Median = 1,4) bzw. das durchschnittliche Lebervolumen der europäischen Patienten lag bei 1,4 MN (SD = 0,3, Median = 1,4). Zur letzten Nachuntersuchung hatte sich das Lebervolumen der globalen Patienten reduziert und lag nun bei 1,1 MN (SD = 0,3, Median = 1,1), was einer Reduktion von durchschnittlich -0,3 MN (SD = 0,2, Median = 1,0) entspricht. Eine vergleichbare Reduktion des Lebervolumens wurde auch bei den europäischen

Patienten beobachtet. Dabei betrug die Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung bei den globalen Patienten durchschnittlich 3,2 Jahre (SD = 0,7, Median = 3,1) und bei den europäischen Patienten 3,4 Jahre (SD = 0,7, Median = 3,5). Damit konnte anhand von MRT auch bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine Reduktion des Lebervolumens beobachtet werden.

### ***Zusammenfassung Hepatomegalie***

In der Studie LAL-CL06 zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei den Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Mittel eine deutliche Reduktion des Lebervolumens um bis zu -0,4 MN bzw. -21,7 %. Ähnliche Ergebnisse wurden auch im Patientenregister ALX-LALD-501 bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten erreicht. Hier wurde von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung in der europäischen Patientenkohorte eine Reduktion des Lebervolumens um durchschnittlich -0,3 MN beobachtet. Außerdem wurde in dieser Patientengruppe unter der Behandlung mit Sebelipase alfa anhand von Ultraschalluntersuchungen ein Rückgang des Anteils der Patienten mit Hepatomegalie von 80,4 % zur Baseline auf 63,9 % zur letzten Nachuntersuchung verzeichnet. Im Gegensatz dazu war die Anzahl der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit Hepatomegalie konstant geblieben. Somit zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa sowohl in der Studie LAL-CL06 als auch im Patientenregister ALX-LALD-501 eine deutliche Reduktion des Lebervolumens.

### **4.3.2.3.3.5 Splenomegalie – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-155: Operationalisierung von Splenomegalie – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
Studien- übergreifend	Die Ansammlung von Lipiden insbesondere in der Leber bei Patienten mit LAL-Mangel führt zu einer pathologischen Größenzunahme der Milz. Das Milzvolumen wurde mittels Ultraschall und/oder optional mittels MRT durch geschultes Personal erhoben.  Milzvolumen wird in Vielfachen des Normalwertes (MN = Multiples of normal) angegeben. Für das Milzvolumen wird 0,2 % des Körpergewichts als normal definiert. Splenomegalie wurde deskriptiv als MN dargestellt sowie die Änderung des MN zum Baseline-Wert berichtet.
LAL-CL03 (VITAL)	In der LAL-CL03-Studie wurde das Milzvolumen mittels Ultraschall und/oder MRT für alle Patienten im Alter von bis zu zwei Jahren, die innerhalb der ersten 6 Monate ab Geburt mit LAL-Mangel diagnostiziert wurden, zu Beginn der Studie erhoben. Ultraschallmessungen erfolgten in den Wochen 0, 12, 24 und anschließend alle 48 Wochen. MRT-Messungen wurden während der Screening-Phase, sowie in den Wochen 12, 24 und anschließend alle 48 Wochen durchgeführt. MRT-Messungen kamen dabei nur für diejenigen Patienten in Frage, die bereits für andere Untersuchungen eine Narkose und/oder Sedierung erhielten. Zwischen zwei MRT-Messungen sollten mindestens 3 Monate liegen. Dabei konnten die MRT- und Ultraschallmessungen bis zu 15 Tage vor oder nach dem vorgesehenen Termin stattfinden. Falls eine MRT-Messung nicht stattfinden konnte, wurde eine Ultraschallmessung durchgeführt.

	Berichtet werden die Milzvolumenwerte zur Baseline sowie aus den Wochen 12, 24, 72, 120 und bei der letzten Erhebung, die jeweils deskriptiv als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt wurden. Außerdem wurden die absolute und prozentuale Änderung zur Baseline berechnet.
LAL-CL08	In der LAL-CL08-Studie wurde das Milzvolumen bei allen Patienten mittels Ultraschallmessungen der Milz in den Wochen 0, 12 und 24 ermittelt sowie anschließend alle 48 Wochen. Optionale MRT-Messungen konnten während der Screening-Phase bis Woche 0, zwischen Woche 12 und 16 und ab Woche 24 alle 48 Wochen durchgeführt werden. MRT-Messungen erfolgten nur für diejenigen Patienten, die bereits für andere Untersuchungen eine Narkose und/oder Sedierung erhielten. Die MRT- und Ultraschallmessungen konnten bis zu 15 Tage vor oder nach dem vorgesehenen Termin stattfinden. Zwischen jeder MRT-Untersuchung sollte mindestens ein Zeitraum von 3 Monaten liegen.  Berichtet werden die Milzvolumenwerte zur Baseline sowie aus den Wochen 12, 24, 48, 96, 144, 156 und zum Zeitpunkt der letzten Erhebung, die jeweils deskriptiv als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt wurden. Außerdem wurden die absolute und prozentuale Änderung zur Baseline berechnet.
LAL-1-NH01	In der LAL-1-NH01-Studie wurden Angaben zum Milzvolumen retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen bereits verstorbener Patienten mit LAL-Mangel erhoben. Es lagen für 35 der 36 Patienten die Ergebnisse mindestens eines bildgebenden Verfahrens vor (Röntgen, CT, und/oder Ultraschall).
LAL-CL06	Bildgebende Scans waren für alle Patienten erforderlich, mit Ausnahme von Patienten, die über medizinische Geräte aus Metall im Körperinneren oder andere nicht entfernbare Metallgegenstände verfügen, die ein Risiko für die Patientensicherheit darstellen können (z. B. Herzschrittmacher, Clips für Aorten- oder Hirnaneurysmen, künstliche Herzklappen, ferromagnetische Implantate, Schrapnell, Drahtnähte, Gelenkersatz, Knochen- oder Gelenkstifte/-stäbe/-schrauben/-clips), sowie für Kinder, bei denen eine Sedierung erforderlich wäre, aber medizinisch kontraindiziert ist.  Es wird das mittels MRT gemessene Milzvolumen zur Baseline und aus den Wochen 48, 96 und 144 dargestellt sowie die absolute und prozentuale Änderung relativ zur Baseline. Die Ergebnisse werden deskriptiv anhand des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Median, Minimum und Maximum angegeben.
ALX-LALD-501	Das Milzvolumen und das Vorliegen einer Splenomegalie wurde mit Hilfe der bildgebenden Verfahren Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und Ultraschall bei den globalen und europäischen Patienten bestimmt. Es wird die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten zur Baseline und bei der letzten Nachuntersuchung angegeben, die unter Splenomegalie leiden. Das Milzvolumen wird als MN zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung, sowie als Veränderung von der Baseline zur letzten Nachuntersuchung angegeben. Außerdem wird die Zeit (Jahren) von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung angegeben. Es werden der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, Minimum und Maximum dargestellt.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*



Tabelle 4-156: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Splenomegalie – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL03 (VITAL)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL06	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ALX-LALD-501	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Splenomegalie wurde anhand von bildgebenden Verfahren erhoben und nach klinischen Standards beurteilt. Somit ist aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung keine Verzerrung zu erwarten. Bei allen relevanten Studien handelt es sich jedoch um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Bedingt durch das nicht-interventionelle Design des Patientenregisters ALX-LALD-501 ist das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse ebenfalls als hoch einzuschätzen. Für den Endpunkt Splenomegalie ist somit insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Ultraschallmessungen zur Bestimmung des Milzvolumens (in MN) und Änderung relativ zur Baseline der Patienten der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

	LAL-CL03 (VITAL); FAS (N = 9)			LAL-CL08; FAS (N = 10)		
	Milzvolumen (in MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline	Milzvolumen (in MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline
Baseline <sup>a</sup>		–	–		–	–

	LAL-CL03 (VITAL); FAS (N = 9)			LAL-CL08; FAS (N = 10)		
	Milz- volumen (in MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline	Milz- volumen (in MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline
n	2			6		
MW (SD)	7,004 (5,0689)			8,32 (5,136)		
Median (Min; Max)	7,004 (3,42; 10,59)			7,83 (1,1; 15,1)		
Woche 12						
n	1	1	1	2	2	2
MW (SD)	3,189 (-)	-0,231 (-)	-6,75 (-)	4,56 (3,863)	-5,71 (2,984)	-59,01 (10,327)
Median (Min; Max)	3,189 (3,19; 3,19)	-0,231 (-0,23; -0,23)	-6,75 (-6,7; -6,7)	4,56 (1,8; 7,3)	-5,71 (-7,8; -3,6)	-59,01 (-66,4; -51,8)
Woche 24						
n	1	1	1	2	1	1
MW (SD)	1,413 (-)	-2,007 (-)	-58,68 (-)	3,72 (1,270)	-1,58 (-)	-25,43 (-)
Median (Min; Max)	1,413 (1,41; 1,41)	-2,007 (-2,01; -2,01)	-58,68 (-58,7; -58,7)	3,72 (2,8; 4,6)	-1,58 (-1,6; -1,6)	-25,43 (-25,4; -25,4)
Woche 48						
n				3	2	2
MW (SD)	-	-	-	2,84 (0,782)	-3,31 (0,193)	-57,38 (8,677)
Median (Min; Max)				3,02 (2,0; 3,5)	-3,31 (-3,4; -3,2)	-57,38 (-63,5; -51,2)
Woche 72						
n	2	2	2			
MW (SD)	2,428 (0,6368)	-4,576 (4,4321)	-57,49 (21,671)	-	-	-
Median (Min; Max)	2,428 (1,98; 2,88)	-4,576 (-7,71; -1,44)	-57,49 (-72,8; -42,2)			
Woche 96						
n				3	2	2
MW (SD)	-	-	-	2,03 (0,186)	-3,68 (0,653)	-63,09 (5,355)
Median (Min; Max)				2,05 (1,8; 2,2)	-3,68 (-4,1; -3,2)	-63,09 (-66,9; -59,3)
Woche 120						
n	3	1	1			
MW (SD)	3,882 (2,4152)	-0,801 (-)	-23,41 (-)	-	-	-
Median	2,619	-0,801	-23,41			

	LAL-CL03 (VITAL); FAS (N = 9)			LAL-CL08; FAS (N = 10)		
	Milz- volumen (in MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline	Milz- volumen (in MN)	Absolute Änderung relativ zur Baseline	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline
(Min; Max)	(2,36; 6,67)	(-0,80; -0,80)	(-23,4; -23,4)			
Woche 144						
n				3	2	2
MW	–	–	–	3,72	-2,34	-42,28
(SD)				(2,081)	(2,338)	(44,178)
Median				4,22	-2,34	-42,28
(Min; Max)				(1,4; 5,5)	(-4,0; -0,7)	(-73,5; -11,0)
Woche 156						
n				2	2	2
MW	–	–	–	3,97	0,34	33,28
(SD)				(3,108)	(0,522)	(47,660)
Median				3,97	0,34	33,28
(Min; Max)				(1,8; 6,2)	(-0,0; 0,7)	(-0,4; 67,0)
Letzte Messung						
n	4	2	2	7	5	5
MW	3,555	-4,407	-52,54	3,96	-3,92	-25,12
(SD)	(2,0899)	(4,6717)	(28,676)	(2,200)	(4,260)	(58,923)
Median	2,619	-4,407	-52,54	4,20	-3,99	-51,77
(Min; Max)	(2,32; 6,67)	(-7,71; -1,10)	(-72,8; -32,3)	(1,4; 7,3)	(-8,5; 0,7)	(-73,5; 67,0)

N: Größe der Patientenkohorte; n: Anzahl der Patienten, von denen Messergebnisse vorlagen; SD: Standardabweichung; FAS: Full Analysis Set; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of normal); Min: Minimum; Max: Maximum;  
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.

### Studie LAL-CL03 (VITAL)

Alle Patienten (9/9 Patienten, 100 %) der Studie LAL-CL03 (VITAL) wiesen in der Krankheitsgeschichte eine Splenomegalie auf, wobei bei der Anamnese zu Studienbeginn noch bei 3/9 Patienten (33 %) eine Splenomegalie dokumentiert wurde. Das Milzvolumen wurde im weiteren Studienverlauf auch mittels Ultraschall (siehe Tabelle 4-157) und/oder MRT gemessen. Die MRT-Daten werden nicht berichtet, weil diese im Verlauf der Studie nur bei sehr wenigen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben werden konnten. Zur Baseline wurde das Milzvolumen bei 2/9 Patienten mittels Ultraschallmessung erhoben und war mit durchschnittlich 7,0 MN (SD = 5,07; Median = 7,0) bzw. individuellen Werten von 3,4 MN und 10,6 MN deutlich erhöht. Für die letzte Erhebung lagen Daten von 4/9 Patienten vor, die ein mittleres Milzvolumen von 3,6 MN (SD = 2,09; Median = 2,6) und einer Spannweite zwischen 2,3 MN bis 6,7 MN aufwiesen. Somit hatte sich im Vergleich zur Baseline das Milzvolumen um durchschnittlich -52,5 % (SD = 28,68; Median = -52,5) reduziert. Damit zeigte sich in der Studie LAL-CL03 bei Patienten mit rasch fortschreitendem

LAL-Mangel im Säuglingsalter unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion des Milzvolumens.

### **Studie LAL-CL08**

In der Studie LAL-CL08 wurde bei der Anamnese zu Studienbeginn bei 3/10 Patienten (30 %) eine Splenomegalie dokumentiert. Das Vorliegen einer Splenomegalie wurde in der Studie auch anhand von bildgebenden Verfahren festgestellt, wobei auch die Messungen des Milzvolumens der beiden Patienten 2002-005 und 2002-010, beide aus demselben Studienzentrum im Vereinigten Königreich, fälschlicherweise anhand der kraniokaudalen Länge statt anhand des Volumens vorgenommen und entsprechend dokumentiert wurden. Aus diesem Grund wurde auch die Analyse des Milzvolumens unter Ausschluss der Daten dieser beiden Patienten wiederholt.

Valide Daten von Ultraschallmessungen des Milzvolumens lagen zur Baseline von 6/10 Patienten der Studie LAL-CL08 vor (siehe Tabelle 4-157). Das Milzvolumen betrug dabei im Mittel 8,3 MN (SD = 5,14; Median = 7,8) mit einer Spannweite von 1,1 MN bis 15,1 MN und war somit deutlich erhöht. Bereits nach zwölf Wochen Behandlung mit Sebelipase alfa hatte sich bei den 2/10 Patienten, von denen Daten vorlagen, das mittlere Milzvolumen mit durchschnittlich 4,6 MN (SD = 3,86; Median = 4,6) fast halbiert.

Von 7/10 Patienten lagen valide Daten zur letzten Messung vor. Mit einem mittleren Milzvolumen von 4,0 MN (SD = 2,20; Median = 4,2) und einer Spannweite zwischen 1,4 MN und 7,3 MN lagen die Werte deutlich unterhalb der Werte zur Baseline. Im Vergleich zur Baseline zeigten die 5/10 Patienten mit verfügbaren Daten eine Reduktion des Milzvolumens von durchschnittlich -3,9 MN (SD = 4,26; Median = 4,0) bzw. -25,1 % (SD = 58,9; Median = -51,8).

### **Studie LAL-1-NH01**

Tabelle 4-158: Anzahl und Anteil der Patienten mit Splenomegalie in der Studie LAL-1-NH01

<b>Anzahl an Patienten</b>	<b>Körperliche Untersuchung n (%)</b>	<b>Bildgebende Verfahren gesamt n (%)</b>	<b>CT n (%)</b>	<b>Ultraschall n (%)</b>	<b>Röntgenuntersuchung n (%)</b>
n	35	34	13	27	27
Anzahl der Patienten mit Splenomegalie, n (%)	34 (97)	25 (74)	9 (69)	20 (74)	3 (11)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten; CT: Computertomographie Hepatomegalie wurde teilweise mit mehreren Methoden bei einem Patienten diagnostiziert bzw. bestätigt.					

Zwischen den Jahren 1980 bis 2012 wurden Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter mit unterschiedlichen bildgebenden Verfahren (CT, Röntgen und/oder Ultraschall) auf Splenomegalie hin untersucht. Die entsprechenden Daten werden

zusammengefasst in Tabelle 4-158 dargestellt. Für 34/35 Patienten der LAL-1-NH01-Studie lagen Ergebnisse aus mindestens einem bildgebenden Verfahren vor. Mit 25/34 Patienten (74 %) wies die Mehrzahl der Patienten zu mindestens einer Messung mit einem bildgebenden Verfahren eine auffällig vergrößerte Milz auf. Auf Basis der körperlichen Untersuchung wurde bei insgesamt 34/35 Patienten (97 %) und damit bei nahezu allen unbehandelten Patienten mit fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter in der Studie LAL-1-NH01 Splenomegalie diagnostiziert.

### **ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

Tabelle 4-159: Anzahl und Anteil der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter mit Splenomegalie im Patientenregisters ALX-LALD-501

Bildgebendes Verfahren	Globale Patienten (N=16) <sup>a</sup>			Europäische Patienten (N=13) <sup>a</sup>		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
<b>Baseline</b>						
n zur Baseline	0	1	6	0	0	4
Splenomegalie zur Baseline, n (%)	0	1 (100)	3 (50,0)	0	0	2 (50,0)
<b>Letzte Nachuntersuchung</b>						
n zur letzten Nachuntersuchung	8	2	14	6	2	11
Splenomegalie zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	4 (50,0)	0	5 (35,7)	3 (50,0)	0	3 (27,3)
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.						
a: Studienpopulation						

In der Tabelle 4-159 sind die Anzahl und der Anteil der Patienten aus dem Register ALX-LALD-501 mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, mit Splenomegalie dargestellt. Zur Baseline wurden bei keinem Patienten MRT-Daten im Rahmen des Registers erhoben. Zur letzten Nachuntersuchung lagen von 8/16 globalen bzw. von 6/13 europäischen Patienten MRT-Ergebnisse vor, wobei bei jeweils 50 % der Patienten Splenomegalie nachgewiesen wurde (bei 4/8 globalen und bei 3/6 europäischen Patienten).

Eine CT-Untersuchung der Milz wurde zur Baseline nur bei einem Registerpatienten durchgeführt, bei dem eine Splenomegalie nachgewiesen wurde. Zur letzten Nachuntersuchung lagen von zwei Registerpatienten (global: 2/16 Patienten; Europa: 2/13 Patienten) CT-Daten vor, wobei bei keinem Patienten eine Splenomegalie vorlag.

Eine Ultraschalluntersuchung wurde zur Baseline bei 6/16 globalen bzw. bei 4/13 europäischen Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, durchgeführt. Mit dieser Methode konnte bei jeweils 50 % der untersuchten Patienten (3/6 globale bzw. 2/4 europäische

Patienten) Splenomegalie gezeigt werden. Zur letzten Nachuntersuchung lagen von 14/16 globalen bzw. von 11/13 europäischen Patienten Ultraschalldaten vor. Diese Ultraschalluntersuchung zur letzten Nachuntersuchung konnte bei 5/14 globalen (35,7 %) bzw. bei 3/11 europäischen Patienten (27,3 %) mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter eine Splenomegalie nachweisen. Damit war insbesondere anhand von Ultraschalluntersuchungen unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter ein Rückgang des Anteils an Patienten mit Splenomegalie zu beobachten.

Tabelle 4-160: Angabe des Milzvolumens (MN) der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Bildgebendes Verfahren	Globale Patienten (N=16) <sup>a</sup>			Europäische Patienten (N=13) <sup>a</sup>		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
<b>Milzvolumen (MN) zur Baseline</b>						
n	0	0	7	0	0	6
MW (SD)	–	–	4,087 (4,4316)	–	–	4,594 (4,6271)
Median (Min, Max)	–	–	1,328 (0,7; 12,67)	–	–	3,458 (0,71; 12,67)
<b>Milzvolumen (MN) zur letzten Nachuntersuchung</b>						
n	0	0	7	0	0	6
MW (SD)	–	–	2,102 (2,2663)	–	–	2,402 (2,3250)
Median (Min, Max)	–	–	1,586 (0,21; 6,17)	–	–	1,680 (0,21; 6,17)
<b>Absolute Veränderung des Milzvolumens relativ zur Baseline (MN)</b>						
n	0	0	7	0	0	6
MW (SD)	–	–	-1,985 (3,2218)	–	–	-2,192 (3,4783)
Median (Min, Max)	–	–	-0,747 (-8,47; 0,71)	–	–	-0,680 (-8,47; 0,71)
<b>Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung (Jahre)</b>						
n	0	0	7	0	0	6
MW (SD)	–	–	2,300 (1,2628)	–	–	2,247 (1,3747)
Median (Min, Max)	–	–	2,781 (0,46; 3,69)	–	–	2,882 (0,46; 3,69)
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.						
a: Studienpopulation						

In der Tabelle 4-160 ist das Milzvolumen als Vielfaches des Normalwertes (MN) von jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter dargestellt. Das Milzvolumen wurde bei diesen Patienten ausschließlich mittels Ultraschall bestimmt und lag zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung von jeweils 7/16 globalen bzw. 6/13 europäischen Patienten vor. Zur Baseline betrug das durchschnittliche

Milzvolumen 4,1 MN (SD = 4,4, Median = 1,3) bei den globalen und 4,6 MN (SD = 4,6, Median = 3,5) bei den europäischen Patienten. Zur letzten Nachuntersuchung betrug das Milzvolumen der globalen Patienten im Durchschnitt nur noch 2,1 MN (SD = 2,3, Median = 1,6) und hatte sich somit um durchschnittlich -2,0 MN (SD = 3,2, Median = -0,7) reduziert. Bei den europäischen Patienten wurden vergleichbare Werte beobachtet. Hier wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Vergleich zur Baseline eine Reduktion des Milzvolumens um durchschnittlich -2,2 MN (SD = 3,5, Median = -0,7) auf durchschnittlich 2,4 MN (SD = 2,3, Median = 1,7) erzielt. Dabei betrug die Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung im Mittel bei den globalen Patienten 2,3 Jahre (SD = 1,3, Median = 2,8) und bei den europäischen Patienten 2,2 Jahre (SD = 1,4, Median = 2,9).

Anhand von Ultraschalluntersuchungen wird somit insgesamt deutlich, dass sich das Milzvolumen unter der Behandlung mit Sebelipase alfa positiv verändert. So wurde im Patientenregister ALX-LALD-501 bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter eine deutliche Reduktion des Milzvolumens beobachtet.

### ***Zusammenfassung Splenomegalie***

Anhand von bildgebenden Verfahren zeigte sich im natürlichen Krankheitsverlauf (Studie LAL-1-NH01) bei 74 % der Patienten eine Splenomegalie. Auf Basis der körperlichen Untersuchung wurde sogar bei 97 % der Patienten eine Splenomegalie festgestellt. Auch in der Studie LAL-CL03 (VITAL) war das Milzvolumen mit durchschnittlich 7,0 MN (SD = 5,07; Median = 7,0) mit einer Spannweite von 3,4 bis 10,6 MN zur Baseline noch deutlich vergrößert. Bei der letzten Messung lag es jedoch im Mittel bei 3,6 MN (SD = 2,09; Median = 2,619) mit einer Spannweite von 2,3 bis 6,7 MN. Es konnte somit eine Reduktion des Milzvolumens von durchschnittlich -4,4 MN (SD = 4,67; Median = -4,4) bzw. -52,5 % (SD = 28,68; Median = -52,5) verzeichnet werden. In der LAL-CL08-Studie war das durchschnittliche Milzvolumen mit 8,3 MN (SD = 5,14; Median = 7,8) mit einer Spannweite von 1,1 bis 15,1 MN zur Baseline ebenfalls stark vergrößert. In dieser Studie hatte sich das Milzvolumen bis zur letzten Messung im Durchschnitt auf 4,0 MN (SD = 2,20; Median = 4,2) und eine Spannweite von 1,4 bis 7,3 MN reduziert. Die Reduktion des Milzvolumens betrug dabei im Mittel -3,9 MN (SD = 4,26; Median = -4,0) bzw. -25,1 % (SD = 58,92; Median = -51,8).

Bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa ein Rückgang des Anteils der Patienten mit Splenomegalie beobachtet. Während zur Baseline bei 2/4 europäischen Patienten (50 %) anhand von Ultraschallmessungen Splenomegalie nachgewiesen werden konnte, waren es zur letzten Nachuntersuchung nur noch 3/11 Patienten (27,3 %). Auch das absolute Milzvolumen hatte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa positiv verändert. Das mittlere Milzvolumen der europäischen Patienten von 4,6 MN (SD = 4,6, Median = 3,5) zur Baseline reduzierte sich um durchschnittlich -2,2 MN (SD = 3,5, Median = -0,7) auf durchschnittlich 2,4 MN (SD = 2,3, Median = 1,7) zur letzten Nachuntersuchung. Somit war insgesamt unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei

Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter eine deutliche Reduktion des Milzvolumens und damit eine Verbesserung der Splenomegalie zu beobachten.

## Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

### Studie LAL-CL06

Tabelle 4-161: Messungen zur Bestimmung des Milzvolumens (in MN) durch MRT und Änderung relativ zur Baseline in der Studie LAL-CL06-Studie (FAS, N = 31)

Zeitpunkt	n	Milzvolumen (MN)		Änderung relativ zur Baseline (MN)		Prozentuale Änderung relativ zur Baseline (%)	
		MW (SD)	Median (Spannweite)	MW (SD)	Median (Spannweite)	MW (SD)	Median (Spannweite)
Baseline <sup>a</sup>	27	4,322 (4,5100)	2,574 (0,92; 21,30)	-	-	-	-
Woche 48	26	3,871 (3,7238)	2,658 (1,01; 19,20)	-0,491 (1,2425)	-0,156 (-5,44; 0,84)	-4,55 (17,077)	-6,31 (-32,7; 30,0)
Woche 96	23	3,569 (4,2403)	2,179 (1,05; 20,75)	-0,890 (1,3425)	-0,406 (-5,57; 0,23)	-16,30 (16,437)	-16,45 (-49,1; 13,7)
Woche 144	12	2,425 (0,8234)	2,287 (1,26; 3,86)	-0,560 (0,8562)	-0,404 (-2,81; 0,48)	-13,55 (19,706)	-16,77 (-42,2; 25,8)

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; FAS: Full Analysis Set; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of normal)  
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.

Die Ergebnisse zum Milzvolumen der Patienten der Studie LAL-CL06 sind in der Tabelle 4-161 dargestellt. Zur Baseline lagen für 27/31 Patienten Messwerte vor, wobei das Milzvolumen der Patienten im Durchschnitt 4,32 MN (SD = 4,51 MN; Median = 2,57 MN) betrug und damit deutlich vergrößert war.

Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine Reduktion des Milzvolumens beobachtet. In der Studienwoche 48 betrug das durchschnittliche Milzvolumen der 26/31 Patienten, von denen zu diesem Zeitpunkt MRT-Daten vorlagen, noch 3,87 MN (SD = 3,72 MN; Median = 2,66 MN) und hatte sich somit im Vergleich zur Baseline um -4,6 % (SD = 17,1 %; Median = -6,3 %) verringert. In den Studienwochen 96 und 144 war die Reduktion des Milzvolumens im Vergleich zur Baseline noch deutlicher. Für 23/31 Patienten konnten in der Studienwoche 96 MRT-Daten gesammelt werden, die eine durchschnittliche Reduktion des Milzvolumens von -16,3 % (SD = 16,4 %; Median = -16,5 %) auf einen mittleren Wert von 3,57 MN (SD = 4,24 MN; Median = 2,18 MN) ergaben. In der Studienwoche 144 reduzierte sich das mittlere Milzvolumen der 12/31 Patienten mit MRT-Daten auf 2,45 MN (SD = 0,82 MN; Median = 2,28 MN) um durchschnittlich -13,55 % (SD = 19,71 %; Median = -16,77 %). Die unter der Behandlung mit Sebelipase alfa beobachtete Reduktion des Milzvolumens blieb somit über die gesamte Studiendauer bestehen.



**ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

Tabelle 4-162: Anzahl und Anteil der der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter mit Splenomegalie im Patientenregister ALX-LALD-501

Bildgebendes Verfahren	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten			Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
<b>Globale Patienten</b>	N=35 <sup>a</sup>			N=113 <sup>a</sup>		
<b>Baseline</b>						
n zur Baseline	9	3	21	18	15	61
Splenomegalie zur Baseline, n (%)	0	1 (33,3)	6 (28,6)	4 (22,2)	6 (40,0)	27 (44,3)
<b>Letzte Nachuntersuchung</b>						
n zur letzten Nachuntersuchung	13	1	17	35	10	84
Splenomegalie zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	2 (15,4)	0	8 (47,1)	8 (22,9)	4 (40,0)	19 (22,6)
<b>Europäische Patienten</b>	N=34 <sup>a</sup>			N=85 <sup>a</sup>		
<b>Baseline</b>						
n zur Baseline	9	3	21	13	6	46
Splenomegalie zur Baseline, n (%)	0	1 (33,3)	6 (28,6)	3 (23,1)	2 (33,3)	22 (47,8)
<b>Letzte Nachuntersuchung</b>						
n zur letzten Nachuntersuchung	13	1	17	26	5	72
Splenomegalie zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	2 (15,4)	0	8 (47,1)	7 (26,9)	3 (60,0)	17 (23,6)
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.						
a: Studienpopulation						

In Tabelle 4-162 sind die Anzahl und der Anteil der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter des Patientenregisters ALX-LALD-501 dargestellt, die unter Splenomegalie litten. Zur Baseline wurde bei neun niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten Splenomegalie mit Hilfe der MRT beurteilt (global: 9/35 Patienten; Europa: 9/34 Patienten). Hierbei konnte keine Splenomegalie zur Baseline nachgewiesen werden. Bei der letzten Nachuntersuchung lagen von 13 Registerpatienten MRT-Daten vor (global: 13/35 Patienten; Europa: 13/34 Patienten), wobei bei 2/13 Patienten (15,4 %) eine Splenomegalie vorlag. Eine CT-Untersuchung wurde zur Baseline an drei niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Register durchgeführt (global: 3/35 Patienten; Europa: 3/34 Patienten). 1/3 Patienten (33,3 %) litt dabei an Splenomegalie. Bei der letzten CT-Nachuntersuchung hingegen konnte bei keinem Patienten des Registers Splenomegalie nachgewiesen werden, allerdings wurde die CT-Messung zur letzten

Nachuntersuchung lediglich bei einem Patienten durchgeführt. Der Zustand der Milz wurde bei 21 Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter außerdem mit Hilfe von Ultraschalluntersuchungen überprüft (global: 21/35 Patienten; Europa: 21/34 Patienten). Dabei ließ sich zur Baseline bei 6/21 Patienten (28,6 %) eine Splenomegalie feststellen. Zur letzten Nachuntersuchung wurde eine Ultraschalluntersuchung bei 17 Patienten durchgeführt (global: 17/35 Patienten; Europa: 17/34 Patienten). 8/17 Patienten (47,1 %) wiesen dabei eine Splenomegalie auf.

Bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde zur Baseline die MRT an 17/113 globalen bzw. 13/85 europäischen Patienten durchgeführt. Bei 4/17 globalen (22,2 %) bzw. bei 3/13 europäischen Patienten (23,1 %) lag dabei zur Baseline eine Splenomegalie vor. Zur letzten MRT-Nachuntersuchung lagen von 35/113 globalen bzw. von 26/85 europäischen Patienten Ergebnisse vor. Demnach hatten bei der letzten Nachuntersuchung 8/35 globale (22,9 %) bzw. 7/26 europäische jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (26,9 %) Splenomegalie. Eine CT-Untersuchung der Milz wurde zur Baseline an 15/113 globalen bzw. zur letzten Nachuntersuchung an 10/113 globalen Patienten getätigt. Zu beiden Messzeitpunkten litten 40 % der globalen Patienten (Baseline: 6/15 globale Patienten, letzte Nachuntersuchung: 4/10 globale Patienten) unter Splenomegalie. Bei den europäischen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter lagen zur Baseline von 6/85 und zur letzten Nachuntersuchung von 5/85 Patienten CT-Daten vor, wobei 2/6 Patienten (33,3 %) zur Baseline und 3/5 Patienten (60 %) zur letzten Nachuntersuchung eine Splenomegalie aufwiesen. Eine Ultraschalluntersuchung wurde zur Baseline an 61/113 globalen bzw. an 46/85 europäischen Patienten durchgeführt, wobei bei 27/61 globale (44,3 %) bzw. bei 22/46 europäischen Patienten (47,8 %) mittels Ultraschall eine Splenomegalie zur Baseline nachgewiesen werden konnte. Zur letzten Nachuntersuchung wurde eine Ultraschalluntersuchung bei 84/114 globalen bzw. bei 72/85 europäischen Patienten dokumentiert. Hierbei wurde bei 19/84 globalen (22,6 %) bzw. bei 17/72 europäischen Patienten (23,6 %) eine Splenomegalie festgestellt.

Zur Baseline waren die jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten häufiger von Splenomegalie betroffen als die Patienten, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt worden waren. Insgesamt zeigte sich anhand von Ultraschalluntersuchungen, mit der im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 am häufigsten eine abdominale Bildgebung durchgeführt wurde, dass Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, im Vergleich zur Baseline bei der letzten Nachuntersuchung häufiger unter Splenomegalie litten. Im Gegensatz dazu war bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ein numerischer Rückgang des Anteils der von Splenomegalie betroffenen Patienten zu verzeichnen.

Tabelle 4-163: Angabe des Milzvolumens (MN) der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Bildgebendes Verfahren	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten			Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
<b>Globale Patienten</b>	N=35 <sup>a</sup>			N=113 <sup>a</sup>		
<b>Milzvolumen (MN) zur Baseline</b>						
n	2	0	1	41	1	5
MW (SD)	0,167 (0,0324)	–	0,536 (-)	3,022 (1,4296)	0,183 (-)	2,822 (3,6334)
Median (Min, Max)	0,167 (0,14; 0,19)	–	0,536 (0,54; 0,54)	2,540 (0,92; 8,12)	0,183 (0,18; 0,18)	1,950 (0,22; 9,12)
<b>Milzvolumen (MN) zur letzten Nachuntersuchung</b>						
n	2	0	1	41	1	5
MW (SD)	0,122 (0,0245)	–	0,529 (-)	2,155 (1,0147)	0,135 (-)	1,175 (1,4495)
Median (Min, Max)	0,122 (0,10; 0,14)	–	0,529 (0,53; 0,53)	2,125 (0,11; 6,00)	0,135 (0,14; 0,14)	0,271 (0,19; 3,49)
<b>Absolute Veränderung des Milzvolumens relativ zur Baseline (MN)</b>						
n	2	0	1	41	1	5
MW (SD)	-0,045 (0,0079)	–	-0,007 (-)	-0,868 (1,0631)	-0,048 (-)	-1,647 (4,1114)
Median (Min, Max)	-0,045 (-0,05; -0,04)	–	-0,007 (-0,01; -0,01)	-0,526 (-5,05; 0,18)	-0,048 (-0,05; -0,05)	-0,229 (-8,93; 1,17)
<b>Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung (Jahre)</b>						
n	2	0	1	41	1	5
MW (SD)	3,433 (1,7552)	–	1,216 (-)	3,326 (0,9176)	1,318 (-)	2,940 (2,9216)
Median (Min, Max)	3,433 (2,19; 4,67)	–	1,216 (1,22; 1,22)	3,381 (1,36; 5,76)	1,318 (1,32; 1,32)	2,203 (0,42; 7,98)
<b>Europäische Patienten</b>	N=34 <sup>a</sup>			N=85 <sup>a</sup>		
<b>Milzvolumen (MN) zur Baseline</b>						
n	2	0	1	30	0	5
MW (SD)	0,167 (0,0324)	–	0,536 (-)	3,045 (1,2439)	–	2,822 (3,6334)
Median (Min, Max)	0,167 (0,14; 0,19)	–	0,536 (0,54; 0,54)	2,514 (1,79; 6,69)	–	1,950 (0,22; 9,12)
<b>Milzvolumen (MN) zur letzten Nachuntersuchung</b>						
n	2	0	1	30	0	5

Bildgebendes Verfahren	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten			Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		
	MRT	CT	Ultraschall	MRT	CT	Ultraschall
MW (SD)	0,122 (0,0245)	–	0,529 (-)	2,081 (0,8229)	–	1,175 (1,4495)
Median (Min, Max)	0,122 (0,10; 0,14)	–	0,529 (0,53; 0,53)	2,075 (0,11; 3,48)	–	0,271 (0,19; 3,49)
<b>Absolute Veränderung des Milzvolumens relativ zur Baseline (MN)</b>						
n	2	0	1	30	0	5
MW (SD)	-0,045 (0,0079)	–	-0,007 (-)	-0,964 (1,1664)	–	-1,647 (4,1114)
Median (Min, Max)	-0,045 (-0,05; -0,04)	–	-0,007 (-0,01; -0,01)	-0,547 (-5,05; 0,18)	–	-0,229 (-8,93; 1,17)
<b>Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung (Jahre)</b>						
n	2	0	1	30	0	5
MW (SD)	3,433 (1,7552)	–	1,216 (-)	3,548 (0,8545)	–	2,940 (2,9216)
Median (Min, Max)	3,433 (2,19; 4,67)	–	1,216 (1,22; 1,22)	3,730 (1,92; 5,76)	–	2,203 (0,42; 7,98)
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.						
a: Studienpopulation						

In der Tabelle 4-163 ist das Milzvolumen als Vielfaches des Normalwertes (MN) bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter des Patientenregisters ALX-LALD-501 dargestellt. Bei niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten wurde das Milzvolumen nur mittels MRT und Ultraschall erhoben. Zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung lagen dabei von zwei Registerpatienten MRT-Daten vor (global: 2/35 Patienten; Europa: 2/34 Patienten). Zur Baseline wiesen diese beiden niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ein durchschnittliches Milzvolumen von 0,2 MN (SD = 0,0, Median = 0,2) auf. Zur letzten Nachuntersuchung waren die Messdaten vergleichbar. Hier betrug das Milzvolumen durchschnittlich 0,1 MN (SD = 0,0, Median = 0,1), was einer durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline von lediglich -0,05 MN (SD = 0,0, Median = -0,05) gleichkommt. Eine Ultraschalluntersuchung wurde nur bei einem niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten durchgeführt, die jedoch ähnliche Ergebnisse wie die MRT-Daten lieferte: Der Baseline-Wert des Milzvolumens des Patienten, bei dem Ultraschalluntersuchungen durchgeführt wurden, von 0,5 MN hatte sich im Vergleich zur letzten Nachuntersuchung nicht verändert und lag weiterhin bei 0,5 MN. Somit hatte sich das Milzvolumen dieses Patienten um -0,01 MN reduziert. Bei den Patienten LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, von denen MRT-Daten vorliegen, betrug die Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung im Mittel 3,4 Jahre (SD = 1,8, Median = 3,4). Bei dem einzelnen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Registerpatienten, dessen Milzvolumen mittels Ultraschall bestimmt wurde, wurde

die letzte Nachuntersuchung nach 1,2 Jahren durchgeführt.

Das Milzvolumen der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Registerpatienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde mit allen drei bildgebenden Verfahren untersucht. Nur von europäischen Patienten liegen keine CT-Messungen vor. Am häufigsten ist eine MRT-Untersuchung dokumentiert worden, nämlich bei 41/113 globalen Patienten bzw. bei 30/85 europäischen Patienten. Die Ultraschallmessung wurde an fünf Registerpatienten durchgeführt (global: 5/113 Patienten; Europa: 5/85 Patienten). Zur Baseline wurde mit Hilfe der MRT ein durchschnittliches Milzvolumen von 3,0 MN (SD = 1,4, Median = 2,5) bei globalen und von 3,0 MN (SD = 1,2, Median = 2,5) bei europäischen Patienten ermittelt. Zur letzten Nachuntersuchung konnte die MRT-Messung im Vergleich zur Baseline eine Reduktion des Milzvolumens nachweisen. Bei den globalen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt durchschnittliche Werte des Milzvolumens von 2,2 MN (SD = 1,0, Median = 2,1) gemessen, die vergleichbar mit den mittleren Werten der europäischen Patienten waren (MW = 2,1 MN, SD = 0,8, Median = 2,1). Damit hatte sich das Milzvolumen der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter um durchschnittlich -0,9 MN (SD = 1,1, Median = -0,5) bei den globalen und um -1,0 MN (SD = 1,2, Median = -0,5) bei den europäischen Patienten reduziert. Die Zeit von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung betrug bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten, von denen MRT-Daten zum Milzvolumen vorlagen, im Durchschnitt 3,3 Jahre (SD = 0,9, Median = 3,4) bei den globalen und 3,5 Jahre (SD = 0,9, Median = 3,7) bei den europäischen Patienten.

Die Ultraschalluntersuchung konnte bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ebenfalls eine Reduktion des Milzvolumens von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung nachweisen. Die fünf Registerpatienten, bei denen Ultraschalluntersuchungen dokumentiert wurden, hatten zur Baseline ein durchschnittliches Milzvolumen von 2,8 MN (SD = 3,6, Median = 2,0). Bei der letzten Nachuntersuchung betrug das Milzvolumen im Mittel nur noch 1,2 MN (SD = 1,4, Median = 0,3) und hatte sich damit durchschnittlich um -1,6 MN (SD = 4,1, Median = -0,2) reduziert. Von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung vergingen bei den Patienten mit Ultraschalldaten durchschnittlich 2,1 Jahre (SD = 2,9, Median = 2,2). Bei dem einzelnen globalen Patienten, von dem CT-Ergebnisse vorlagen, wurde bei der letzten Nachuntersuchung, die 1,3 Jahre nach der Baseline durchgeführt wurde, ausgehend von einem unauffälligen Baseline-Wert von 0,2 MN eine leichte Reduktion des Milzvolumens um -0,05 MN beobachtet.

Somit konnte insbesondere anhand von MRT- und Ultraschalluntersuchungen gezeigt werden, dass sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa das Milzvolumen von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung deutlich reduziert. Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten war das mittlere Milzvolumen bereits zur Baseline weitestgehend unauffällig und im weiteren Verlauf wurden bei diesen Patienten im Mittel keine wesentlichen Veränderungen des Milzvolumens beobachtet.

### **Zusammenfassung Splenomegalie**

In der Studie LAL-CL06 konnte bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter über die gesamte Studiendauer unter der Behandlung mit Sebelipase alfa anhand von MRT-Messungen eine Reduktion des durchschnittlichen Milzvolumens im Vergleich zur Baseline beobachtet werden. So reduzierte sich das zur Baseline deutlich vergrößerte mittlere Milzvolumen von 4,32 MN (SD = 4,51 MN; Median = 2,74 MN) in Studienwoche 96 um -16,3 % (SD = 16,43 %; Median = -16,45 %) auf einen mittleren Wert von 3,57 MN (SD = 4,24 MN; Median = 2,18 MN). Eine Reduktion des Milzvolumens trat auch bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501 ein. Hier reduzierte sich das durchschnittliche mittels MRT gemessene Milzvolumen von 3,05 MN (SD = 1,43 MN; Median = 2,51 MN) zur Baseline auf durchschnittlich 2,08 MN (SD = 0,82 MN; Median = 2,08 MN) zur letzten Nachuntersuchung. Dies entsprach einer Reduktion um durchschnittlich -0,96 MN (SD = 1,17 MN; Median = -0,55 MN).

Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden zudem die Anzahl und der Anteil der Patienten ermittelt, die unter Splenomegalie litten. Anhand von Ultraschallmessungen zeigte sich, dass sich der Anteil an Patienten mit einer Splenomegalie bei den europäischen jemals behandelten Patienten deutlich reduzierte. Zur Baseline hatten 22/46 Patienten (28,6 %) eine Splenomegalie, während der Anteil der von Splenomegalie betroffenen Patienten zur letzten Nachuntersuchung nur noch 17/71 Patienten (23,6 %) betrug. Bei den europäischen niemals behandelten Patienten stieg der Anteil der Patienten mit Splenomegalie dagegen bis zur letzten Nachuntersuchung an. So wurde in dieser Patientengruppe zur Baseline bei 6/21 Patienten (28,6 %) und zur letzten Nachuntersuchung bei 8/17 Patienten (47,1 %) eine Splenomegalie festgestellt.

#### **4.3.2.3.3.6 Altersabhängiges Gewicht (WFA) – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-164: Operationalisierung von Altersabhängiges Gewicht (WFA) – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
Studien- übergreifend	Die Gewichtsmessung zur Bestimmung des altersabhängigen Gewichts (WFA, weight for age) wurde mittels entsprechend kalibrierter Geräte durchgeführt.  Perzentile, die auf standardisierten Alters- und Geschlechtsnormen basieren, wurden in Übereinstimmung mit der von der WHO (Patienten ≤24 Monate) oder CDC (Patienten >24 Monate bis 18 Jahre) beschriebenen Methodik und unter Verwendung der für die jeweilige Methodik relevanten Wachstumskurven berechnet.  Beeinträchtigt Wachstum liegt vor, wenn das WFA weniger als das alters- und geschlechtsadäquate 5. Perzentil der standardisierten Daten der WHO (Patienten ≤ 24 Monate alt) oder CDC (Patienten > 24 Monate und < 4 Jahre alt) beträgt. Untergewicht wird zwischen mäßig und schwerwiegend unterschieden. Bei mäßigem Untergewicht liegt das WFA über zwei Standardabweichungen unterhalb des Altersdurchschnitts des internationalen Referenzmedianwerts; bei schwerwiegendem Untergewicht sind es über drei

	<p>Standardabweichungen.</p> <p>Das Perzentil wird zur Baseline und zu unterschiedlichen Studienwochen deskriptiv über den Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum angegeben. Außerdem wurde die Änderung der jeweiligen Studienwoche im Vergleich zur Baseline ermittelt.</p>
LAL-CL03 (VITAL)	WFA wird zur Baseline, zu den Studienwochen 2, 4, 12, 24, 48, 52, 76, 104, 130, 156, 208, 234 und 260 dargestellt.
LAL-CL08	<p>Das Gewicht wurde während der Screening-Phase und wöchentlich bis Woche 16 gemessen. Nach Woche 16 wurden die Messungen alle vier Wochen (bei jeder Visite) durchgeführt.</p> <p>WFA wird zur Baseline und zu den Studienwochen 2, 4, 12, 24, 48, 52, 76, 104, 130 und 156 dargestellt.</p>
LAL-1-NH01	<p>In der LAL-1-NH01-Studie wurden Angaben zum Gewicht retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Sofern vorhanden, wurde entweder das Geburtsgewicht oder das erste notierte Gewicht erhoben sowie mindestens eine weitere Gewichtsmessung, die mindestens 4 Wochen später durchgeführt wurde.</p> <p>Im Rahmen der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08-Studie wurde die LAL-1-NH01-Studie als historische Kontrolle herangezogen, wobei der Vergleich mit zwei Subpopulationen der LAL-1-NH01-Studie erfolgte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alle unbehandelten Patienten mit einer frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten (N = 21),</li> <li>• alle unbehandelten Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung (N = 25)</li> </ul> <p>„Unbehandelt“ wird dabei definiert als Patienten, die keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation erhalten hatten.</p> <p>Für einen statistischen Vergleich zwischen beiden Kontrollgruppen mit der Studie LAL-CL03 (VITAL) bzw. LAL-CL08 wurde als Effektgröße Hedges' g mit Standardfehler ermittelt. Der p-Wert wurde durch einen Wilcoxon-Rangsummentest bestimmt. Die Perzentile wurden zur Baseline und zu Studienwoche 52 statistisch miteinander verglichen.</p>
LAL-CL06	Das Gewicht wurde während der Screening-Phase, zur Baseline und anschließend alle 12 Wochen sowie zum Studienende bei Patienten $\leq 18$ Jahre erhoben. Dargestellt werden die durchschnittlichen Perzentile zur Baseline und in den Studienwochen 48, 96 und 144 sowie die dazugehörigen Standardabweichungen, der Median, Minimum und Maximum. Außerdem werden die absoluten und prozentualen Änderungen im Vergleich zur Baseline angegeben.
ALX-LALD-501	<p>Die Messung des Körpergewichts wurde gemäß Protokoll nur bei Patienten durchgeführt, die zum jeweiligen Messzeitpunkt unter 18 Jahre alt waren. Es wurde empfohlen, das Körpergewicht der Patienten jeweils zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register sowie bei Patienten unter 12 Jahren alle 6 Monate und bei Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren alle 12 Monate zu erfassen.</p> <p>Bei Patienten, die mit Sebelipase alfa behandelt werden, soll das Gewicht sowohl zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register sowie kurz vor Beginn der Behandlung mit Sebelipase alfa dokumentiert werden. Dabei sollten bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Sebelipase alfa bereits vor Einschluss in das Register begonnen hat, die aktuellsten verfügbaren Messungen, die vor Behandlungsbeginn durchgeführt wurden, dokumentiert werden. Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Sebelipase alfa nach dem Einschluss in das Register begonnen wird, soll die Erfassung des Körpergewichts wann immer möglich vor Behandlungsbeginn erfolgen. Wenn kurz vor Behandlungsbeginn keine Messung des Körpergewichts erfolgen kann, soll die letzte verfügbare Messung verwendet werden.</p> <p>Für Patienten, die termingerecht zur Welt kamen, wurden alters- und geschlechtsnormierte z-Werte und Perzentile des Körpergewichts mithilfe der von der WHO (Patienten &lt; 24 Monate) bzw. der CDC (Patienten <math>\geq 24</math> Monate bis &lt; 18 Jahre (136)) empfohlenen Methode zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung berechnet und deskriptiv zusammengefasst. Außerdem wurde jeweils der Anteil der Patienten ermittelt, bei denen das Körpergewicht zum jeweiligen Zeitpunkt unterhalb des dritten Perzentils lag. Für die Baseline-Messung wurden Daten verwendet, die innerhalb der letzten 12 Monate bis einschließlich zur Baseline erfasst wurden. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die niemals mit Sebelipase alfa (n &lt; 10)</p>

behandelt wurden, war ein statistischer Vergleich der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit der Gruppe der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten nicht möglich.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für altersabhängiges Gewicht – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL03 (VITAL)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL06	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ALX-LALD-501	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt altersabhängiges Gewicht wurde in den relevanten Studien sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 nach objektiven Standards erhoben und beurteilt. Somit ist aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung keine Verzerrung zu erwarten. Bei allen relevanten klinischen Studien handelt es sich jedoch um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Bedingt durch das nicht-interventionelle Design des Patientenregisters ALX-LALD-501 ist das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse ebenfalls als hoch einzuschätzen. Für den Endpunkt altersabhängiges Gewicht ist somit insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*



**Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter****Studie LAL-CL03**

Tabelle 4-166: Altersabhängiges Gewicht (WFA, weight for age) und Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL03 (VITAL) (FAS: N = 9): Perzentile

Zeitpunkt	Altersabhängiges Gewicht			Änderung zur Baseline	
	n	MW (SD)	Median (Min; Max)	MW (SD)	Median (Min; Max)
Baseline	8	12,74 (26,23)	3,08 (0,00; 77,04)	-	-
Woche 2	7	9,464 (16,284)	4,09 (0,00; 45,62)	-4,73 (12,131)	-0,04 (-31,41; 5,11)
Woche 4	6	12,41 (23,611)	3,06 (0,00; 60,26)	-2,24 (7,807)	0,04 (-16,78; 5,40)
Woche 12	6	16,27 (23,065)	3,47 (0,14; 53,59)	1,62 (18,823)	-0,93 (-23,45; 34,31)
Woche 24	5	20,74 (28,972)	1,04 (0,10; 64,06)	3,64 (19,47)	-3,5 (-12,98; 37,26)
Woche 48	4	29,83 (35,284)	14,93 (7,08; 82,38)	8,51 (3,657)	7,47 (5,35; 13,77)
Woche 52	4	31,70 (36,103)	16,916 (7,64; 85,31)	10,38 (4,097)	8,71 (7,64; 16,45)
Woche 76	4	42,16 (35,321)	35,28 (7,08; 90,99)	20,84 (12,584)	20,78 (7,08; 34,71)
Woche 104	5	37,81 (32,919)	27,16 (2,32; 84,98)	20,28 (20,474)	13,46 (2,32; 54,11)
Woche 130	4	32,82 (31,54)	22,52 (7,85; 78,38)	11,50 (9,522)	10,38 (1,35; 23,90)
Woche 156	5	44,23 (35,693)	21,57 (15,31; 89,44)	26,70 (34,505)	15,31 (-0,62; 87,06)
Woche 208	5	46,44 (35,788)	27,78 (13,04; 93,99)	28,90 (24,777)	17,69 (13,04; 72,64)
Woche 234	5	45,64 (39,320)	25,50 (8,42; 95,79)	28,11 (27,963)	18,75 (8,42; 77,30)
Woche 260	2	43,71 (47,482)	43,71 (10,71; 77,29)	42,52 (45,796)	42,52 (10,14; 74,90)

N: Patientenzahl der jeweiligen definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen;  
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; WFA: Altersabhängiges Gewicht (weight for age); Min: Minimum; Max: Maximum

Die Ergebnisse des altersabhängigen Gewichts (WFA) der Studie LAL-CL03 (VITAL) sind in der Tabelle 4-166 dargestellt. Zur Baseline lagen von 8/9 Patienten Daten vor. Das mittlere Perzentil lag bei 12,7 (SD = 26,2; Median = 3,1). Somit wiesen durchschnittlich etwa 87 % der gesunden Kinder und Jugendlichen gleichen Geschlechts und Alters ein höheres Gewicht auf als die Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) zur Baseline. Im Median lag bei den Patienten der Studie definitionsgemäß zur Baseline Untergewicht vor, wobei die Perzentile der 7 Patienten mit bestätigter Gedeihstörung zwischen 0 % und 11,5 % lagen, während der Patient ohne Gedeihstörung ein Perzentil von 77 % aufwies.

In den ersten Studienwochen blieb das durchschnittliche altersabhängige Gewicht nahezu konstant. Ab Studienwoche 12, in der das mittlere Perzentil der 6/9 Patienten mit verfügbaren Daten bei 16,3 (SD = 23,1; Median = 3,1) lag, stieg das altersabhängige Gewicht an. So betrug das durchschnittliche Perzentil beispielsweise zu Studienwoche 52 bei 4/9 Patienten mit verfügbaren Daten 31,7 (SD = 36,1; Median = 16,9), was im Mittel einer absoluten Änderung relativ zur Baseline von 10,4 Perzentilen (SD = 4,1; Median = 8,7) entsprach. In der Studienwoche 208 wurde bei 5/9 untersuchten Patienten ein mittleres Perzentil von 46,4 (SD = 35,8; Median = 27,8) mit einer durchschnittlichen Änderung relativ zur Baseline von 28,9 Perzentile (SD = 24,8; Median = 18,8) erreicht und blieb zur Studienwoche 260 vergleichbar. Somit erreichten die Patienten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Mittel ein normales, dem Alter und Geschlecht entsprechendes Gewicht.

Tabelle 4-167: Altersabhängiges Gewicht (WFA, weight for age) der Studie LAL-CL03 (VITAL) als Perzentile im Vergleich zu den historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01

	LAL-CL03 (VITAL); N = 9		LAL-1-NH01; N = 21 Unbehandelt mit Gedeihstörung <sup>e</sup>		LAL-1-NH01; N = 25 Unbehandelt <sup>f</sup>	
	Perzentil	Änderung zur Baseline	Perzentil	Änderung zur Baseline	Perzentil	Änderung zur Baseline
<b>Baseline<sup>a</sup></b>						
n	8	-	21	-	25	-
MW (SD)	12,74 (26,227)	-	48,29 (24,718)	-	41,46 (27,862)	-
Median	3,08	-	46,02	-	43,25	-
Min; Max	0,0; 77,0	-	0,1; 90,8	-	0,0; 90,8	-
<b>Woche 52 bzw. vor dem Tod<sup>b</sup></b>						
n	4	4	20	20	24	24
MW (SD)	31,70 (36,103)	10,38 (4,097)	6,06 (17,797)	-41,45 (30,166)	5,11 (16,321)	-35,41 (30,869)
Median	16,92	8,71	0,18	-40,74	0,16	-33,28
Min; Max	7,6; 85,3	7,6; 16,5	0,0; 79,4	-89,9; 32,2	0,0; 79,4	-89,9; 32,2

	LAL-CL03 (VITAL); N = 9		LAL-1-NH01; N = 21 Unbehandelt mit Gedeihstörung <sup>e</sup>		LAL-1-NH01; N = 25 Unbehandelt <sup>f</sup>	
	Perzentil	Änderung zur Baseline	Perzentil	Änderung zur Baseline	Perzentil	Änderung zur Baseline
Effektgröße (SE) <sup>c</sup>	-	-	-	-1,71 (0,601)	-	-1,47 (0,575)
p-Wert <sup>d</sup>	-	-	-	0,0060	-	0,0043

N: Patientenzahl der jeweiligen definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen;  
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; WFA: Altersnormiertes Gewicht (weight for age); Min: Minimum; Max: Maximum; SE: Standardfehler

a: In der Studie LAL-CL03 ist die Baseline als die letzte Beurteilung vor der Studienbehandlung definiert. In der Studie LAL-1-NH01 ist der Ausgangswert der erste aufgezeichnete Wert, der dem Geburtsgewicht entsprechen kann.

b: Für die Studie LAL-CL03 ist Woche 52 definiert als Erhebung gemäß CRF. In der Studie LAL-1-NH01 wurde die letzte Beurteilung vor dem Tod als Wert für Woche 52 verwendet.

c: Die Effektgröße wird mit Hilfe von Hedges' g, korrigierter Stichprobengröße, geschätzt, wobei LAL-CL03 mit LAL-1-NH01 verglichen wird.

d: Der p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.

e: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwiesen.

f: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.

Die durchschnittlichen gemessenen Perzentile der Studie LAL-CL03 (VITAL) wurden mit den historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 statistisch miteinander verglichen (Tabelle 4-167). Das mittlere Perzentil der beiden Kontrollgruppen betrug zur Baseline 48,29 (SD = 24,7; Median = 46,0 für 21/21 Patienten mit früher Gedeihstörung) bzw. 41,5 (SD = 27,9; Median = 43,3 für 25/25 Patienten, die keine Gedeihstörung aufweisen mussten). Im Gegensatz zu den Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) hatten diese Patienten zur Baseline somit im Durchschnitt kein Untergewicht.

Während unter der Behandlung mit Sebelipase alfa in der Studie LAL-CL03 (VITAL) das altersabhängige Gewicht kontinuierlich anstieg und in Studienwoche 52 mit einem durchschnittlichen Perzentil von 31,7 (SD = 36,1; Median = 8,7 bei 4/9 Patienten) kein Untergewicht mehr vorlag, nahm das mittlere altersabhängige Gewicht der Patienten der Kontrollkohorten bis zur letzten Messung vor dem Tod stark ab. Zu diesem Zeitpunkt hatten 20/21 Kontrollpatienten mit nachgewiesener früher Gedeihstörung nur noch ein mittleres Perzentil von 6,06 (SD = 17,8; Median = 0,2). Bei den 24/25 Kontrollpatienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung, von denen Daten vorlagen, betrug das mittlere Perzentil zur letzten Messung vor dem Tod 5,1 (SD = 16,3; Median = 0,2). Somit hatte sich das altersabhängige Gewicht der unbehandelten Kontrollpatienten bis zu deren Tod im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich -41,5 Perzentile (SD = 30,2; Median = -40,8) bzw. -35,4 Perzentile (SD = 30,9; Median = -33,3) reduziert. Die mit Sebelipase alfa behandelten Patienten hingegen

verzeichneten in Studienwoche 52 im Vergleich zur Baseline eine durchschnittliche Erhöhung des Perzentils um 10,4 (SD = 4,1; Median = 8,7). Diese Unterschiede zwischen der Studie LAL-CL03 (VITAL) und der Studie LAL-1-NH01 waren statistisch signifikant (Hedges'  $g = -1,71$ ; SE = 0,6;  $p = 0,0060$  bzw. Hedges'  $g = -1,47$ ; SE = 0,58;  $p = 0,0043$ ) und das Ausmaß der ermittelten Effektgrößen weist auf einen großen therapeutischen Effekt hin und ist daher als relevant zu bewerten.

### Studie LAL-CL08

Tabelle 4-168: Altersabhängiges Gewicht (WFA, weight for age) und Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL08 (FAS: N = 10): Perzentile

Zeitpunkt	n	Altersabhängiges Gewicht		Änderung zur Baseline	
		Perzentile		Perzentile	
		MW (SD)	Median (Min; Max)	MW (SD)	Median (Min; Max)
Baseline	10	12,51 (25,269)	1,06 (0,00; 79,95)	-	-
Woche 2	10	9,11 (17,514)	2,73 (0,0; 56,75)	-3,74 (8,010)	-0,03 (-23,21; 3,23)
Woche 4	8	11,26 (19,567)	1,55 (0,0; 57,14)	-3,59 (9,131)	0,10 (-22,8; 1,2)
Woche 12	9	19,81 (22,384)	5,94 (0,09; 63,31)	5,91 (28,598)	1,47 (-46,59; 63,29)
Woche 24	9	40,30 (33,261)	38,59 (0,04; 85,77)	26,40 (35,634)	13,29 (-19,70; 85,62)
Woche 48	8	47,06 (30,652)	37,77 (7,64; 91,15)	31,44 (21,645)	27,76 (1,34; 67,58)
Woche 52	8	49,17 (25,049)	40,58 (22,06; 92,9)	33,55 (14,707)	32,92 (12,97; 55,08)
Woche 76	8	51,77 (28,417)	58,27 (8,53; 90,66)	36,15 (22,798)	32,64 (8,53; 66,63)
Woche 104	8	47,24 (22,738)	51,24 (14,65; 70,55)	31,62 (25,115)	33,57 (-12,19; 65,40)
Woche 132	5	50,18 (28,773)	48,99 (15,31; 80,06)	48,12 (26,302)	48,99 (15,25; 75,61)
Woche 156	5	66,66 (22,599)	76,14 (30,59; 85,92)	58,93 (17,677)	59,07 (30,53; 74,17)
Letzte Messung	10	56,49 (33,333)	67,71 (0,34; 95,15)	43,98 (32,765)	46,35 (0,31; 95,01)

N: Patientenzahl der jeweiligen definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen;  
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; WFA: Altersnormiertes Gewicht (weight for age); Min:  
Minimum; Max: Maximum

Tabelle 4-168 zeigt die Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht der Studie LAL-CL08, das als Perzentile zu verschiedenen Studienwochen ermittelt wurde. Zur Baseline betrug das mittlere Perzentil der 10 Patienten 12,51 (SD = 25,27; Median = 1,06). Somit wiesen die Patienten zu Studienbeginn im Median Untergewicht auf. Auch in den ersten Studienwochen blieb das altersabhängige Gewicht im Durchschnitt vergleichbar niedrig. Zu Studienwoche 12 war das mittlere Perzentil der 9/10 Patienten mit verfügbaren Daten bereits um 5,91 (SD = 28,6; Median = 1,47) auf 19,81 (SD = 22,4; Median = 5,94) angestiegen. Über die gesamte Studiendauer stieg das altersabhängige Gewicht der Patienten weiter an und erreichte bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zur letzten Messung im Durchschnitt 56,49 Perzentile (SD = 33,3; Median = 67,71). Dies entsprach im Vergleich zur Baseline im Mittel einer Erhöhung von 43,98 Perzentile (SD = 32,8; Median = 46,35). Damit erreichten auch die Patienten der Studie LAL-CL08 unter der Behandlung mit Sebelipase alfa ein normales Gewicht.

Tabelle 4-169: Altersabhängiges Gewicht (WFA, weight for age) in der Studie LAL-CL08 als Perzentile im Vergleich zu den historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01

	LAL-CL08; N = 10		LAL-1-NH01; N = 21 Unbehandelt mit Gedeihstörung <sup>e</sup>		LAL-1-NH01; N = 25 Unbehandelt <sup>f</sup>	
	Perzentil	Änderung zur Baseline	Perzentil	Änderung zur Baseline	Perzentil	Änderung zur Baseline
<b>Baseline<sup>a</sup></b>						
n	10	-	21	-	25	-
MW (SD)	12,51 (25,269)	-	48,29 (24,718)	-	41,46 (27,862)	-
Median	1,06	-	46,02	-	43,25	-
Min; Max	0,0; 80,0	-	0,1; 90,8	-	0,0; 90,8	-
<b>Woche 52 bzw. vor dem Tod<sup>b</sup></b>						
n	8	8	20	20	24	24
MW (SD)	49,17 (25,049)	33,55 (14,707)	6,06 (17,797)	-41,45 (30,166)	5,11 (16,321)	-35,41 (30,869)
Median	40,58	32,92	0,18	-40,74	0,16	-33,28
Min; Max	22,1; 92,9	13,0; 55,1	0,0; 79,4	-89,9; 32,2	0,0; 79,4	-89,9; 32,2
Effektgröße (SE) <sup>c</sup>	-	-	-	-2,61 (0,545)	-	-2,33 (0,501)
p-Wert <sup>d</sup>	-	-	-	0,0001	-	<0,0001
N: Patientenzahl der jeweiligen definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; WFA: Altersnormiertes Gewicht (weight for age); Min: Minimum; Max: Maximum; SE: Standardfehler a: In der Studie LAL-CL03 ist die Baseline als die letzte Beurteilung vor der Studienbehandlung definiert. In der Studie LAL-1-NH01 ist der Ausgangswert der erste aufgezeichnete Wert, der dem Geburtsgewicht						

	LAL-CL08; N = 10		LAL-1-NH01; N = 21 Unbehandelt mit Gedeihstörung <sup>e</sup>		LAL-1-NH01; N = 25 Unbehandelt <sup>f</sup>	
	Perzentil	Änderung zur Baseline	Perzentil	Änderung zur Baseline	Perzentil	Änderung zur Baseline
entsprechen kann.						
b: Für die Studie LAL-CL03 ist Woche 52 definiert als Erhebung gemäß CRF. In der Studie LAL-1-NH01 wurde die letzte Beurteilung vor dem Tod als Wert für Woche 52 verwendet.						
c: Die Effektgröße wird mit Hilfe von Hedges' g, korrigierter Stichprobengröße, geschätzt, wobei LAL-CL03 mit LAL-1-NH01 verglichen wird.						
d: Der p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.						
e: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwiesen.						
f: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.						

Das altersabhängige Gewicht der Patienten der Studie LAL-CL08 wurde mit den Kontrollkohorten der Studie LAL-1-NH01 statistisch verglichen (Tabelle 4-169). Die Ergebnisse des Vergleichs der Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) mit den Kontrollpatienten der Studie LAL-1-NH01 (Tabelle 4-168) konnten dabei bestätigt werden. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa nahm das altersabhängige Gewicht der Patienten im Mittel deutlich zu und erreichte in Studienwoche 52 ein mittleres Perzentil von 49,2 (SD = 25,1; Median = 40,6; 8/10 Patienten), was dem Normbereich entspricht. Beide historischen Kontrollgruppen zeigten hingegen im natürlichen Krankheitsverlauf bis zum Tod eine starke Abnahme des altersabhängigen Gewichts. Die Unterschiede zwischen der Studie LAL-CL08 und den Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 im Hinblick auf die Änderung der Perzentile von der Baseline bis Studienwoche 52 bzw. bis zur letzten Messung vor dem Tod waren jeweils statistisch signifikant (Kontrollpatienten mit nachgewiesener Gedeihstörung: Hedges' g = -2,6; SE = 0,6; p = 0,0001; Kontrollpatienten mit oder ohne nachgewiesene Gedeihstörung: Hedges' g = -2,3; SE = 0,5; p < 0,0001). Auch hier weist das Ausmaß der ermittelten Effektgrößen auf einen großen therapeutischen Effekt hin und ist somit als relevant zu bewerten.

### **ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

Tabelle 4-170: Altersabhängiges Gewicht bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Statistik	Globale Patienten		Europäische Patienten	
	z-Werte (N=16 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=16 <sup>a</sup> )	z-Werte (N=13 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=13 <sup>a</sup> )
<b>Baseline</b>				
n	14	14	12	12
MW (SD)	-1,0 (1,62)	33,1 (31,03)	-1,0 (1,72)	34,7 (32,21)

Statistik	Globale Patienten		Europäische Patienten	
	z-Werte (N=16 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=16 <sup>a</sup> )	z-Werte (N=13 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=13 <sup>a</sup> )
Median (Min; Max)	-0,6 (-4,7; 1,1)	29,2 (0,0; 85,8)	-0,6 (-4,7; 1,1)	29,2 (0,0; 85,8)
Unterhalb des 3. Perzentils, n (%)	–	4 (28,6%)	–	3 (25,0%)
<b>Letzter berichteter Wert</b>				
n	14	14	12	12
MW (SD)	-0,1 (0,91)	49,0 (28,56)	-0,0 (0,97)	50,0 (30,19)
Median (Min; Max)	0,1 (-1,9; 1,4)	51,9 (2,7; 92,0)	0,1 (-1,9; 1,4)	51,9 (2,7; 92,0)
Unterhalb des 3. Perzentils, n (%)	–	1 (7,1%)	–	1 (8,3%)
<b>Veränderung relativ zur Baseline</b>				
n	14	14	12	12
MW (SD)	0,9 (1,64)	15,8 (33,41)	0,9 (1,69)	15,3 (32,73)
Median (Min; Max)	0,9 (-1,1; 4,6)	16,1 (-25,8; 71,4)	0,9 (-1,1; 4,6)	16,1 (-25,8; 71,4)
<b>Zeit von Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung (Jahre)</b>				
n	14		12	
MW (SD)	4,4 (1,92)		4,5 (2,05)	
Median (Min; Max)	3,5 (2,1; 9,1)		3,5 (2,1; 9,1)	
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten. Dabei wurde ein Zeitfenster von 12 Monaten vor bis einschließlich zur Baseline verwendet.				
Die Analyse schloss alle Patienten ein, die zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Sebelipase alfa < 6 Monate alt waren.				
a: Studienpopulation				

Das altersabhängige Gewicht der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter zur Baseline sowie zur letzten Nachuntersuchung ist in Tabelle 4-170 dargestellt. Zur Baseline lagen von 14/16 globalen und von 12/13 europäischen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die im Patientenregister ALX-LALD-501 untersucht wurden, Daten zum altersabhängigen Gewicht vor. Dabei betrug der mittlere z-Wert des altersabhängigen Gewichts der globalen Patienten -1,0 (SD = 1,6, Median = -0,6) und das mittlere Perzentil 33,1 (SD = 31,0, Median = 29,2). Bei den europäischen Patienten lag der mittlere z-Wert zur Baseline bei -1,0 (SD = 1,7, Median = -0,6) und das mittlere Perzentil bei 34,7 (SD = 32,2, Median = 29,2). Damit war das mittlere Gewicht der Patienten der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter zur Baseline nur etwas geringer als das Gewicht gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts. Allerdings lag das Gewicht von 4/14 globalen Patienten (28,6 %) bzw. von 3/12 europäischen Patienten (25,0 %) unterhalb des 3. Perzentils, sodass diese Patienten zur Baseline untergewichtig waren.

Bis zur letzten Nachuntersuchung, bei der ebenfalls von 14/16 globalen bzw. von 12/13 europäischen Patienten die Daten zum Gewicht vorlagen und die im Mittel 4,4 Jahre (SD = 1,9, Median = 3,5) bzw. 4,5 Jahre (SD = 2,1, Median = 3,5) nach Baseline durchgeführt wurde, verbesserte sich das durchschnittliche Gewicht der Patienten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen gleichen Geschlechts. So lag der mittlere z-Wert der globalen Patienten zu diesem Zeitpunkt bei -0,1 (SD = 0,9, Median = 0,1) und das mittlere Perzentil bei 49,0 (SD = 28,6, Median = 51,9). Dabei hatte sich der z-Wert der Patienten im Mittel im Vergleich zur Baseline um 0,9 (SD = 1,6, Median = 0,9) und das Perzentil um 15,8 (SD = 33,4, Median = 16,1) verbessert. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter. Hier betrug der mittlere z-Wert zur letzten Nachuntersuchung -0,0 (SD = 1,0, Median = 0,1) und das mittlere Perzentil 50,0 (SD = 30,2, Median = 51,9). Damit lag das Körpergewicht der Registerpatienten zur letzten Nachuntersuchung im Normbereich und nur noch ein Patient (7,1 %) wies ein altersabhängiges Gewicht unterhalb des 3. Perzentils und damit Untergewicht auf (global: 1/14 Patienten; Europa: 1/13 Patienten).

### **Zusammenfassung altersabhängiges Gewicht (WFA)**

Die Ergebnisse der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 zeigen, dass unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Verbesserung des altersabhängigen Gewichts von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter erfolgte. Im Gegensatz zur historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01 nahmen die Patienten, die zur Baseline im Median Untergewicht aufwiesen, unter der Behandlung mit Sebelipase alfa an Gewicht zu und erreichten während des Studienverlaufs ein normales altersabhängiges Gewicht. So wurde ausgehend von einem mittleren Perzentil zur Baseline von 12,7 (SD = 26,2; Median = 3,1; 8/9 Patienten) in der Studie LAL-CL03 (VITAL) eine durchschnittliche Erhöhung um 42,5 Perzentile (SD = 55,8; Median = 42,5) auf durchschnittlich 43,71 Perzentile (SD = 47,5; Median = 43,7) zu Studienwoche 260 beobachtet. In der Studie LAL-CL08 betrug der Anstieg des altersabhängigen Gewichts ausgehend von 12,5 Perzentilen (SD = 25,3; Median = 1,1) zur Baseline im Mittel 44,0 Perzentile (SD = 32,8; Median = 46,4), sodass zur letzten Messung ein mittleres Perzentil von 56,5 Perzentile (SD = 33,3; Median = 67,7) vorlag.

Im Gegensatz dazu wiesen die unbehandelten Patienten der Studie LAL-1-NH01 zur Baseline zwar im Durchschnitt ein normales altersabhängiges Gewicht auf, nahmen im weiteren Beobachtungszeitraum bis zur letzten Messung vor ihrem Tod jedoch deutlich an Gewicht ab. Bei den Kontrollpatienten ohne nachgewiesene Gedeihstörung wurde anhand der Daten der letzten Messung vor dem Tod eine Reduktion des altersabhängigen Gewichts um durchschnittlich -41,5 Perzentile (SD = 30,2; Median = -40,7) auf im Mittel 6,1 Perzentile (SD = 17,8; Median = 0,2) dokumentiert; bei den Kontrollpatienten mit oder ohne Gedeihstörung wurden zur letzten Messung vor dem Tod ein mittleres altersabhängiges Gewicht von 5,1 Perzentilen (SD = 16,3; Median = 0,2) ermittelt, sodass im Schnitt eine Reduktion von -35,4 Perzentilen (SD = 30,9; Median = -33,3) im Vergleich zur Baseline vorlag. Die Unterschiede in der Veränderung des altersabhängigen Gewichts relativ zur Baseline zwischen den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der beiden Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 und den historischen Kontrollpatienten waren statistisch signifikant



( $p \leq 0,0060$ ). Zudem waren die beobachteten therapeutischen Effekte von Sebelipase alfa von großem Ausmaß (Hedges'  $g$  von -1,47 bis -2,61) und sind somit als relevant zu bewerten.

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

## Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

### Studie LAL-CL06

Tabelle 4-171: Altersabhängiges Gewicht (WFA, weight for age) in der Studie LAL-CL06

Zeitpunkt Statistik	Altersabhängiges Gewicht (WFA), FAS, N = 31		
	Perzentile	Absolute Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Änderung relativ zur Baseline <sup>a</sup>
Baseline <sup>a</sup>			
n	22	-	-
MW (SD)	28,965 (28,6366)		
Median (Min; Max)	18,382 (0,40; 99,60)		
Woche 48			
n	22	22	22
MW (SD)	31,107 (28,1561)	2,142 (10,0765)	0,13 (53,789)
Median (Min; Max)	24,810 (0,06; 99,70)	0,482 (-21,35; 25,76)	1,45 (-92,8; 127,6)
Woche 96			
n	20	20	20
MW (SD)	27,423 (26,5902)	3,554 (9,5026)	3,49 (59,821)
Median (Min; Max)	19,750 (0,05; 82,99)	-0,407 (-9,50; 29,34)	-7,11 (-88,1; 145,3)
Woche 144			
n	17	17	17
MW (SD)	29,696 (27,3171)	3,756 (12,4299)	43,20 (166,061)
Median (Min; Max)	25,957 (0,04; 83,38)	0,752 (-13,57; 40,27)	1,75 (-89,0; 631,7)

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; FAS: Full Analysis Set; Min: Minimum; Max: Maximum  
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.

In der Tabelle 4-171 sind die Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht in der Studie LAL-CL06 dargestellt. Zur Baseline lagen von 22/31 Patienten Messdaten vor. Das mittlere Perzentil betrug 28,97 % (SD = 28,64 %; Median = 18,38 %) mit einer Spannweite von 0,4 bis 99,6 %.

Dies bedeutet, dass im Mittel etwa 71 % bzw. im Median etwa 82 % der gesunden Kinder und Jugendlichen gleichen Geschlechts und Alters ein höheres Gewicht aufweisen als die Patienten der Studie LAL-CL06 zur Baseline. Vier Patienten hatten zur Baseline Untergewicht (Tabelle 4-172). Im Mittel lag bei den Patienten der Studie definitionsgemäß zur Baseline kein Untergewicht vor.

Über die gesamte Studiendauer blieb das durchschnittliche altersabhängige Gewicht der Patienten vergleichbar, sodass auch in der Studienwoche 144 das mittlere Perzentil der 17/31 Patienten, von denen zu diesem Zeitpunkt Daten vorlagen, noch bei 29,7 % (SD = 27,32 %; Median = 25,96 %) lag. Damit hatte sich das Perzentil im Mittel relativ zur Baseline nur geringfügig um durchschnittlich 3,76 % (SD = 12,43 %; Median = 0,75 %) verändert, was für eine Stabilisierung der Entwicklung des Körpergewichts der Patienten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa spricht.

Tabelle 4-172: Anzahl und Anteil der Patienten mit Untergewicht (z-Wert mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Medians gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts) in der LAL-CL06-Studie

Zeitpunkt	< 18 Jahre n <sup>b</sup> /N (%)	2 bis <4 Jahre n <sup>b</sup> /N (%)	4 bis < 18 Jahre n <sup>b</sup> /N (%)
Baseline <sup>a</sup>	4/22 (18)	0/6 (0)	4/16 (25)
Woche 12 (Monat 3)	4/21 (19)	1/6 (17)	3/15 (20)
Woche 24 (Monat 6)	4/ 22 (18)	1/6 (17)	3/16 (19)
Woche 36 (Monat 9)	6/22 (27)	1/6 (17)	5/16 (31)
Woche 48 (Monat 12)	6/22 (27)	1/6 (17)	5/16 (31)
Woche 60 (Monat 15)	6/22 (27)	1/6 (17)	5/16 (31)
Woche 72 (Monat 18)	6/20 (30)	1/6 (17)	5/14 (36)
Woche 84 (Monat 21)	6/19 (32)	1/6 (17)	5/14 (36)
Woche 96 (Monat 24)	6/20 (30)	1/6 (17)	5/14 (36)
Woche 108 (Monat 27)	5/20 (25)	1/6 (17)	4/14 (29)
Woche 120 (Monat 30)	5/20 (25)	1/6 (17)	4/14 (29)
Woche 132 (Monat 34)	5/20 (25)	1/6 (17)	4/14 (29)
Woche 144 (Monat 36)	3/17 (18)	1/5 (20)	2/12 (17)

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (standard deviation);  
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa Infusion;  
b: Als untergewichtig wurden alle Patienten mit einem WFA von < 2 SD oder einer ausgeprägten Wachstumsstörung zur Baseline definiert.

In Tabelle 4-172 sind die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Untergewicht dargestellt. Dabei galten Patienten mit einem alters- und geschlechtsnormierten Gewicht, welches mehr als 2 Standardabweichungen unterhalb des Medians gesunder Gleichaltriger gleichen Geschlechts

lag, als untergewichtig. Die in der Analyse berücksichtigten 22 Patienten im Alter von < 18 Jahren teilten sich in die Altersgruppe der 2- bis unter 4-jährigen Patienten und in die Altersgruppe der 4- bis unter 18-jährigen Patienten. Von den 22 pädiatrischen Patienten erfüllten zur Baseline insgesamt 4 Patienten (18 %) die Definition von Untergewicht. Diese 4 Patienten waren alle zwischen 4 und <18 Jahre alt.

Die Analyse zeigt erneut eine Stabilisierung des altersnormierten Gewichtes unter der Behandlung mit Sebelipase alfa auf. In der Gruppe der 2- bis unter 4-Jährigen wurde ab Studienwoche 12 bis Woche 144 durchgehend lediglich ein Patient (17 %) mit Untergewicht beobachtet. In der Altersgruppe der 4- bis unter 18-jährigen Patienten kam es im Verlauf der Studie zwar sowohl zu einer Zu- als auch einer Abnahme der Anzahl der Patienten mit Untergewicht. Die Anzahl schwankte jedoch lediglich zwischen 2 und 5 Patienten (17 % bis 31 %). Aufgrund des progredienten natürlichen Verlaufs des LAL-Mangels ist eine Stabilisierung des altersabhängigen Gewichtes unter der Gabe von Sebelipase alfa als eine positive Entwicklung des Krankheitsverlaufs zu betrachten.

**ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

Tabelle 4-173: Altersabhängiges Gewicht bei Patienten unter 18 Jahren mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Statistik	Globale Patienten				Europäische Patienten			
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten	
	z-Werte (N=8 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=8 <sup>a</sup> )	z-Werte (N=81 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=81 <sup>a</sup> )	z-Werte (N=7 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=7 <sup>a</sup> )	z-Werte (N=63 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=63 <sup>a</sup> )
<b>Baseline</b>								
n	6	6	60	60	5	5	47	47
MW (SD)	0,1 (0,45)	54,0 (16,58)	-0,1 (1,00)	45,7 (28,60)	-0,0 (0,34)	49,2 (13,08)	-0,3 (1,02)	41,9 (28,28)
Median (Min; Max)	0,1 (-0,5; 0,8)	53,8 (29,6; 78,0)	-0,0 (-2,5; 2,3)	48,5 (0,6; 99,0)	0,1 (-0,5; 0,4)	52,0 (29,6; 64,3)	-0,2 (-2,5; 2,3)	42,2 (0,6; 99,0)
Unterhalb des 3. Perzentils, n (%)	–	0	–	2 (3,3%)	–	0	–	2 (4,3%)
<b>Letzter berichteter Wert</b>								
n	6	6	60	60	5	5	47	47
MW (SD)	0,3 (0,48)	60,5 (17,26)	0,1 (1,09)	51,3 (31,34)	0,2 (0,38)	55,9 (14,68)	-0,1 (1,08)	47,0 (30,67)
Median (Min; Max)	0,3 (-0,4; 1,0)	60,3 (34,9; 83,4)	0,0 (-2,3; 2,6)	50,4 (1,0; 99,5)	0,1 (-0,4; 0,6)	52,8 (34,9; 71,9)	-0,1 (-2,3; 2,6)	46,1 (1,0; 99,5)
Unterhalb des 3. Perzentils, n (%)	–	0	–	2 (3,3%)	–	0	–	2 (4,3%)
<b>Veränderung relativ zur Baseline</b>								
n	6	6	60	60	5	5	47	47
MW (SD)	0,2 (0,45)	6,5 (17,36)	0,2 (0,60)	5,6 (17,16)	0,2 (0,50)	6,8 (19,40)	0,2 (0,60)	5,1 (17,06)
Median (Min; Max)	0,1 (-0,5; 0,7)	4,5 (-20,7; 27,5)	0,2 (-1,5; 2,1)	3,9 (-46,7; 66,6)	0,1 (-0,5; 0,7)	3,6 (-20,7; 27,5)	0,1 (-1,0; 2,1)	1,4 (-31,6; 66,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Globale Patienten				Europäische Patienten			
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten	
	z-Werte (N=8 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=8 <sup>a</sup> )	z-Werte (N=81 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=81 <sup>a</sup> )	z-Werte (N=7 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=7 <sup>a</sup> )	z-Werte (N=63 <sup>a</sup> )	Perzentile (N=63 <sup>a</sup> )
<b>Zeit von Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung (Jahre)</b>								
n	6		60		5		47	
MW (SD)	3,0 (1,74)		3,7 (1,71)		3,2 (1,89)		3,7 (1,80)	
Median (Min; Max)	3,3 (0,9; 4,7)		3,7 (0,5; 6,6)		4,3 (0,9; 4,7)		3,7 (0,5; 6,6)	
<p>Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten. Dabei wurde ein Zeitfenster von 12 Monaten vor bis einschließlich zur Baseline verwendet.</p> <p>Die Analyse schloss alle Patienten ein, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register &lt; 18 Jahre alt waren.</p> <p>a: Studienpopulation</p>								

Das altersabhängige Gewicht der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, die zum Zeitpunkt des Einschlusses des Registers unter 18 Jahren alt waren, ist in Tabelle 4-173 dargestellt. Zur Baseline lagen global von 6/8 und innerhalb Europas von 5/7 niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten Daten zum altersabhängigen Gewicht vor. Der mittlere z-Wert des altersabhängigen Gewichts dieser Patienten betrug zur Baseline global 0,1 (SD = 0,5, Median = 0,1), was einem durchschnittlichen Perzentil von 54,0 (SD = 16,6, Median = 53,8) entsprach. Bei den europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten betrug der z-Wert zur Baseline im Mittel -0,0 (SD = 0,3, Median = 0,1) und das Perzentil 49,2 (SD = 13,1, Median = 52,0). Bei keinem Patienten lag zur Baseline Untergewicht vor. Damit lag das altersabhängige Gewicht der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zur Baseline im Normbereich. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich zur Baseline bei den 60 globalen bzw. den 47 europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten, von denen zur Baseline Daten zum altersabhängigen Gewicht vorlagen. Dabei lag der mittlere z-Wert der globalen Patienten bei -0,1 (SD = 1,0, Median = -0,0) und das mittlere Perzentil bei 45,7 (SD = 28,6, Median = 48,5). Bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten betrug der mittlere z-Wert zur Baseline -0,3 (SD = 1,0, Median = -0,2) und das mittlere Perzentil bei 41,9 (SD = 28,3, Median = 42,2). Allerdings wiesen bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten 2/60 globalen Patienten (3,3 %) bzw. 2/47 europäischen Patienten (4,3 %) zur Baseline ein altersabhängiges Gewicht unterhalb des 3. Perzentils und damit Untergewicht auf.

Die letzte Nachuntersuchung, bei der Daten zum Gewicht gesammelt wurde, fand bei den globalen niemals bzw. jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Durchschnitt nach 3,0 Jahren (SD = 1,7, Median = 3,3) bzw. 3,7 Jahren (SD = 1,7, Median = 3,7) statt. Bei den europäischen Patienten betrug die Zeit von der Baseline bis zur letzten Gewichtsmessung entsprechend 3,2 Jahre (SD = 1,9, Median = 4,3) bzw. 3,7 Jahren (SD = 1,8, Median = 3,7). Bis zur letzten Nachuntersuchung, für die Daten zum Gewicht vorlagen, waren sowohl bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten als auch bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten keine wesentlichen Veränderungen des altersabhängigen Körpergewichts zu beobachten. Dabei betrug der z-Wert bei den globalen Patienten im Mittel 0,3 (SD = 0,5, Median = 0,3) bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten bzw. 0,1 (SD = 1,1, Median = 0,0) bei den jemals behandelten Patienten und das durchschnittliche Perzentil entsprechend 60,5 (SD = 17,3, Median = 60,3) bzw. 51,3 (SD = 31,3, Median = 50,4). Damit hatten sich die z-Werte beider globalen Patientengruppen im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich 0,2 (SD = 0,5, Median = 0,1) bzw. 0,2 (SD = 0,6, Median = 0,2) verändert. Die Veränderung der Perzentile relativ zur Baseline betrug im Mittel 6,5 (SD = 17,4, Median = 4,5) bzw. 5,6 (SD = 17,2, Median = 3,9).

Ähnliche Ergebnisse wurden bei den europäischen Patienten beobachtet. Hier lag der mittlere z-Wert zur letzten Nachuntersuchung bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten bei 0,2 (SD = 0,4, Median = 0,1) und bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten bei -0,1 (SD = 1,1, Median = -0,1). Das durchschnittliche Perzentil betrug 55,9 (SD = 14,7, Median = 52,8) bzw. 47,0 (SD = 30,7, Median = 46,1). Damit hatten sich die z-Werte der europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Vergleich zur Baseline

lediglich um durchschnittlich 0,2 (SD = 0,5, Median = 0,1) und die der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten um 0,2 (SD = 0,6, Median = 0,1) verändert. Die Veränderung der Perzentile relativ zur Baseline betrug durchschnittlich 6,8 (SD = 19,4, Median = 3,6) bzw. 5,1 (SD = 17,1, Median = 1,4). Somit lag das mittlere altersabhängige Gewicht der niemals und der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter auch zur letzten Nachuntersuchung weiterhin im Normbereich und auch zu diesem Zeitpunkt lag bei zwei der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Registerpatienten (global: 2/60 bzw. 3,3 %; Europa: 2/47 bzw. 4,3 %) ein altersabhängiges Gewicht unterhalb des 3. Perzentils und damit Untergewicht vor.

### **Zusammenfassung altersabhängiges Gewicht (WFA)**

In der Studie LAL-CL06 lag zur Baseline im Mittel kein Untergewicht bei den Patienten vor. Das durchschnittliche Perzentil zur Baseline von 29,0 % (SD = 28,6 %; Median = 18,4 %) blieb über die gesamte Studiendauer nahezu konstant. Somit ist das mittlere altersabhängige Gewicht über die gesamte Studiendauer unter der Behandlung mit Sebelipase alfa stabil geblieben und hat sich nicht verschlechtert.

Die beobachteten Ergebnisse im Patientenregister ALX-LALD-501 untermauern die Ergebnisse der Studie LAL-CL06. Auch hier hatten die 47/63 europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zur Baseline kein Untergewicht, da das durchschnittliche ermittelte Perzentil bei 41,9 % (SD = 28,3 %; Median = 42,2 %) lag. Zum letzten berichteten Wert wurde in dieser Patientengruppe ein mittleres Perzentil von 47,0 % (SD = 30,7 %; Median = 46,1 %) erreicht. Die durchschnittliche Änderung zur Baseline betrug somit 5,1 % (SD = 17,1 %; Median = 1,4 %). Somit waren keine wesentlichen Veränderungen festzustellen. Sowohl zu Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung gab es nur 2/47 Patienten (4,3 %), die untergewichtig waren, da ihr durchschnittliches Perzentil unter dem 3. Perzentil lag. Unter Sebelipase hatte sich somit das mittlere altersabhängige Gewicht nicht verschlechtert und ist über die gesamte Beobachtungsdauer stabil geblieben.

### **4.3.2.3.3.7 Allgemeine kindliche Entwicklung – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-174: Operationalisierung von Allgemeiner kindlicher Entwicklung – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
Studien- übergreifend	<p><b>Denver II Entwicklungstest</b></p> <p>Um die kindliche Entwicklung der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel zu untersuchen, wurde ein standardisierter Test verwendet: Der Denver II-Entwicklungstest ist ein standardisierter, altersentsprechender Test, um die Entwicklung von Kindern im Alter von 1 Monat bis zum 6. Lebensjahr zu erfassen (58).</p> <p>Der Test umfasst 105 Items, die sich in die vier Bereiche „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „Sprachfähigkeit“ und „soziale Kontakte“ untergliedern und dauert etwa 10</p>

	bis 20 Minuten. Der geschulte Prüfarzt bewertete für jedes Test-Item, ob das Ergebnis für die entsprechende Altersgruppe des jeweiligen Patienten in den dazugehörigen Normalbereich fiel oder als auffällig zu bewerten war. Die vier Testbereiche wurden hierbei als „normal“, „auffällig“ oder „nicht prüfbar“ eingestuft. Die Ergebnisse wurden für jeden Bereich gesondert vom Prüfarzt ausgewertet und mit entsprechenden demografischen Normen verglichen.
LAL-CL03 (VITAL)	Der Test wurde bei denjenigen Patienten durchgeführt, die zur Baseline nicht älter als 6 Jahre alt waren. Der Test wurde in der Screening-Phase und in Woche 24 vorgesehen und durchgeführt. Ab Woche 24 wurde der Test alle 48 Wochen sowie in der Nachbeobachtungsphase durchgeführt. Berichtet werden die einzelnen Testbereiche, die als normal, auffällig und nicht prüfbar beurteilt wurden.
LAL-CL08	Der Test wurde bei denjenigen Patienten durchgeführt, die zur Baseline nicht älter als 6 Jahre alt waren. Der Test wurde in der Screening-Phase und anschließend alle 24 Wochen und zum Studienende geplant und durchgeführt. Berichtet wird der Gesamtscore, der ebenfalls als normal, auffällig und nicht prüfbar beurteilt wurde.
LAL-CL06	Der Test wurde bei denjenigen Patienten durchgeführt, die zur Baseline nicht älter als 6 Jahre alt waren. Der Test wurde in der Screening-Phase, in Woche 24, 48, 72, 96 und zum Studienende durchgeführt. Dargestellt wird der Gesamtscore, der ebenfalls als normal, auffällig und nicht prüfbar beurteilt wurde. Es werde die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten zur Baseline, Studienwoche 48, 96 und 144 angegeben.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeine kindliche Entwicklung – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL03 (VITAL)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL06	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung wurde anhand des standardisierten Denver II-Entwicklungstest von einem geschulten Prüfarzt erhoben und beurteilt. Somit ist aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung keine Verzerrung zu erwarten. Bei allen relevanten Studien handelt es sich jedoch um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund



ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung ist somit insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

#### Studie LAL-CL03 (VITAL)

Tabelle 4-176: Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests im Verlauf der Studie LAL-CL03 (VITAL) für alle vier Bereiche der allgemeinen kindlichen Entwicklung

Testbereich	Messzeitpunkt (Woche)	Getestete Patienten  n	Testergebnis (FAS, N = 9)		
			Normal n (%)	Auffällig n (%)	Nicht prüfbar n (%)
Feinmotorik und Adaption	Screening	3	2 (67)	1 (33)	0 (0)
	Woche 24	5	4 (80)	1 (20)	0 (0)
	Woche 72	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
	Woche 120	3	3 (100)	0 (0)	0 (0)
	Woche 168	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
	Woche 216	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
	Nachuntersuchung	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
Grobmotorik	Screening	3	1 (33)	1 (33)	1 (33)
	Woche 24	5	2 (40)	3 (60)	0 (0)
	Woche 72	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
	Woche 120	3	2 (67)	1 (33)	0 (0)
	Woche 168	4	3 (75)	1 (25)	0 (0)
	Woche 216	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
	Nachuntersuchung	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
Sprach- fähigkeit	Screening	3	2 (67)	1 (33)	0 (0)
	Woche 24	5	4 (80)	1 (20)	0 (0)
	Woche 72	4	3 (75)	1 (25)	0 (0)
	Woche 120	3	2 (67)	1 (33)	0 (0)
	Woche 168	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
	Woche 216	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)

Testbereich	Messzeitpunkt (Woche)	Getestete Patienten  n	Testergebnis (FAS, N = 9)		
			Normal n (%)	Auffällig n (%)	Nicht prüfbar n (%)
	Nachuntersuchung	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
Soziale Kontakte	Screening	3	1 (33)	1 (33)	1 (33)
	Woche 24	5	4 (80)	1 (20)	0 (0)
	Woche 72	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
	Woche 120	3	3 (100)	0 (0)	0 (0)
	Woche 168	4	3 (75)	1 (25)	0 (0)
	Woche 216	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
	Nachuntersuchung	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
n: Anzahl der Patienten, für die Daten vorlagen					

Daten zum Denver II-Entwicklungstest lagen für 7/9 Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Studie LAL-CL03 (VITAL) vor (siehe Tabelle 4-176). Im Screening wurden drei Patienten getestet, im weiteren Studienverlauf schwankte die Anzahl getesteter Patienten von einem (nicht dargestellt) bis zu fünf Patienten pro Zeitpunkt. In den Bereichen „Feinmotorik und Adaption“ und „Sprachfähigkeit“ zeigten im Screening zwei Patienten (67 %) bereits normale und nur ein Patient (33 %) auffällige Testergebnisse. In den Bereichen „Grobmotorik“ und „soziale Kontakte“ waren im Screening bei jeweils einem Patienten (33 %) normale oder auffällige Ergebnisse verzeichnet worden, ein weiterer Patient (33 %) konnte in diesen Bereichen nicht beurteilt werden.

Im Bereich „Feinmotorik und Adaption“ fielen die Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests bei allen untersuchten Patienten ab der 72. Woche ausschließlich normal aus. Auch in den anderen Bereichen der allgemeinen kindlichen Entwicklung wurde ab Woche 168 bei mindestens 3/4 Patienten (75 %) eine normale Entwicklung festgestellt, bis schließlich ab Woche 216 jeweils alle Patienten (4/4 Patienten, 100 %) auch in diesen Bereichen normale Testergebnisse erzielten. Damit zeigten alle Patienten unter Sebelipase alfa in der Nachuntersuchung der Studie LAL-CL03 (VITAL) in den vier bewerteten Bereichen der allgemeinen kindlichen Entwicklung „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „Sprachfähigkeit“ und „soziale Kontakte“ einen normalen altersentsprechenden Entwicklungsstand nach Denver II-Kriterien und die Anzahl und der Anteil an Patienten mit einer normalen Entwicklung hatte sich im Vergleich zum Screening erhöht.

**Studie LAL-CL08**

Tabelle 4-177: Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests als Gesamtscore zusammengefasst aus den Bereichen „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „Sprachfähigkeit“ und „soziale Kontakte“ im Verlauf der Studie LAL-CL08

Testbereich	Messzeitpunkt (Woche)	Getestete Patienten  n	Testergebnis (FAS, N = 10)		
			Normal n (%)	Auffällig n (%)	Nicht prüfbar n (%)
Gesamtscore	Screening	7	2 (29)	4 (57)	1 (14)
	Woche 24	5	1 (20)	4 (80)	0 (0)
	Woche 48	8	2 (25)	6 (75)	0 (0)
	Woche 72	4	1 (25)	3 (75)	0 (0)
	Woche 96	4	1 (25)	3 (75)	0 (0)
	Woche 120	7	3 (43)	4 (57)	0 (0)
	Woche 144	4	1 (25)	3 (75)	0 (0)
	Nachuntersuchung	7	3 (43)	4 (57)	0 (0)

n: Anzahl der Patienten, für die Daten vorlagen

Die Ergebnisse der allgemeinen kindlichen Entwicklung der Patienten der LAL-CL08-Studie sind in der Tabelle 4-177 dargestellt. Der Entwicklungsstand wurde für jeden Zeitpunkt bei dem jeweiligen Patienten in allen vier Bereichen identisch bewertet. Deshalb wurden die Ergebnisse als Gesamtscore zusammengefasst. Daten zum Denver II-Entwicklungstest lagen von 9/10 Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt vor, von sieben dieser neun Patienten auch beim Screening. Von diesen sieben Patienten wurden vier Patienten (57 %) im Hinblick auf die allgemeine kindliche Entwicklung, zusammengefasst über alle vier Testbereiche hinweg, als auffällig beschrieben. 2/7 Patienten (29 %) zeigten einen normalen Entwicklungsstand und bei einem Patienten (14 %) konnte die allgemeine kindliche Entwicklung beim Screening nicht beurteilt werden.

Im Verlauf der Studie schwankte die Anzahl der Patienten mit einer auffälligen allgemeinen kindlichen Entwicklung zwischen drei und sechs Patienten bzw. 57 % und 80 %. Die Zahl der Patienten, die im weiteren Studienverlauf eine normale allgemeine kindliche Entwicklung aufwiesen, reichte von einem bis drei Patienten bzw. von 20 % bis 43 %. Dabei ist zu beachten, dass sich die Anzahl der getesteten Patienten jeweils zwischen den einzelnen Studienwochen unterscheidet. In der Nachuntersuchung, für die von 7 Patienten Daten vorlagen, wurde der Entwicklungsstand wie zu Beginn der LAL-CL08-Studie bei 4/7 Patienten (57 %) als auffällig und bei 3/7 Patienten (43 %) als normal bewertet. Damit blieb die Zahl der Patienten mit einer normalen allgemeinen kindlichen Entwicklung unter Behandlung mit Sebelipase alfa stabil.

**Zusammenfassung allgemeine kindliche Entwicklung (Denver II-Entwicklungstest)**

Bei dem Denver II-Entwicklungstest handelt es sich um einen standardisierten, altersentsprechenden Test, um die Entwicklung von Kindern im Alter von 1 Monat bis zum 6. Lebensjahr in den Bereichen Feinmotorik und Adaption, Grobmotorik, Sprachfähigkeit und soziale Kontakte zu erfassen und zu bewerten. In der historischen Vergleichsstudie LAL-1-NH01 lagen keine Daten zur allgemeinen kindlichen Entwicklung vor, sodass kein Vergleich mit den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 möglich war.

Während zum Screening der LAL-CL03 (VITAL)-Studie ein Patient (33 %) einen auffälligen Entwicklungsstand in allen Bereichen aufwies, hatten am Ende der Studie vier getestete Patienten (100 %) einen altersentsprechend normalen Entwicklungsstand. In der LAL-CL08-Studie war mit 4/7 Patienten (57 %) der Anteil an Patienten mit auffälligem Entwicklungsstand beim Screening deutlich größer als in der LAL-CL03 (VITAL)-Studie. Dabei blieb unter der Behandlung mit Sebelipase alfa die Zahl der Patienten mit einer normalen allgemeinen kindlichen Entwicklung stabil.

**Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter****Studie LAL-CL06**

Tabelle 4-178: Ergebnisse des Denver II-Entwicklungstests (Gesamtscore) in Studie LAL-CL06

Denver II-Entwicklungstest	Gesamtscore			
	N	Normal n (%)	Auffällig n (%)	Nicht prüfbar n (%)
Baseline	7	6 (86)	1 (14)	0 (0)
Woche 48	7	7 (100)	0 (0)	0 (0)
Woche 96	6	6 (100)	0 (0)	0 (0)
Woche 144	5	5 (100)	0 (0)	0 (0)

n: Anzahl der Patienten, für die Daten vorlagen

Die Ergebnisse der allgemeinen kindlichen Entwicklung der Patienten der Studie LAL-CL06 sind in der Tabelle 4-178 dargestellt. Der Denver II-Entwicklungstest kann nur bei Patienten bis zu einem Alter von 6 Jahren durchgeführt werden, sodass in dieser Studie 8/31 Patienten untersucht werden konnten. Zur Baseline wurden 7/8 Patienten bewertet. Bei 6/7 Patienten (86 %) war der Gesamtscore bereits zur Baseline normal und lediglich bei 1/7 Patienten (14 %) auffällig. In den Studienwochen 48, 96 und 144 zeigten schließlich alle untersuchten Patienten (100 %) einen normalen Gesamtscore, wobei jeweils von 7, 6 bzw. 5 Patienten Testergebnisse vorlagen. Somit blieb die normale kindliche Entwicklung der Patienten mit LAL-Mangel im Alter von bis zu 6 Jahren unter der Behandlung mit Sebelipase alfa erhalten.

#### 4.3.2.3.3.8 Fatigue – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-179: Operationalisierung von Fatigue – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LAL-CL06	<p>FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) ist ein validierter, symptomspezifischer Fragebogen zur Erfassung von Fatigue bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung, wie beispielsweise einer chronischen Lebererkrankung (60). Die FACIT-Fatigue-Skala reicht von 0-4 (0 = nie; 4 = sehr viel) und wird invers auf einen Gesamtscore von 0-52 übertragen, wobei ein Wert &lt; 30 eine schwere Fatigue bedeutet. Ein höherer Wert zeigt eine geringere Ausprägung der Fatigue an. Eine klinisch relevante Änderung (MCID) liegt bei einem Unterschied von 3 Punkten vor (1). Der Gesamtwert des Scores konnte nur berechnet werden, sofern mehr als 50 % der Items beantwortet wurden (mindestens 7 von 13 Items).</p> <p>Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wurde von Patienten <math>\geq 17</math> Jahre während des Screenings sowie in Studienwoche 24, 48, 72, 84, 96, 120 und 144 selbst ausgefüllt. Die Ergebnisse werden deskriptiv zur Baseline, der Studienwochen 48, 96 und 144 dargestellt. Zum einen wird der durchschnittliche Gesamtscore samt Standardabweichung angegeben. Zum anderen werden die absolute und die prozentuale Änderung des Gesamtscores der jeweiligen Studienwoche im Vergleich zur Baseline ermittelt. In einer weiteren Analyse werden die Anzahl und der Anteil der Patienten zu den verschiedenen Messzeiten dargestellt, die einen FACIT-Fatigue-Gesamtscore &lt; 30 Punkte und einen FACIT-Fatigue-Gesamtscore &gt; 30 Punkte erreicht hatten.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-180: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL06	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Fatigue wurde anhand des validierten Fragebogens FACIT-Fatigue von den Patienten selbst erhoben. Bei der Studie LAL-CL06 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studie, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen ist. Für den Endpunkt Fatigue ist somit insgesamt von einem hohen

Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

## **Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter**

### **Studie LAL-CL06**

Tabelle 4-181: Ergebnisse für FACIT-Fatigue (Gesamtscore) der Studie LAL-CL06 mit Sebelipase alfa

Messzeitpunkt (FAS = 31)	n	Gesamtscore MW (SD)	Änderung relativ zur Baseline MW (SD)	Änderung relativ zur Baseline % (SD)
Baseline	9	31,2 (14,97)	-	-
Woche 48	7	28,6 (9,57)	2,1 (8,82)	32,0 (81,49)
Woche 96	7	35,9 (9,51)	6,6 (12,33)	68,4 (147,42)
Woche 144	2	48,0 (2,83)	2,0 (1,41)	4,3 (2,97)

FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten für die Daten vorlagen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Patientenzahl der FAS

Die Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Gesamtscores der Studie LAL-CL06 sind in der Tabelle 4-181 dargestellt. Der Fragebogen konnte nur von Patienten ausgefüllt werden, die mindestens 17 Jahre alt waren, demnach kamen 13/31 Patienten der Studie für die Erhebung in Frage. Zur Baseline lagen für 9/31 der Patienten Daten vor, die einen durchschnittlichen Gesamtscore von 31,2 Punkten (SD = 14,97 Punkte) erreichten. Somit lag zur Baseline im Durchschnitt bei den Patienten keine schwere Ausprägung der Fatigue vor, da der Gesamtscore oberhalb von 30 Punkten lag.

In der Studienwoche 48 hatte sich der Gesamtscore der 7/31 Patienten, für die Daten vorlagen, geringfügig um mittlere 2,1 Punkte (SD = 8,8 Punkte) verändert und betrug im Durchschnitt 28,6 Punkte (SD = 9,6 Punkte). In Studienwoche 96 stieg der FACIT-Fatigue-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline im Mittel um 6,6 Punkte (SD = 12,3 Punkte). Dieser mittlere Anstieg war somit größer als die MCID von 3 Punkten, was für eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue spricht. Der FACIT-Fatigue-Gesamtscore betrug zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 35,9 Punkte (SD = 9,5 Punkte). In Studienwoche 144 lagen nur von 2/31 Patienten Daten vor. Bei diesen beiden Patienten hatte sich der FACIT-Fatigue-Gesamtscore im Mittel um 2,0 Punkte (SD = 1,4 Punkte) verbessert und betrug damit 48,0 Punkte (SD = 2,8 Punkte). Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa hatte sich somit die Fatigue im Vergleich zur Baseline bei den Patienten über die Zeit verbessert.

Tabelle 4-182: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus der LAL-CL06-Studie mit Sebelipase alfa: Responder-Analyse

Messzeitpunkt	Patienten n (%), FAS = 31		
	N	Gesamtscore < 30	Gesamtscore ≥ 30
Baseline	10	6 (60)	4 (40)
Woche 48	7	5 (71)	2 (29)
Woche 96	7	3 (43)	4 (57)
Woche 144	2	0 (0)	2 (100)

FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten für die Daten vorlagen

Ergänzend wurde in der LAL-CL06-Studie eine Responder-Analyse auf Basis der Schwelle von 30 Punkten durchgeführt (Tabelle 4-182). Dabei weist ein Gesamtscore von < 30 Punkten auf eine schwere Ausprägung der Fatigue hin. Während zur Baseline noch 6/10 Patienten (60 %) einen Gesamtscore von unter 30 Punkten dokumentierten, nahm über die Zeit während der Studie die Zahl der Patienten mit einer schweren Ausprägung der Fatigue ab. Zu Studienwoche 48 berichteten noch 5/7 Patienten (71 %) und zu Studienwoche 96 nur noch 3/7 Patienten (43 %) von einer schweren Fatigue mit einem Gesamtscore von unter 30 Punkten. Somit zeigt auch die Responder-Analyse die unter der Behandlung mit Sebelipase alfa beobachtete Verbesserung der Fatigue auf.

#### 4.3.2.3.3.9 ALT-Konzentration – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-183: Operationalisierung von ALT-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Die Aktivität des Leberenzym Alanin-Aminotransferase (ALT) im Blutserum dient als Gradmesser für die Schädigung der Leber. Alle Laboranalysen wurden durch lokale Labore durchgeführt. Die Beurteilung der ALT-Konzentration erfolgte anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Normbereiche des Labors. Die Baseline wurde als die letzte vorhandene Messung vor der ersten Infusion definiert (Woche 0 oder Screening-Phase).
LAL-CL03 (VITAL)	Die Blutproben wurden während des Screenings und an Woche 0, 2, 8, 12, 16 und 24 entnommen. Ab Woche 24 wurde die ALT-Konzentration alle 24 Wochen bestimmt. Die Blutproben wurden entweder möglichst vor der Infusion der Studienmedikation (am Tag einer Infusion) oder morgens (an einem Untersuchungszeitpunkt ohne Infusion) genommen. Die Werte wurden jeweils deskriptiv als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Außerdem wurde die absolute Änderung zur Baseline berechnet.
LAL-CL08	Die Blutproben wurden während des Screenings und an Woche 0, 2, 8, 12, 16 und 24 entnommen. Danach wurde die ALT-Konzentration alle 24 Wochen bestimmt. Die Blutproben wurden entweder möglichst vor der Infusion der Studienmedikation (am Tag einer Infusion) oder morgens (an einem Untersuchungszeitpunkt ohne Infusion) genommen. Die Werte wurden jeweils deskriptiv als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum

	und Maximum dargestellt. Außerdem wurde die absolute Änderung zur Baseline berechnet.
LAL-1-NH01	<p>In der LAL-1-NH01-Studie wurde die ALT-Konzentration retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Falls verfügbar wurden Werte vor der Diagnosestellung und der letzte Wert vor der Behandlung oder dem Versterben der Patienten erhoben.</p> <p>Im Rahmen der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08-Studie wurde die LAL-1-NH01-Studie als historische Kontrolle herangezogen, wobei der Vergleich mit zwei Subpopulationen der LAL-1-NH01-Studie erfolgte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alle unbehandelten Patienten mit einer frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten (N = 21),</li> <li>• alle unbehandelten Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung (N = 25)</li> </ul> <p>„Unbehandelt“ wird dabei definiert als Patienten, die keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation erhalten hatten.</p> <p>Die erhobenen Werte wurden deskriptiv als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Sie wurden den Werten der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 gegenübergestellt und deskriptiv verglichen.</p>
LAL-CL06	<p>Die Blutproben zur Messung der ALT-Konzentration wurden während des Screenings und an Woche 0, alle 4 Wochen bis zur Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen sowie zum Studienende entnommen. Dargestellt werden die Ergebnisse zur Baseline, zu den Studienwochen 48, 96 und 144. Es werden der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, Minimum und Maximum angegeben. Zum einen wird die ALT-Konzentration in U/L dargestellt sowie die absolute und prozentuale Änderung der ALT-Konzentration zur jeweiligen Studienwoche im Vergleich zur Baseline. Darüber hinaus wurde auf zwei verschiedene Weisen die ALT-Normalisierung analysiert. Zum einen wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten ermittelt, die unterhalb, innerhalb bzw. oberhalb des ALT-Normwertes lagen. Zum anderen wurde die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten erfasst wurde, die, ausgehend von einem auffälligen Lebervolumen zur Baseline, eine ALT-Normalisierung aufwiesen.</p>
ALX-LALD-501	<p>Die Blutproben zur Messung der ALT-Serumaktivität in U/L werden zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register und anschließend alle 6 Monate entnommen. Für jede Patientengruppe werden die absoluten ALT-Werte in U/L zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung sowie die absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline deskriptiv dargestellt. Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit ALT-Konzentrationen <math>\geq</math> ULN bzw. <math>\geq</math> 1,5-fach ULN ermittelt.</p> <p>Bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde zusätzlich der Anteil der Patienten mit einer ALT-Konzentration von <math>\geq</math> ULN bzw. <math>\geq</math> 1,5-fach ULN stratifiziert nach dem Ergebnis zur Baseline unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode zwischen den jemals und den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten statistisch miteinander verglichen.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*



Tabelle 4-184: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ALT-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL03 (VITAL)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL06	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ALX-LALD-501	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt ALT-Konzentration wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist. Bei allen relevanten Studien handelt es sich jedoch um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Bedingt durch das nicht-interventionelle Design des Patientenregisters ALX-LALD-501 ist das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse ebenfalls als hoch einzuschätzen. Für den Endpunkt ALT-Konzentration ist somit insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter****Studie LAL-CL03 (VITAL)**

Tabelle 4-185: ALT-Konzentration (U/L) und Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL03 (VITAL)

Zeitpunkt	ALT (U/L); FAS (N = 9)			Absolute Änderung zur Baseline			Prozentuale Änderung zur Baseline		
	n	MW (SD)	Median (Min; Max)	n	MW (SD)	Median (Min; Max)	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Baseline <sup>a</sup>	9	130,1 (95,51)	145,0 (16; 297)	-	-	-	-	-	-
Woche 2	5	95,0 (90,91)	45,0 (21; 241)	5	-60,0 (84,30)	-23,0 (-171; 15)	5	-30,13 (44,00)	-33,82 (-86; 20)
Woche 4	5	34,0 (22,78)	31,0 (14; 71)	5	-85,8 (92,95)	-33,0 (-226; -4)	5	-57,94 (30,73)	-66,00 (-91; -11)
Woche 12	5	28,2 (10,62)	27,0 (15; 44)	5	-91,6 (113,64)	-24,0 (-273; -4)	5	-54,91 (35,18)	-46,00 (-92; -11)
Woche 24	5	44,2 (28,75)	39,0 (15; 90)	5	-65,2 (101,11)	-11,0 (-207; 34)	5	1,60 (121,55)	-22,86 (-90; 213)
Woche 48	4	28,5 (0,58)	28,5 (28; 29)	4	-34,0 (59,55)	-13,5 (-121; 12)	4	-16,34 (66,36)	-29,57 (-81; 75)
Woche 60	4	34,3 (5,74)	33,0 (29; 42)	4	-28,3 (62,85)	-10,5 (-118; 26)	4	10,33 (106,48)	-21,00 (-79; 163)
Woche 96	5	82,0 (91,52)	38,0 (27; 244)	5	18,4 (125,67)	-5,0 (-111; 228)	5	261,14 (651,43)	-7,35 (-75; 1425)
Woche 144	5	60,20 (65,36)	32,00 (14; 175)	5	-3,40 (73,714)	-4,00 (-100; 107)	5	6,06 (87,56)	-12,50 (-67; 157)
Woche 192	4	24,3 (9,81)	23,0 (14; 37)	4	-46,5 (56,37)	-27,5 (-129; -2)	4	-48,17 (30,30)	-46,79 (-87; -13)
Woche 240	4	27,3 (8,22)	26,5 (18; 38)	4	-43,5 (55,46)	-27,0 (-122; 2)	4	-38,79 (41,77)	-42,88 (-82; 13)
Nachuntersu- chung/ vorzeitiger Abbruch	5	27,2 (7,56)	28,0 (16; 34)	5	-36,4 (46,31)	-16 (-115; 0)	5	-39,89 (29,47)	-32,00 (-77; 0)

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; U/L: Units (Einheiten) pro Liter Blut; Min: Minimum; Max: Maximum  
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.

In der Studie LAL-CL03 (VITAL) war die ALT-Konzentration zur Baseline für alle 9 Patienten mit einer Spannweite von 16 bis 297 U/L sehr heterogen (siehe Tabelle 4-185). Der Mittelwert lag zur Baseline bei 130,1 U/L (SD = 95,51; Median = 145,0). Dabei wiesen 7/9 Patienten (77,8 %) zur Baseline eine erhöhte ALT-Konzentration auf. Nach Behandlungsbeginn

reduzierte sich die ALT-Konzentration bereits nach zwei Wochen deutlich auf durchschnittlich 95,0 U/L (SD = 90,92; Median = 45). Dies entspricht einer mittleren Veränderung zur Baseline von -60 U/L (SD = 84,30; Median = -23,0) bzw. -30,1 % (SD = 44,0; Median = -33,8). Zur 4. Studienwoche reduzierte sich die ALT-Konzentration weiter deutlich und erreichte einen Mittelwert von 34,0 U/L (SD = 22,78; Median = 31).

Im weiteren Studienverlauf blieb die ALT-Konzentration unter Behandlung mit Sebelipase alfa vergleichbar. Zur letzten Datenerhebung konnte ein Mittelwert von 27,2 U/L (SD = 7,56; Median = 28,0) mit einer Spannweite von 16,0 U/L bis 34,0 U/L und einer mittleren Veränderung von -36,4 U/L (SD = 46,31; Median = 16,0) bzw. -39,9 % (SD = 29,5; Median = -32,0) relativ zur Baseline verzeichnet werden. Von den 6 Patienten, die über die Studienwoche 4 hinaus überlebten, wiesen 4 Patienten zur Baseline erhöhte ALT-Konzentrationen auf. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa wurde bei allen 4 Patienten eine Normalisierung der ALT-Konzentration beobachtet. Insgesamt betrachtet konnte damit unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentration bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter festgestellt werden.

### Studie LAL-CL08

Tabelle 4-186: ALT-Konzentration (U/L) und Änderung zur Baseline in der LAL-CL08-Studie

Zeitpunkt	ALT (U/L); FAS (N = 9)			Absolute Änderung zur Baseline			Prozentuale Änderung zur Baseline		
	n	MW (SD)	Median (Min; Max)	n	MW (SD)	Median (Min; Max)	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Baseline <sup>a</sup>	9	76,7 (74,66)	37,0 (28; 248)	-	-	-	-	-	-
Woche 2	10	74,5 (119,29)	29,0 (16; 401)	9	4;3 (100;10)	-11;0 (-121; 251)	9	-7,41 (69,95)	-32,43 (-69; 167)
Woche 4	8	66,4 (53,40)	49,0 (20; 171)	8	-16;4 (63;90)	-10;0 (-151; 63)	8	2,68 (80,77)	-30,73 (-70; 170)
Woche 12	8	87,4 (81,50)	63,5 (30; 285)	7	34;0 (52;66)	29;0 (-28; 135)	7	63,23 (72,47)	84,85 (-48; 163)
Woche 24	8	48,9 (18,49)	45,0 (30; 83)	8	-33;9 (89;63)	-2;5 (-217; 46)	8	7,32 (78,55)	-4,80 (-88; 124)
Woche 48	8	72,0 (37,74)	64,0 (30; 148)	7	-12;0 (77;21)	0;0 (-175; 66)	7	30,15 (87,20)	0,00 (-71; 178)
Woche 60	8	53,9 (25,64)	55,0 (10; 96)	7	-25;3 (87;79)	4;0 (-211; 38)	7	14,81 (80,25)	10,81 (-85; 115)
Woche 96	8	75,1 (67,95)	50,0 (21; 227)	7	-19;7 (92;02)	14;0 (-207; 80)	7	29,03 (107,51)	37,84 (-84; 216)
Woche 144	5	24,8 (7,60)	22,0 (19; 38)	4	-75;5 (101;67)	-42;0 (-224; 6)	4	-51,32 (48,17)	-66,86 (-90; 19)

Zeitpunkt	ALT (U/L); FAS (N = 9)			Absolute Änderung zur Baseline			Prozentuale Änderung zur Baseline		
	n	MW (SD)	Median (Min; Max)	n	MW (SD)	Median (Min; Max)	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Woche 156	5	50,2 (36,87)	29,0 (22; 106)	4	-56;0 (121;21)	-39;5 (-219; 74)	4	4,29 (151,82)	-62,89 (-88; 231)
Nachuntersu- chung/ vorzeitiger Abbruch	7	36,3 (11,67)	38,0 (21; 55)	6	-8;8 (26;12)	1;5 (-46; 23)	6	-7,16 (51,55)	4,05 (-69; 72)
n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; U/L: Units per Liter; Min: Minimum; Max: Maximum									
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.									

In der Studie LAL-CL08 lag eine Messung der ALT-Konzentration zur Baseline für 9/10 Patienten vor, die mit einer Spannweite von 28 U/L bis 248 U/L recht heterogen war (siehe Tabelle 4-186). Der Mittelwert lag bei 76,7 U/L (SD = 74,66; Median = 37,0), wobei 3/9 Patienten (33,3 %) zur Baseline erhöhte ALT-Konzentrationen aufwiesen.

In den folgenden Studienwochen zeigten sich weiterhin heterogene ALT-Konzentrationen mit großen Spannweiten. Dennoch ergab sich zur Nachuntersuchung, für die 7 Patienten, von denen Daten vorlagen, eine mittlere ALT-Konzentration von 36,3 U/L (SD = 11,67; Median = 38,0) mit einer Spannweite von 21 U/L bis 55 U/L. Somit konnte unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Vergleich zur Baseline eine Reduktion der ALT-Konzentration von durchschnittlich -8,8 U/L (SD = 26,12; Median = 1,5) bzw. -7,2 % (SD = 51,6; Median = 4,1) verzeichnet werden. Dabei konnte bei allen 3 Patienten, bei denen zur Baseline erhöhte ALT-Konzentrationen vorlagen, unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine Normalisierung der ALT-Konzentrationen erreicht werden.

### Vergleich mit LAL-1-NH01

Tabelle 4-187: Vergleich der ALT-Konzentration der Patienten der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 mit der historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01

Studie	LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01 Unbehandelt mit früher Gedeihstörung <sup>c</sup>	LAL-1-NH01 Unbehandelt <sup>d</sup>
N	9	10	21	25
<b>ALT (U/L) zur Baseline/vor der Diagnose<sup>a</sup>:</b>				
n	9	9	16	18
MW (SD)	130,1 (95,51)	76,7 (74,66)	176,1 (252,31)	161,6 (240,79)
Median (Min; Max)	145,0 (16; 297)	37,0 (28; 248)	62,5 (23; 851)	56,0 (23; 851)
<b>ALT (U/L) letzte Messung/vor dem Tod<sup>b</sup></b>				
n	5	10	16	19
MW (SD)	27,2 (7,56)	44,0 (22,42)	183,6 (251,15)	203,7 (248,60)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01 Unbehandelt mit früher Gedeihstörung <sup>c</sup>	LAL-1-NH01 Unbehandelt <sup>d</sup>
N	9	10	21	25
Median (Min; Max)	28 (16; 34)	38,5 (21; 97)	75,0 (23; 851)	77,0 (23; 851)
<b>Absolute Veränderung (U/L) von der Baseline/vor der Diagnose<sup>a</sup> bis zur letzten Messung/vor dem Tod<sup>b</sup></b>				
n	5	6	3	4
MW (SD)	-36,4 (46,31)	-8,8 (26,12)	25,7 (24,54)	128,5 (206,64)
Median (Min; Max)	-16,0 (-115; 0)	1,5 (-46; 23)	12,0 (11; 54)	33,0 (11; 437)
<b>Prozentuale Veränderung (U/L) von der Baseline/vor der Diagnose<sup>a</sup> bis zur letzten Messung/vor dem Tod<sup>b</sup></b>				
n	5	6	-	-
MW (SD)	-39,9 (29,47)	-7,2 (51,55)	-	-
Median (Min; Max)	-32,0 (-77,2; 0,0)	4,1 (-68,7; 71,9)	-	-
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen;  MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; ALT: Alanin-Aminotransferase</p> <p>a: In der Studie LAL-CL03 ist die Baseline als die letzte Beurteilung vor der Studienbehandlung definiert. In der Studie LAL-1-NH01 ist der Ausgangswert der erste aufgezeichnete Wert.</p> <p>b: Für die Studie LAL-CL03 ist Woche 52 definiert als Erhebung gemäß CRF. In der Studie LAL-1-NH01 wurde die letzte Beurteilung vor dem Tod als Wert für Woche 52 verwendet.</p> <p>c: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten aufwiesen.</p> <p>d: Unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung im Sinne einer verminderten Gewichtsentwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.</p>				

In der Tabelle 4-187 werden die ALT-Konzentrationen der Patienten der Studien LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 und die der historischen Kontrollgruppen der Studie LAL-1-NH01 dargestellt. Zur Baseline variierte die ALT-Konzentration innerhalb der Populationen in den drei Studien stark, mit Spannweiten von 16 U/L bis 297 U/L bei den 9 Patienten der Studie LAL-CL03 bzw. 28 U/L bis 248 U/L in der LAL-CL08-Studie mit 10 Patienten. Die Spannweite in der LAL-1-NH01-Studie mit 25 Kontrollpatienten lag bei 23 U/L bis 851 U/L.

Die ALT-Konzentration der Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) normalisierte sich von einem durchschnittlichen Baseline-Wert von 130,1 U/L (SD = 95,51; Median = 145) unter Behandlung mit Sebelipase alfa mit einer mittleren ALT-Konzentration von 27,2 U/L (SD = 7,56; Median = 28) bei allen 5 Patienten mit verfügbaren Daten bis zur letzten Messung. Auch in der LAL-CL08-Studie konnte eine Reduktion der ALT-Konzentration von durchschnittlich 76,7 U/L (SD = 74,66; Median = 37,0) zur Baseline auf einen mittleren Wert von 44,0 U/L (SD = 22,42; Median = 38,5) bei allen 10 Patienten verzeichnet werden. Währenddessen zeigten die Kontrollpatienten mit nachgewiesener Gedeihstörung der LAL-1-NH01-Studie zur letzten Messung im Mittel mit 183,6 U/L (SD = 251,15; Median = 75) nach wie vor eine deutliche Erhöhung der ALT-Konzentration. Auch bei den unbehandelten

Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung war die durchschnittliche ALT-Konzentration zur letzten Messung mit 203,7 U/L (SD = 248,60; Median = 77,0) nach wie vor deutlich erhöht.

### **ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

Tabelle 4-188: ALT-Konzentration der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Variable	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden	
	Globale Patienten (N=16) <sup>b</sup>	Europäische Patienten (N=13) <sup>b</sup>
<b>ALT (U/L) zur Baseline<sup>a</sup></b>		
N	12	9
MW (SD)	92,53 (90,753)	90,33 (85,969)
Median (Min, Max)	48,50 (16,0; 248,0)	50,00 (32,0; 248,0)
Patienten mit Angabe des Referenzbereichs, n	11	8
≥ ULN, n (%)	6 (54,5)	5 (62,5)
≥ 1,5*ULN, n (%)	3 (27,3)	2 (25,0)
<b>ALT (U/L) zur letzten Nachuntersuchung</b>		
N	12	9
MW (SD)	54,40 (43,410)	50,44 (48,073)
Median (Min, Max)	41,00 (15,0; 175,0)	33,00 (15,0; 175,0)
Patienten mit Angabe des Referenzbereichs, n	12	9
≥ ULN, n (%)	5 (41,7)	3 (33,3)
≥ 1,5*ULN, n (%)	3 (25,0)	1 (11,1)
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>		
N	12	9
MW (SD)	-38,13 (97,633)	-39,89 (103,779)
Median (Min, Max)	-9,00 (-202,0; 128,0)	-17,00 (-202,0; 128,0)
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>		
N	12	9
MW (SD)	13,10 (111,244)	-0,42 (112,911)
Median (Min, Max)	-18,55 (-87,1; 272,3)	-34,00 (-87,1; 272,3)
<b>Zeit von der Baseline<sup>a</sup> bis zur letzten Nachuntersuchung</b>		
N	12	9
MW (SD)	4,67 (1,785)	4,81 (2,011)
Median (Min, Max)	4,55 (2,5; 8,6)	4,40 (2,5; 8,6)
a: Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa		

Variable	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden	
	Globale Patienten (N=16) <sup>b</sup>	Europäische Patienten (N=13) <sup>b</sup>
behandelte Patienten.		
b: Studienpopulation		

In der Tabelle 4-188 ist die ALT-Konzentration von jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel dargestellt. Daten zur ALT-Konzentration lagen sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung von 12/16 globalen bzw. 9/13 europäischen Patienten vor. Zur Baseline betrug die ALT-Konzentration bei den globalen Patienten durchschnittlich 92,53 U/L (SD = 90,753, Median = 48,5) bzw. 90,33 U/L (SD = 85,969, Median = 50,0) bei den europäischen Patienten. Dabei lagen die ALT-Werte von 6/11 globalen (54,4 %) bzw. von 5/8 europäischen Patienten (62,5 %), von denen die Angabe des Referenzbereichs bekannt war, mindestens am oberen Ende des Normbereichs oder darüber. Bei 3/11 globalen (27,3 %) bzw. 2/8 europäischen Patienten (25 %) betrug die ALT-Konzentration sogar mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze.

Bis zur letzten Nachuntersuchung, die bei den globalen Patienten im Mittel 4,7 Jahre (SD = 1,8, Median = 4,6) und bei den europäischen Patienten 4,8 Jahre (SD = 2,0, Median = 4,4) nach der Baseline durchgeführt wurde, reduzierten sich die ALT-Werte der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter deutlich. Bei den globalen Patienten wurden ALT-Werte von durchschnittlich 54,40 U/L (SD = 43,41, Median = 41,0) gemessen, was einer absoluten Reduktion relativ zur Baseline von durchschnittlich -38,13 U/L (SD = 97,633, Median = -9,0) entspricht. Bei 9/13 europäischen Patienten betrug die ALT-Konzentration zur letzten Nachuntersuchung im Mittel 50,44 U/L (SD = 48,073, Median = 33,0), was sich in der absoluten Reduktion von durchschnittlich -39,89 U/L (SD = 103,779, Median = -17,0) widerspiegelt. Die durchschnittliche prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline betrug bei den globalen Patienten 13,1 % (SD = 111,244, Median = -18,55) bzw. bei den europäischen Patienten -0,42 % (SD = 112,911, Median = -34,0). Zur letzten Nachuntersuchung war im Vergleich zur Baseline auch eine Reduktion des Anteils der Patienten mit erhöhtem ALT zu beobachten. So lagen nur noch bei 5/12 (41,7 %) globalen und bei 3/9 (33,3 %) europäischen Patienten ALT-Konzentrationen am oberen Ende oder oberhalb des Normbereichs vor. Der Anteil der Patienten mit einer um mindestens das 1,5-Fache des oberen Normwertes erhöhten ALT-Konzentration hatte sich auf 3/12 globale (25 %) bzw. 1/9 europäische Patienten (11,1 %) reduziert.

### **Zusammenfassung ALT-Konzentration**

Bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa sowohl in der Studie LAL-CL03 (VITAL) als auch in der Studie LAL-CL08 eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentration über den Studienverlauf beobachtet. In der Studie LAL-CL03 reduzierte sich die mittlere Konzentration von 130,1 U/L (SD = 95,51; Median = 145,0) zur Baseline auf 27,2 U/L (SD = 7,56; Median = 28,0) zur letzten Messung. In der Studie LAL-CL08 reduzierte sich die mittlere ALT-Konzentration von

76,7 U/L (SD = 74,66; Median = 37,0) zur Baseline auf 44,0 U/L (SD = 22,42; Median = 38,5) zur letzten Messung. In der historischen Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 hingegen wurde ein Anstieg der durchschnittlichen ALT-Konzentration von 161,6 U/L (SD = 240,79; Median = 56,0) zur Baseline auf 203,7 U/L (SD = 248,6; Median = 77,0) zur letzten Messung beobachtet.

Auch bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 beobachtet wurden, wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentration beobachtet. Auch hier lag die mittlere ALT-Konzentration der Patienten zur Baseline deutlich oberhalb des Normbereichs. Die durchschnittliche ALT-Konzentration der europäischen Patienten von 90,3 U/L (SD = 85,97, Median = 50,0) zur Baseline hatte sich zur letzten Nachuntersuchung im Mittel auf 50,44 U/L (SD = 48,073, Median = 33,0) reduziert. Somit wurde insgesamt bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentration beobachtet.

## Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

### Studie LAL-CL06

Tabelle 4-189: ALT-Konzentration und Änderung zur Baseline in der LAL-CL06-Studie (FAS, N = 31)

Zeitpunkt	n	ALT (U/L)		Änderung relativ zur Baseline		Prozentuale Änderung relativ zur Baseline	
		MW (SD)	Median (Min; Max)	MW (SD)	Median (Min; Max)	MW (SD)	Median (Min; Max)
Baseline <sup>a</sup>	31	74,6 (42,54)	63,5 (26; 183)	-	-	-	-
Woche 48	29	40,2 (20,62)	36,0 (15; 117)	-34,4 (39,57)	-21,5 (-147; 25)	-34,0 (39,34)	-42,6 (-80, 96)
Woche 96	27	38,8 (16,98)	34,0 (17; 75)	-32,4 (42,00)	-29,0 (-136; 49)	-29,1 (53,62)	-44,4 (-79, 188)
Woche 144	19	38,2 (15,28)	38,0 (20; 78)	-40,3 (48,56)	-42,0 (-163; 52)	-32,0 (61,98)	-43,1 (-89, 200)
n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; U/L: Units per Liter; Min: Minimum; Max: Maximum; ALT: Alanin-Aminotransferase							
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.							

Die ALT-Konzentration und die Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL06 sind in der Tabelle 4-189 dargestellt. Zur Baseline hatten die 31 Patienten der Studie eine durchschnittliche ALT-Konzentration von 74,6 U/L (SD = 42,54 U/L; Median = 63,5 U/L). Schon zu Studienwoche 48 wurde bei 29/31 Patienten mit verfügbaren Werten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa die mittlere ALT-Konzentration deutlich um



durchschnittlich -34 % (SD = 39,34 %; Median = -42,6 %) auf 40,2 U/L (SD = 20,62 U/L; Median = 36,0 U/L) reduziert. Diese Verbesserung der ALT-Konzentration blieb bis zur Studienwoche 144 bei den 19/31 Patienten, von denen zu diesem Zeitpunkt Werte vorlagen, mit einer ähnlichen mittleren ALT-Konzentration von 38,2 U/L (SD = 15,28 U/L; Median = 34,0 U/L) bestehen. Insgesamt konnte somit unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine rasche und langfristige Reduktion der ALT-Konzentration beobachtet werden, die bis zum Studienende anhielt.

Tabelle 4-190: Anzahl und Anteil an Patienten mit erniedrigter, normaler oder erhöhter ALT-Konzentration in der Studie LAL-CL06

Zeitpunkt	ALT-Konzentration; FAS (N = 31)			
	N	Erniedrigt, n (%)	Normal, n (%)	Erhöht, n (%)
Baseline <sup>a</sup>	31	0 (0)	8 (26)	23 (74)
Woche 48	29	0 (0)	16 (55)	13 (45)
Woche 96	27	0 (0)	16 (59)	11 (41)
Woche 144	19	0 (0)	13 (68)	6 (32)

n: Anzahl der Patienten; ALT: Alanin-Aminotransferase  
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.

In der Tabelle 4-190 werden die Anzahl und der Anteil der Patienten dargestellt, die unterhalb, innerhalb und oberhalb des ALT-Normbereichs lagen. Sowohl zur Baseline als auch über den gesamten Studienverlauf gab es keinen Patienten der Studie LAL-CL06 mit erniedrigter ALT-Konzentration. Stattdessen lag zur Baseline bei der Mehrzahl der Patienten (23/31 Patienten, 74 %) eine für den LAL-Mangel charakteristische Erhöhung der ALT-Konzentration vor. 8/31 Patienten (26 %) wiesen eine ALT-Konzentration im Normbereich auf.

Über den Studienverlauf erhöhte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa der Anteil an Patienten mit einer normalen ALT-Konzentration. Zu Studienwoche 144 lag die ALT-Konzentration nur noch bei 6/19 Patienten (32 %) oberhalb des Normbereichs, während der Anteil an Patienten im ALT-Normbereich deutlich auf 13/19 Patienten (68 %) angestiegen war.

Tabelle 4-191: Anzahl und Anteil an Patienten mit einer Normalisierung der ALT-Konzentration im Vergleich zur Baseline bei Patienten mit einem auffälligen Lebert Volumen zur Baseline in der Studie LAL-CL06 (FAS, N = 31)

Parameter	Anzahl und Anteil der Patienten
Auffälliges Lebert Volumen zur Baseline <sup>a</sup> , N/FAS (%)	23/31 (74)
<b>ALT-Normalisierung: n/N (%)</b>	
Woche 48	12/23 (52)
Woche 96	10/23 (43)
Woche 144	10/23 (43)
n: Anzahl der Patienten; ALT: Alanin-Aminotransferase; FAS: Full analysis set; N: Anzahl der Patienten mit einem abnormalen Lebert Volumen zur Baseline <sup>a</sup>	
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.	

In der Tabelle 4-191 sind die Anzahl und der Anteil der Patienten der Studie LAL-CL06 dargestellt, bei denen in den jeweiligen Studienwochen eine Normalisierung der ALT-Konzentration im Vergleich zur Baseline eingetreten war. Dabei wurden nur die Patienten betrachtet, die zur Baseline ein auffälliges Lebert Volumen aufwiesen, was bei 23/31 Patienten (74 %) der Fall war. Schon zu Studienwoche 48 hatte sich bei 12/23 Patienten (52 %) die ALT-Konzentration normalisiert. Im weiteren Studienverlauf in den Wochen 96 und 144 wurde eine Normalisierung der ALT-Konzentration bei 10/23 Patienten (43 %) beobachtet. Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei etwa der Hälfte der Patienten mit einem auffälligen Lebert Volumen zur Baseline eine ALT-Normalisierung eintrat.

**ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

Tabelle 4-192: ALT-Konzentration der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Variable	Globale Patienten		Europäische Patienten	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (N=35) <sup>b</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (N=113) <sup>b</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (N=34) <sup>b</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (N=85) <sup>b</sup>
<b>ALT (U/L) zur Baseline<sup>a</sup></b>				
n	33	101	32	77
MW (SD)	61,73 (33,306)	92,66 (40,137)	62,79 (33,275)	92,42 (35,943)
Median (Min, Max)	54,00 (12,0; 134,0)	85,00 (45,0; 259,0)	54,00 (12,0; 134,0)	85,50 (45,0; 179,0)
Patienten mit Angabe des Referenzbereichs, n	33	97	32	74
≥ ULN, n (%)	26 (78,8)	96 (99,0)	25 (78,1)	73 (98,6)
≥ 1,5*ULN, n (%)	14 (42,4)	80 (82,5)	14 (43,8)	59 (79,7)
<b>ALT (U/L) zur letzten Nachuntersuchung</b>				
n	33	101	32	77
MW (SD)	65,95 (39,803)	48,08 (26,961)	66,79 (40,140)	51,04 (28,994)
Median (Min, Max)	59,00 (13,0; 217,0)	40,00 (18,0; 175,3)	59,00 (13,0; 217,0)	41,00 (18,0; 175,3)
Patienten mit Angabe des Referenzbereichs, n	33	92	32	72
≥ ULN, n (%)	26 (78,8)	47 (51,1)	25 (78,1)	36 (50,0)
≥ 1,5*ULN, n (%)	18 (54,5)	22 (23,9)	17 (53,1)	19 (26,4)
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>				
n	33	101	32	77
MW (SD)	4,22 (27,863)	-44,58 (40,288)	4,01 (28,282)	-41,38 (37,934)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Variable	Globale Patienten		Europäische Patienten	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (N=35) <sup>b</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (N=113) <sup>b</sup>	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (N=34) <sup>b</sup>	Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (N=85) <sup>b</sup>
Median (Min, Max)	5,00 (-71,0; 83,0)	-38,00 (-206,0; 38,0)	4,50 (-71,0; 83,0)	-40,00 (-119,0; 38,0)
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>				
n	33	101	32	77
MW (SD)	14,00 (40,553)	-43,61 (30,927)	13,21 (40,942)	-40,37 (33,528)
Median (Min, Max)	8,30 (-59,2; 133,3)	-53,50 (-82,4; 65,5)	7,80 (-59,2; 133,3)	-53,30 (-82,4; 65,5)
<b>Zeit von der Baseline<sup>a</sup> bis zur letzten Nachuntersuchung</b>				
n	33	101	32	77
MW (SD)	2,79 (1,492)	3,86 (1,820)	2,82 (1,507)	3,94 (1,854)
Median (Min, Max)	2,60 (0,8; 5,5)	3,70 (0,5; 8,1)	2,65 (0,8; 5,5)	3,70 (0,6; 8,1)
a: Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.				
b: Studienpopulation				

Die ALT-Konzentration der niemals und der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter des Patientenregisters ALX-LALD-501 ist in der Tabelle 4-192 dargestellt. Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten lagen zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung ALT-Messwerte von 33/35 globalen bzw. 32/34 europäischen Patienten vor. Zur Baseline wiesen niemals mit Sebelipase alfa behandelte globale und europäische Patienten ähnliche ALT-Werte von durchschnittlich 61,73 U/L (SD = 33,306, Median = 54,0) bzw. von 62,79 U/L (SD = 33,275, Median 54,0) auf. Bei 26/33 globalen Patienten (78,8 %) bzw. bei 25/32 europäischen Patienten (78,1 %) lagen die ALT-Konzentrationen am oberen Ende oder oberhalb des Normbereichs und waren damit erhöht. Außerdem gab es zur Baseline 14 niemals mit Sebelipase alfa behandelte Registerpatienten (global: 14/33 Patienten bzw. 42,2 %; Europa: 14/32 Patienten bzw. 43,8 %), deren ALT-Werte mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze betragen.

Bis zur letzten Nachuntersuchung, die bei den globalen und bei den europäischen Patienten im Durchschnitt 2,8 Jahre (global: SD = 1,5, Median = 2,6; Europa: SD = 1,5, Median = 2,7) nach der Baseline durchgeführt wurde, waren bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten die ALT-Konzentrationen leicht angestiegen. Bei den globalen Patienten wurden nun ALT-Konzentrationen von durchschnittlich 65,95 U/L (SD = 39,803, Median = 59,0) gemessen, was im Vergleich zur Baseline einer absoluten Veränderung von 4,22 U/L (SD = 27,863, Median = 5,0) und einer prozentualen Veränderung von durchschnittlich 14,0 % (SD = 40,553, Median) entspricht. Diese leichte Erhöhung war bei den europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter vergleichbar. Während sich zur letzten Nachuntersuchung bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten weiterhin die ALT-Konzentrationen von 26/33 globalen (78,8 %) bzw. von 25/32 europäischen Patienten (78,1 %) mindestens am oberen Ende des Normbereichs oder darüber befanden, war der Anteil der Patienten mit ALT-Konzentrationen von mindestens dem 1,5-Fachen der oberen Normgrenze im Vergleich zur Baseline sogar gestiegen: 18/33 globalen Patienten (54,5 %) bzw. 17/32 europäische Patienten (53,1 %).

Bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten wurde die ALT-Konzentration zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung bei 101/113 globalen bzw. bei 77/85 europäischen Patienten ermittelt. Zur Baseline waren die mittleren ALT-Konzentrationen zwischen den globalen und europäischen Patienten vergleichbar und lagen bei 92,66 U/L (SD = 40,137, Median = 85,0) bzw. bei 92,42 U/L (SD = 35,943, Median = 85,5). Bei jeweils 97/113 globalen und bei 74/85 europäischen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter gab es Angaben zum Referenzbereich. Bei 96/97 globalen (99,9 %) bzw. 73/77 europäischen Patienten (98,6 %) wurden zur Baseline ALT-Werte am oberen Ende des Normbereichs oder darüber nachgewiesen, wobei bei 80/97 globalen (82,5 %) bzw. 59/74 europäischen Patienten (79,7 %) die ALT-Konzentrationen sogar mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze betragen. Damit waren die ALT-Konzentrationen der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, zur Baseline stärker erhöht als in der Patientengruppe, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurde.

Zur letzten Nachuntersuchung, die bei den globalen Patienten bzw. bei den europäischen Patienten im Durchschnitt 3,9 Jahre (global: SD = 1,8, Median = 3,7; Europa: SD = 1,9, Median = 3,7) nach der Baseline durchgeführt wurde, hatten sich die ALT-Konzentrationen bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten deutlich reduziert. Die durchschnittliche ALT-Konzentration der globalen Patienten betrug zu diesem Zeitpunkt 48,08 U/L (SD = 26,961, Median 40,0) bzw. die der europäischen Patienten lag im Mittel bei 51,04 U/L (SD = 28,994, Median = 41,0). Damit hatten sich die absoluten ALT-Konzentrationen unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei den globalen Patienten im Mittel um -44,58 U/L (SD = 40,288, Median = -38,0) bzw. bei den europäischen Patienten um -41,38 U/L (SD = 37,934, Median = -40,0) reduziert. Die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline belief sich bei den globalen Patienten im Durchschnitt auf -43,61 % (SD = 30,927, Median = -53,50) bzw. bei den europäischen Patienten auf -40,37 % (SD = 33,528, Median = -53,3). Bei 92/113 globalen Patienten bzw. 72/85 europäischen Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurden zur letzten Nachuntersuchung Angaben zum Referenzbereich gemacht. Im Vergleich zur Baseline hatten sich die ALT-Konzentrationen der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten bei der letzten Nachuntersuchung so deutlich verbessert, dass nur noch bei 47/92n Patienten (51,1 %) die ALT-Konzentration am oberen Ende des Normbereichs oder darüber lag und nur noch bei 22/92 globalen Patienten (23,9 %) um mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze erhöht war. Sehr ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei den europäischen Patienten.

Insgesamt wiesen die jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter zur Baseline im Mittel höhere ALT-Konzentrationen als die niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten auf. Dabei zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Durchschnitt eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentrationen sowie des Anteils der Patienten mit erhöhtem ALT. Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten hingegen waren die ALT-Konzentrationen im Mittel sogar leicht angestiegen und insbesondere der Anteil an Patienten mit einer um mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze erhöhten ALT-Konzentration hatte sich im Vergleich zur Baseline erhöht.

Tabelle 4-193: Änderung des Anteils an Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration von der Baseline zur letzten Nachuntersuchung der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Ergebnis zur Baseline <sup>a</sup>	Ergebnis zur letzten Nachuntersuchung				p-Wert <sup>c</sup>
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (N=35 <sup>b</sup> )		Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (N=113 <sup>b</sup> )		
<b>Globale Patienten</b>					
Patienten mit Angabe des Referenzbereichs, n	33		89		
	≥ ULN	< ULN	≥ ULN	< ULN	0,0002
≥ ULN	24 (72,7 %)	2 (6,1 %)	46 (51,7 %)	42 (47,2 %)	
< ULN	2 (6,1 %)	5 (15,2 %)	0	1 (1,1 %)	
	≥ 1,5*ULN	< 1,5*ULN	≥ 1,5*ULN	< 1,5*ULN	0,0016
≥ 1,5*ULN	9 (27,3 %)	5 (15,2 %)	17 (19,1 %)	56 (62,9 %)	
< 1,5*ULN	9 (27,3 %)	10 (30,3 %)	4 (4,5 %)	12 (13,5 %)	
<b>Europäische Patienten</b>					
Patienten mit Angabe des Referenzbereichs, n/n	32/84		69/85		
	≥ ULN	< ULN	≥ ULN	< ULN	0,0003
≥ ULN	23 (71,9 %)	2 (6,3 %)	35 (50,7 %)	33 (47,8 %)	
< ULN	2 (6,3 %)	5 (15,6%)	0	1 (1,4 %)	
	≥ 1,5*ULN	< 1,5*ULN	≥ 1,5*ULN	< 1,5*ULN	0,0079
≥ 1,5*ULN	9 (28,1 %)	5 (15,6 %)	14 (20,3 %)	41 (59,4 %)	
< 1,5*ULN	8 (25,0 %)	10 (31,3 %)	4 (5,8 %)	10 (14,5 %)	
<p>a: Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>b: Studienpopulation</p> <p>c: Die p-Werte basieren auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Verfahren stratifiziert nach dem Ergebnis zur Baseline.</p>					

In Tabelle 4-193 ist die Änderung des Anteils an Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration von der Baseline zur letzten Nachuntersuchung der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501 dargestellt. Dabei wird deutlich, dass sich bei lediglich 2/26 globalen (7,7 %) niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration zur Baseline die ALT-Konzentration zur letzten Nachuntersuchung normalisiert hatte. Bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten

betrug der Anteil der Patienten mit normalem ALT zur letzten Nachuntersuchung dagegen 42/88 Patienten (47,7 %). Zudem war die ALT-Konzentration bei 2/7 globalen Patienten (28,6 %), die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden und zur Baseline eine normale ALT-Konzentration aufwiesen, zur letzten Nachuntersuchung erhöht. Im Gegensatz dazu lag die ALT-Konzentration des jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten, der bereits zur Baseline eine normale ALT-Konzentration aufwies, auch zur letzten Nachuntersuchung weiterhin im Normbereich. Diese in der globalen Patientenkohorte beobachteten numerischen Vorteile von Sebelipase alfa waren statistisch signifikant ( $p = 0,0002$ ) und wurden in sehr ähnlicher Weise auch bei den europäischen Patienten beobachtet ( $p = 0,0003$ ).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich zudem im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit einer um mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze erhöhten ALT-Konzentration. Hier betrug die ALT-Konzentration bei 5/14 globalen Patienten (35,7 %) mit einer ALT-Konzentration zur Baseline von  $\geq 1,5$ -fach ULN zur letzten Nachuntersuchung weniger als das 1,5-Fache der oberen Normgrenze. Dagegen betrug dieser Patientenanteil bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten 76,7 % (56/73 Patienten). Darüber hinaus war die ALT-Konzentration bei 9/19 globalen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (47,4 %), die zur Baseline eine ALT-Konzentration von  $< 1,5$ -fach ULN aufwiesen, zur letzten Nachuntersuchung um mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze erhöht. Diese Entwicklung der ALT-Konzentration wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa dagegen lediglich bei 4/16 jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (25,0 %) beobachtet. Auch diese numerischen Vorteile von Sebelipase alfa waren statistisch signifikant ( $p = 0,0016$ ) und waren in ähnlicher Weise auch in der europäischen Kohorte zu beobachten ( $p = 0,0079$ ).

### **Zusammenfassung ALT-Konzentration**

In der Studie LAL-CL06 wurden unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion sowie eine Normalisierung der ALT-Konzentration erzielt. So lag die mittlere ALT-Konzentration der Patienten zur Baseline bei 74,6 U/L (SD = 42,54 U/L; Median = 63,5 U/L). In Studienwoche 48 wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa die mittlere ALT-Konzentration deutlich um durchschnittlich -34 % (SD = 39,34 %; Median = -42,6 %) auf 40,2 U/L (SD = 20,62 U/L; Median = 36,0 U/L) reduziert. Zu Studienwoche 144 lag die ALT-Konzentration weiterhin nur noch bei durchschnittlich 38,2 U/L (SD = 15,28; Median = 34,0) und 10/23 Patienten (43 %) mit auffälligem Lebertumoren zur Baseline zeigten eine Normalisierung der ALT-Konzentration. Auch der Anteil an Patienten mit einer ALT-Konzentration im Normbereich nahm unter der Behandlung mit Sebelipase alfa ausgehend von 8/31 Patienten (26 %) zur Baseline deutlich zu, sodass in der Studienwoche 144 bei 13/19 Patienten (68 %) normale ALT-Konzentrationen vorlagen.

Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 wiesen die Patienten zur Baseline eine deutlich erhöhte und außerhalb des Normbereichs liegende ALT-Konzentration auf. Sie betrug im Mittel bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten 92,42 U/L (SD = 35,94 U/L; Median = 85,5 U/L). Wie in der Studie LAL-CL06 konnte unter der Behandlung mit Sebelipase alfa die ALT-Konzentration reduziert werden, sodass zur letzten Nachuntersuchung noch eine durchschnittliche ALT-Konzentration von 51,04 U/L



(SD = 28,99 U/L; Median = 41,0 U/L) gemessen wurde. Dies entsprach einer durchschnittlichen Reduktion von -40,4 % (SD = 33,5 %; Median = -53,3 %). Auch der Anteil der Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration reduzierte sich von 98,6 % auf 50,0 %. Im Gegensatz dazu erhöhte sich die mittlere ALT-Konzentration der europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten leicht von einem Baseline-Wert von 62,97 U/L (SD = 33,28 U/L; Median = 54,0 U/L) auf 66,79 U/L (SD = 40,14 U/L; Median = 59,0 U/L) zur letzten Nachuntersuchung mit einem gleichbleibend hohen Anteil an Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration von 78,1 %. Die Vorteile von Sebelipase alfa hinsichtlich des Eintretens einer ALT-Normalisierung waren statistisch signifikant ( $p = 0,0003$ ).

#### 4.3.2.3.3.10 Cholesterinspiegel – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-194: Operationalisierung des Cholesterinspiegels – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien- übergreifend	In Folge der progressiven Speicherung von Cholesterinestern und teilweise auch Triglyzeriden in verschiedenen Organsystemen, die durch den Enzymdefekt ausgelöst wird, kommt es beim LAL-Mangel zu einer Störung des Lipidmetabolismus und Dyslipidämie. Schwere Dyslipidämien stehen im Zusammenhang mit dem sehr frühen Auftreten von Atherosklerose und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.
LAL-CL06	Die Blutproben zur Messung des Cholesterinspiegels (anhand der LDL-C- und HDL-C-Konzentration in mg/dL) wurden während des Screenings und an Woche 0, jede 4 Wochen bis Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen sowie zum Studienende entnommen. Dargestellt werden die absoluten Werte zur Baseline, Studienwoche 48, 96 und 144, wobei jeweils deskriptiv der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, Minimum und Maximum angegeben werden. Darüber hinaus wird eine absolute und prozentuale Änderung relativ zur Baseline ermittelt.
ALX-LALD-501	Die Bestimmung der Cholesterinwerte LDL-C und HDL-C ist im Patientenregister ALX-LALD-501 zum Einschluss in das Register sowie nachfolgend alle 6 Monate vorgesehen. Bei Patienten, die mit Sebelipase alfa behandelt werden, sollen LDL-C und HDL-C sowohl zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register sowie kurz vor Beginn der Behandlung mit Sebelipase alfa bestimmt werden. Dabei sollten bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Sebelipase alfa bereits vor Einschluss in das Register begonnen hat, die aktuellsten verfügbaren Messungen, die vor Behandlungsbeginn durchgeführt wurden, dokumentiert werden. Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Sebelipase alfa nach dem Einschluss in das Register begonnen wird, soll die Ermittlung von LDL-C und HDL-C wann immer möglich vor Behandlungsbeginn erfolgen. Wenn kurz vor Behandlungsbeginn keine Bestimmung von LDL-C und HDL-C erfolgen kann, soll die letzte verfügbare Messung verwendet werden.  Für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, für die sowohl zur Baseline als auch zu mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt Daten vorlagen, wurden die absoluten LDL-C- und HDL-C-Werte über die Zeit deskriptiv dargestellt. Außerdem wurden die Patienten nach Einnahme lipidverändernder Medikamente unterteilt und für jede Patientengruppe die absoluten LDL-C- und HDL-C-Werte zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung sowie die absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline deskriptiv dargestellt.  Für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurden zunächst die

absoluten LDL-C- und HDL-C-Werte zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung sowie die absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline dargestellt. Ein statistischer Vergleich der Veränderung von LDL-C bzw. HDL-C relativ zur Baseline zwischen den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten und den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mithilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Behandlungsstatus sowie dem Baseline-Wert als Kovariate war vorgesehen, wenn in jeder Patientengruppe mindestens 10 Patienten enthalten waren. Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem LDL-C von  $\geq$  ULN bzw.  $\geq$  1,5-fach ULN und die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem HDL-C von  $\leq$  LLN ermittelt. Wie bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde auch bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter außerdem eine Unterteilung der Patienten nach Einnahme lipidverändernder Medikamente vorgenommen und für jede Patientengruppe die absoluten LDL-C- und HDL-C-Werte zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung sowie die absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline deskriptiv dargestellt.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Cholesterinspiegel – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL06	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ALX-LALD-501	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Cholesterinspiegel (LDL-C und HDL-C) wurde anhand von laborparametrischen Analysen auf Basis objektiver Referenzwerte erhoben und nach klinischen Standards beurteilt, sodass eine Verzerrung aufgrund der Art und Weise der Endpunkterhebung nicht zu erwarten ist. Bei allen relevanten Studien handelt es sich jedoch um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Bedingt durch das nicht-interventionelle Design des Patientenregisters ALX-LALD-501 ist das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse ebenfalls als hoch einzuschätzen. Für den Endpunkt Cholesterinspiegel ist somit insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

#### ALX-LALD-501 (Patientenregister)

Tabelle 4-196: LDL-C und HDL-C (in mg/dL) über die Zeit bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Statistik	Globale Patienten (N=16)		Europäische Patienten (N=13)	
	LDL-C	HDL-C	LDL-C	HDL-C
<b>Baseline</b>				
n	5	3	4	3
MW (SD)	114,8 (40,65)	13,9 (5,41)	106,7 (42,09)	13,9 (5,41)
Median (Min; Max)	124,5 (46; 147)	11,6 (10; 20)	118,7 (46; 143)	11,6 (10; 20)
<b>6 Monate</b>				
n	2	1	2	1
MW (SD)	82,6 (34,73)	12,8 (-)	82,6 (34,73)	12,8 (-)
Median (Min; Max)	82,6 (58; 107)	12,8 (13; 13)	82,6 (58; 107)	12,8 (13; 13)
<b>18 Monate</b>				
n	1	0	1	0
MW (SD)	118,3 (-)	-	118,3 (-)	-
Median (Min; Max)	118,3 (118; 118)	-	118,3 (118; 118)	-
<b>24 Monate</b>				
n	1	0	1	0
MW (SD)	135,0 (-)	-	135,0 (-)	-
Median (Min; Max)	135,0 (135; 135)	-	135,0 (135; 135)	-
<b>30 Monate</b>				
n	2	0	1	0
MW (SD)	101,3 (26,80)	-	120,3 (-)	-
Median (Min; Max)	101,3 (82; 120)	-	120,3 (120; 120)	-
<b>36 Monate</b>				
n	1	0	0	0
MW (SD)	112,9 (-)	-	-	-
Median (Min; Max)	112,9 (113; 113)	-	-	-
<b>42 Monate</b>				
n	3	1	2	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Globale Patienten (N=16)		Europäische Patienten (N=13)	
	LDL-C	HDL-C	LDL-C	HDL-C
MW (SD)	141,9 (98,89)	37,5 (-)	161,6 (131,25)	37,5 (-)
Median (Min; Max)	102,5 (69; 254)	37,5 (38; 38)	161,6 (69; 254)	37,5 (38,0; 38,0)
<b>48 Monate</b>				
n	1	1	1	1
MW (SD)	126,8 (-)	30,2 (-)	126,8 (-)	30,2 (-)
Median (Min; Max)	126,8 (127; 127)	30,2 (30,0; 30,0)	126,8 (127,0; 127,0)	30,2 (30,0; 30,0)
<b>54 Monate</b>				
n	1	1	1	1
MW (SD)	101,3 (-)	37,1 (-)	101,3 (-)	37,1 (-)
Median (Min; Max)	101,3 (101; 101)	37,1 (37; 37)	101,3 (101; 101)	37,1 (37; 37)
<b>66 Monate</b>				
n	1	2	1	2
MW (SD)	88,0 (-)	20,3 (1,37)	88,0 (-)	20,3 (1,37)
Median (Min; Max)	88,0 (88; 88)	20,3 (19; 21)	88,0 (88; 88)	20,3 (19; 21)
<b>72 Monate</b>				
n	1	1	1	1
MW (SD)	73,5 (-)	19,3 (-)	73,5 (-)	19,3 (-)
Median (Min; Max)	73,5 (73; 73)	19,3 (19; 19)	73,5 (73; 73)	19,3 (19; 19)
<b>90 Monate</b>				
n	1	1	1	1
MW (SD)	55,7 (-)	19,3 (-)	55,7 (-)	19,3 (-)
Median (Min; Max)	55,7 (56; 56)	19,3 (19; 19)	55,7 (56; 56)	19,3 (19; 19)
<b>102 Monate</b>				
n	1	1	1	1
MW (SD)	49,1 (-)	20,1 (-)	49,1 (-)	20,1 (-)
Median (Min; Max)	49,1 (49; 49)	20,1 (20; 20)	49,1 (49; 49)	20,1 (20; 20)
<b>108 Monate</b>				
n	1	1	1	1
MW (SD)	59,2 (-)	22,4 (-)	59,2 (-)	22,4 (-)
Median (Min; Max)	59,2 (59; 59)	22,4 (22; 22)	59,2 (59; 59)	22,4 (22; 22)
Sowohl für den Zeitpunkt Baseline als auch für jeden Post-Baseline-Zeitpunkt wurde ein Fenster von 6 Monaten vor bis einschließlich des genannten Zeitpunktes verwendet.				
In die Analyse wurden Patienten eingeschlossen, für die sowohl zur Baseline als auch zu mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt Daten vorlagen.				

In Tabelle 4-196 sind die LDL-C- und HDL-C-Werte bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter über die Zeit im Patientenregister ALX-LALD-501 dargestellt. Dabei betrug der durchschnittliche LDL-C-Wert der 5/16 globalen Patienten, von denen Daten vorlagen, zur Baseline 114,8 mg/dL (SD = 40,65, Median = 124,5). Bei den 4/13 europäischen Patienten mit LDL-C-Werten zur Baseline lag der mittlere LDL-C-Wert bei 106,7 mg/dL (SD = 42,09, Median = 118,7). Nach 6 Monaten Behandlung mit Sebelipase alfa konnten die LDL-C-Werte zwei Registerpatienten bestimmt werden. Dabei betrug der LDL-C-Wert im Mittel 82,6 mg/dL (SD = 34,73, Median = 82,6).

Zur Baseline lagen zudem von drei Registerpatienten HDL-C-Werte vor (global: 3/16 Patienten; Europa: 3/13). Dabei lag der mittlere HDL-C-Wert bei 13,9 mg/dL (SD = 5,41, Median = 11,6).

Aufgrund der geringen Patientenzahlen sowie der teilweise stark limitierten Blutmenge, die den jungen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter pro Untersuchung entnommen werden kann, lagen im weiteren Verlauf jeweils nur die HDL-C- und LDL-C-Werte einzelner Patienten vor.

Tabelle 4-197: LDL-C und HDL-C (in mg/dL) bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach Einnahme von lipidverändernden Medikamenten im Patientenregister ALX-LALD-501

Statistik	Globale Patienten (N=16)		Europäische Patienten (N=13)	
	Patienten mit lipidverändernden Medikamenten (N=3)	Patienten ohne lipidverändernde Medikamente (N=13)	Patienten mit lipidverändernden Medikamenten (N=3)	Patienten ohne lipidverändernde Medikamente (N=10)
<b>LDL-C (mg/dL)</b>				
<b>Baseline</b>				
n	1	4	1	3
MW (SD)	124,5 (-)	112,3 (46,51)	124,5 (-)	100,8 (49,46)
Median (Min; Max)	124,5 (125; 125)	128,0 (46; 147)	124,5 (125; 125)	112,9 (46; 143)
<b>Letzter berichteter Wert</b>				
n	1	4	1	3
MW (SD)	59,2 (-)	90,2 (15,66)	59,2 (-)	86,0 (16,33)
Median (Min; Max)	59,2 (59; 59)	94,7 (69; 102)	59,2 (59; 59)	88,0 (69; 101)
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline</b>				
n	1	4	1	3
MW (SD)	-65,4 (-)	-22,2 (51,65)	-65,4 (-)	-14,8 (60,58)
Median (Min; Max)	-65,4 (-65; -65)	-44,3 (-55; 55)	-65,4 (-65; -65)	-44,1 (-55; 55)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Globale Patienten (N=16)		Europäische Patienten (N=13)	
	Patienten mit lipidverändernden Medikamenten (N=3)	Patienten ohne lipidverändernde Medikamente (N=13)	Patienten mit lipidverändernden Medikamenten (N=3)	Patienten ohne lipidverändernde Medikamente (N=10)
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>				
n	1	4	1	3
MW (SD)	-52,50 (-)	2,63 (77,220)	-52,50 (-)	13,60 (90,673)
Median (Min; Max)	-52,50 (-52,5; -52,5)	-34,40 (-39,0; 118,3)	-52,50 (-52,5; -52,5)	-38,50 (-39,0; 118,3)
<b>Zeit zwischen Baseline und letztem berichteten Wert (Jahre)</b>				
n	1	4	1	3
MW (SD)	8,60 (8,6; 8,6)	4,08 (1,037)	8,60 (-)	4,37 (1,050)
Median (Min; Max)	8,60; 8,60	3,85 (3,2; 5,4)	8,60 (8,6; 8,6)	4,40 (3,3; 5,4)
<b>HDL-C (mg/dL)</b>				
<b>Baseline</b>				
n	1	2	1	2
MW (SD)	10,1 (-)	15,9 (6,02)	10,1 (-)	15,9 (6,02)
Median (Min; Max)	10,1 (10; 10)	15,9 (12; 20)	10,1 (10; 10)	15,9 (12; 20)
<b>Letzter berichteter Wert</b>				
n	1	2	1	2
MW (SD)	22,4 (-)	28,2 (12,58)	22,4 (-)	28,2 (12,58)
Median (Min; Max)	22,4 (22; 22)	28,2 (19; 37)	22,4 (22; 22)	28,2 (19; 37)
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline</b>				
n	1	2	1	2
MW (SD)	12,4 (-)	12,4 (6,56)	12,4 (-)	12,4 (6,56)
Median (Min; Max)	12,4 (12; 12)	12,4 (8; 17)	12,4 (12; 12)	12,4 (8; 17)
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>				
n	1	2	1	2
MW (SD)	123,10 (-)	75,65 (12,657)	123,10 (-)	75,65 (12,657)
Median (Min; Max)	123,10 (123,1; 123,1)	75,65 (66,7; 84,6)	123,10 (123,1; 123,1)	75,65 (66,7; 84,6)
<b>Zeit zwischen Baseline und letztem berichteten Wert (Jahre)</b>				
n	1	2	1	2
MW (SD)	8,60 (-)	4,75 (0,495)	8,60 (-)	4,75 (0,495)
Median (Min; Max)	8,60 (8,6; 8,6)	4,75 (4,4; 5,1)	8,60 (8,6; 8,6)	4,75 (4,4; 5,1)
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten. Dabei wurde ein Fenster von 12 Monaten vor bis einschließlich Baseline verwendet. Patienten mit lipidverändernden Medikamenten sind Patienten, die Medikamente zur Kontrolle der				

Statistik	Globale Patienten (N=16)		Europäische Patienten (N=13)	
	Patienten mit lipidverändernden Medikamenten (N=3)	Patienten ohne lipidverändernde Medikamente (N=13)	Patienten mit lipidverändernden Medikamenten (N=3)	Patienten ohne lipidverändernde Medikamente (N=10)
Lipidspiegel einnehmen. Patienten ohne lipidverändernde Medikamente sind Patienten, die keine Medikamente zur Kontrolle der Lipidspiegel einnehmen. In die Analyse waren nur Patienten eingeschlossen, von denen sowohl zur Baseline als auch zur letzten verfügbaren Messung Daten vorlagen.				

In Tabelle 4-197 sind die LDL-C- und HDL-C-Werte der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach Einnahme von lipidverändernden Medikamenten im Patientenregister ALX-LALD-501 dargestellt. Zur Baseline erhielten drei Registerpatienten (global: 3/16 Patienten; Europa: 3/13 Patienten) lipidverändernde Medikamente. Die verbleibenden 13/16 globalen bzw. 10/13 europäischen Patienten berichteten nicht von der Einnahme lipidverändernder Medikamente.

Zur Baseline lag nur von einem Registerpatienten, der lipidverändernde Medikamente einnahm, der LDL-C-Wert vor, welcher 124,5 mg/dL betrug. Der letzte berichtete LDL-C-Wert dieses Patienten wurde 8,6 Jahre nach der Baseline erfasst und lag bei 59,2 mg/dL. Damit hatte sich der LDL-C-Wert bei diesem Patienten um -65,4 mg/dL bzw. -52,5 % verändert und somit deutlich reduziert. Es lagen zudem zur Baseline von 4/13 globalen bzw. 3/10 europäischen Patienten, die keine lipidverändernden Medikamente einnahmen, LDL-C-Werte vor. Der mittlere LDL-C-Wert zur Baseline betrug bei den globalen Patienten ohne lipidverändernde Medikamente 112,3 mg/dL (SD = 46,51, Median = 128,0) bzw. bei den europäischen Patienten 100,8 mg/dL (SD = 49,46, Median = 112,9). Bis zur letzten verfügbaren Messung, die im Mittel 4,1 Jahre (SD = 1,0, Median = 3,9) nach Baseline durchgeführt wurde, hatte sich der LDL-C-Wert der globalen Patienten ohne lipidverändernde Medikamente um durchschnittlich -22,2 mg/dL (SD = 51,65, Median = -44,3) bzw. um 2,7 % (SD = 77,2, Median = -34,4) verändert und betrug damit im Mittel 90,2 mg/dL (SD = 15,66, Median = 94,7). Bei den europäischen Patienten ohne lipidverändernde Medikamente war eine Veränderung des LDL-C-Wertes um durchschnittlich -14,8 mg/dL (SD = 60,58, Median = -44,1) bzw. 13,6 % (SD = 90,7, Median = -38,4) zu beobachten. Der letzte verfügbare LDL-C-Wert dieser Patienten, der im Mittel 4,4 Jahre (SD = 1,1, Median = 4,4) nach Baseline ermittelt wurde, betrug damit 86,0 mg/dL (SD = 16,33, Median = 88,0).

Zur Baseline lag auch von einem Registerpatienten, der lipidverändernde Medikamente erhielt, der HDL-C-Wert vor. Dieser betrug 10,1 mg/dL. Zur letzten Messung, die 8,6 Jahre nach Baseline durchgeführt wurde, betrug der HDL-C-Wert dieses Patienten 22,4 mg/dL und war damit um 12,4 mg/dL bzw. um 123,1 % angestiegen. Außerdem lagen zur Baseline zwei Registerpatienten (global: 2/13 Patienten; Europa: 2/10 Patienten), die keine lipidverändernden Medikamente einnahmen, HDL-C-Werte vor. Diese lagen im Durchschnitt bei 76,65 mg/dL (SD = 12,66, Median = 75,65). Bis zur letzten verfügbaren Messung, die im Mittel nach 4,8 Jahren (SD = 0,5, Median = 4,8) durchgeführt wurde, hatten sich die HDL-C-Werte dieser

beiden Patienten um durchschnittlich 12,4 mg/dL (SD = 6,56, Median = 12,4) bzw. um 75,7 % (SD = 12,7, Median = 75,7) erhöht. Damit lag der mittlere letzte verfügbare HDL-C-Wert der Patienten, die keine lipidverändernden Medikamente einnahmen, bei 28,2 mg/dL (SD = 12,58, Median = 28,2).

## Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

### Studie LAL-CL06

#### LDL-C-Konzentration

Tabelle 4-198: LDL-C-Konzentration und Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL06

Zeitpunkt	n	LDL-C (mg/dL)		Änderung relativ zur Baseline		Prozentuale Änderung relativ zur Baseline	
		MW (SD)	Median (Min; Max)	MW (SD)	Median (Min; Max)	MW (SD)	Median (Min; Max)
Baseline <sup>a</sup>	30	159,7 (57,00)	160 (18; 282)	-	-	-	-
Woche 48	28	123,3 (50,73)	122,4 (41; 241)	-42,7 (37,49)	-39,1 (-125; 50)	-26,5 (20,07)	-27,8 (-59; 26)
Woche 96	25	131,7 (51,64)	133,0 (40; 277)	-40,2 (48,64)	-45,2 (-117; 142)	-22,5 (31,08)	-27,5 (-53; 105)
Woche 144	19	116,5 (38,98)	121,0 (42; 176)	-54,2 (37,42)	-52,6 (-112; 32)	-31,2 (20,52)	-34,3 (-59; 23)

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; mg/dL: Milligramm pro Deziliter  
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.

Die absolute LDL-C-Konzentration sowie die Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL06 sind in der Tabelle 4-198 zu sehen. Bei 30/31 Patienten der Studie wurde die LDL-C-Konzentration zur Baseline ermittelt und lag mit einer mittleren LDL-C-Konzentration von 159,7 mg/dL (SD = 57,0 mg/dL; Median = 160 mg/dL) im Durchschnitt oberhalb der ULN von 130 mg/dL.

Zu Studienwoche 48 konnte unter der Behandlung mit Sebelipase alfa die LDL-C-Konzentration der 28/31 Patienten, für die Daten verfügbar waren, im Mittel auf 123,3 mg/dL (SD = 50,73 mg/dL; Median = 122,4 mg/dL) reduziert werden. Die Reduktion betrug durchschnittlich -26,5 % (SD = 20,1 %; Median = -27,8 %) im Vergleich zur Baseline. Über den weiteren Studienverlauf nahm die LDL-C-Konzentration weiter ab und erreichte in Studienwoche 144 einen mittleren Wert von 116,5 mg/dL (SD = 38,98 mg/dL; Median = 121,0 mg/dL). Im Vergleich zur Baseline wurde somit bei den 19/31 Patienten mit vorliegenden Werten eine mittlere Reduktion von -31,2 % (SD = 20,5 %; Median = -34,3 %) erreicht.



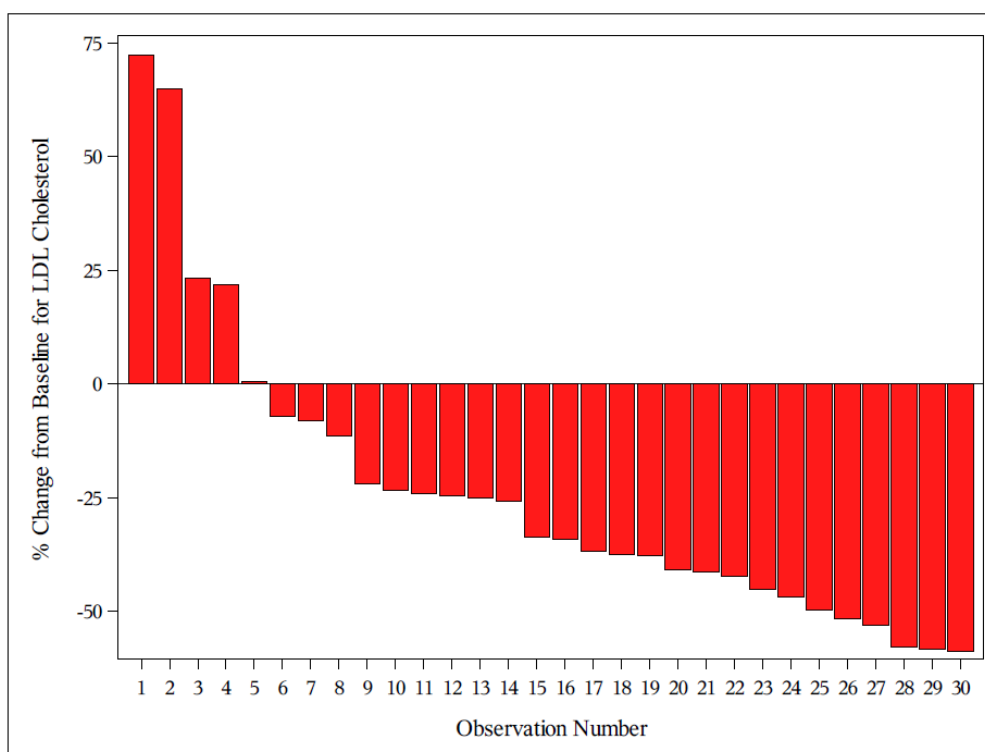


Abbildung 4-14: Prozentuale Veränderung der LDL-C-Werte zur Baseline in der Studie LAL-CL06.

Dargestellt ist die patientenindividuelle prozentuale Veränderung der LDL-C-Konzentration von der Baseline bis zur letzten verfügbaren Messung.

Bei 25/30 Patienten (83 %) wurde zur Studienwoche 144 eine Reduktion der LDL-C-Konzentration im Vergleich zur Baseline in der Studie LAL-CL06 beobachtet (Abbildung 4-14). 16/30 (50 %) Patienten zeigten dabei eine Reduktion von über 25 %. Bei 3/30 Patienten (10 %) lag die Reduktion über 50 %.

Tabelle 4-199: Anzahl und Anteil an Patienten mit erniedrigter, normaler oder erhöhter LDL-C-Konzentration in der Studie LAL-CL06

Zeitpunkt	LDL-C-Konzentration; FAS (N = 31)			
	N	Erniedrigt, n (%)	Normal, n (%)	Erhöht, n (%)
Baseline <sup>a</sup>	30	1 (3)	10 (33)	19 (63)
Woche 48	28	5 (18)	15 (54)	8 (29)
Woche 96	25	4 (16)	9 (36)	12 (48)
Woche 144	19	3 (16)	10 (53)	6 (32)

n: Anzahl der Patienten

Zeitpunkt	LDL-C-Konzentration; FAS (N = 31)		
	N	Erniedrigt, n (%)	Normal, n (%)
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.			

Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit erniedrigter, normaler oder erhöhter LDL-C-Konzentration in der Studie LAL-CL06 sind in Tabelle 4-199 dargestellt. Zur Baseline wies die Mehrzahl der Patienten (19/30 Patienten, 63 %) eine für den LAL-Mangel charakteristische Erhöhung der LDL-C-Konzentration auf. Bei 10/30 Patienten (33 %) lag die LDL-C-Konzentration im Normbereich und nur bei 1/30 Patienten (3 %) war die LDL-C-Konzentration erniedrigt. Nach 48 Wochen Behandlung mit Sebelipase alfa hatte sich der Anteil der Patienten mit normaler LDL-C-Konzentration auf 15/28 Patienten (54 %) erhöht. In Studienwoche 144 war der Anteil an Patienten mit normaler LDL-C-Konzentration mit 10/19 Patienten (53 %) ebenso hoch.

#### HDL-C-Konzentration

Tabelle 4-200: HDL-C-Konzentration und Änderung zur Baseline in der Studie LAL-CL06

Zeitpunkt	n	HDL-C (mg/dL)		Änderung relativ zur Baseline		Prozentuale Änderung relativ zur Baseline	
		MW (SD)	Median (Min; Max)	MW (SD)	Median (Min; Max)	MW (SD)	Median (Min; Max)
Baseline <sup>a</sup>	31	30,7 (9,02)	31,1 (13; 52)	-	-	-	-
Woche 48	29	37,8 (12,31)	36,3 (13; 68)	7,3 (8,89)	5,2 (-8; 38)	26,3 (31,01)	16,8 (-21; 124)
Woche 96	27	38,2 (8,77)	37,1 (24; 58)	7,6 (7,93)	7,9 (-10; 27)	29,8 (30,32)	31,3 (-20; 102)
Woche 144	19	39,2 (9,52)	38,3 (15; 56)	10,2 (8,58)	9,8 (-2; 32)	39,7 (36,69)	30,3 (-10; 132)
n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; mg/dL: Milligramm pro Deziliter							
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.							

Die Ergebnisse zur Änderung der HDL-C-Konzentration der Studie LAL-CL06 sind in der Tabelle 4-200 dargestellt. Zur Baseline lag die durchschnittliche HDL-C-Konzentration der 31 Patienten der Studie LAL-CL06 bei 30,7 mg/dL (SD = 9,02 mg/dL; Median = 31,1 mg/dL). Zu Studienwoche 48 wurde die HDL-C-Konzentration bei den 29/31 Patienten mit verfügbaren Werten im Mittel auf 37,8 mg/dL (SD = 12,31; Median = 36,3 mg/dL) erhöht, was einer relativen Änderung von 26,3 % (SD = 31,01 %; Median = 16,8 %) entspricht. Diese Konzentration blieb über den weiteren Studienverlauf vergleichbar, sodass zur Studienwoche 144 eine durchschnittliche HDL-C-Konzentration von 39,2 mg/dL (SD = 9,52 mg/dL; Median = 38,3 mg/dL) bei 19/31 Patienten mit verfügbaren Werten vorlag. Im Vergleich zur Baseline hatte sich somit die HDL-C-Konzentration an Studienwoche 144 um durchschnittlich

39,7 % (SD = 36,69 %; Median = 30,3 %) erhöht. Obwohl sich die HDL-C-Konzentration über die gesamte Studiendauer erhöhte, lag sie in der Studienwoche 144 noch nicht im Normbereich.

Tabelle 4-201: Anzahl und Anteil an Patienten mit erniedrigter, normaler oder erhöhter HDL-C-Konzentration in der Studie LAL-CL06

Zeitpunkt	HDL-C-Konzentration; FAS (N = 31)			
	N	Erniedrigt, n (%)	Normal, n (%)	Erhöht, n (%)
Baseline <sup>a</sup>	31	22 (71)	9 (29)	0 (0)
Woche 48	29	14 (48)	15 (52)	0 (0)
Woche 96	27	12 (44)	15 (56)	0 (0)
Woche 144	19	7 (37)	12 (63)	0 (0)

n: Anzahl der Patienten  
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.

Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit erniedrigter, normaler oder erhöhter HDL-C-Konzentration in der Studie LAL-CL06 sind in Tabelle 4-201 dargestellt. Zur Baseline sowie in den Wochen 48, 96 und 144 wies kein Patient eine erhöhte HDL-C-Konzentration auf. Stattdessen lag zur Baseline bei der Mehrzahl der Patienten (22/31 Patienten, 71 %) eine für den LAL-Mangel charakteristische erniedrigte HDL-C-Konzentration vor. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa war eine deutliche Erhöhung des Anteils an Patienten mit einer HDL-C-Konzentration im Normbereich zu beobachten. So wiesen nach 48 Wochen bereits über die Hälfte der Patienten (15/29 Patienten, 52 %) eine normale HDL-C-Konzentration auf. Bis Woche 144 erhöhte sich der Anteil an Patienten mit normaler HDL-C-Konzentration weiter auf 12/19 Patienten (63 %).

#### ALX-LALD-501 (Patientenregister)

Tabelle 4-202: LDL-C und HDL-C (in mg/dL) bei niemals und jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Statistik	Globale Patienten (N=148)		Europäische Patienten (N=119)	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35)	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113)	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34)	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85)
<b>LDL-C (mg/dL)</b>				
<b>Baseline</b>				
n	28	93	27	70
MW (SD)	147,9 (73,40)	195,7 (61,50)	146,8 (74,59)	195,6 (62,30)
Median (Min; Max)	134,0 (38; 295)	193,7 (66; 360)	133,0 (38; 295)	191,8 (66; 360)

Statistik	Globale Patienten (N=148)		Europäische Patienten (N=119)	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35)	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113)	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34)	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85)
Patienten mit Angabe des Referenzbereichs (n)	25	89	24	67
≥ ULN, n (%)	15 (60,0)	74 (83,1)	14 (58,3)	56 (83,6)
≥ 1,5-fach ULN, n (%)	6 (24,0)	43 (48,3)	6 (25,0)	31 (46,3)
<b>Letzte Nachuntersuchung</b>				
n	28	93	27	70
MW (SD)	146,4 (68,15)	154,0 (75,01)	145,7 (69,33)	163,0 (80,28)
Median (Min; Max)	133,1 (39; 282)	145,0 (41; 339)	127,0 (39; 282)	153,1 (41; 399)
Patienten mit Angabe des Referenzbereichs (n)	26	85	25	65
≥ ULN, n (%)	16 (61,5)	44 (51,8)	15 (60,0)	34 (52,3)
≥ 1,5-fach ULN, n (%)	7 (26,9)	21 (24,7)	7 (28,0)	15 (23,1)
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline</b>				
n	28	93	27	70
MW (SD)	-1,5 (40,78)	-41,7 (65,13)	-1,2 (41,52)	-32,6 (63,29)
Median (Min; Max)	-9,5 (-55; 159)	-48,0 (-194; 138)	-9,0 (-55; 159)	-35,4 (-192; 138)
p-Wert <sup>a</sup>	0,0454		0,1132	
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>				
n	28	93	27	70
MW (SD)	5,75 (35,843)	-19,61 (32,920)	6,17 (36,454)	-16,02 (31,235)
Median (Min; Max)	-5,30 (-35,8; 152,0)	-24,90 (-70,9; 110,1)	-4,9 (-35,8; 152,0)	-22,8 (-70,9; 66,0)
<b>HDL-C (mg/dL)</b>				
<b>Baseline</b>				
n	30	94	29	72
MW (SD)	41,2 (14,62)	33,7 (8,83)	41,2 (14,87)	33,8 (8,15)
Median (Min; Max)	38,6 (21; 77)	33,0 (10; 50)	38,3 (21; 77)	33,0 (16; 50)
Patienten mit Angabe des Referenzbereichs (n)	24	90	23	70
≤ LLN, n (%)	15 (62,5)	55 (61,1)	15 (65,2)	42 (60,0)
<b>Letzte Nachuntersuchung</b>				
n	30	94	29	72
MW (SD)	44,0 (11,57)	43,0 (10,61)	43,9 (11,76)	43,4 (10,26)
Median (Min; Max)	42,8 (25; 68)	42,9 (17; 68)	42,5 (25; 68)	43,0 (20; 68)

Statistik	Globale Patienten (N=148)		Europäische Patienten (N=119)	
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=35)	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=113)	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=34)	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt (N=85)
Patienten mit Angabe des Referenzbereichs (n)	26	85	25	67
≤ LLN, n (%)	12 (46,2)	33 (38,8)	12 (48,0)	23 (34,3)
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline</b>				
n	30	94	29	72
MW (SD)	2,7 (9,67)	9,3 (8,54)	2,7 (9,84)	9,6 (9,19)
Median (Min; Max)	2,5 (-25; 27)	8,2 (-11; 36)	1,9 (-25; 27)	8,2 (-11; 36)
p-Wert <sup>a</sup>	0,0230		0,0392	
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>				
n	30	94	29	72
MW (SD)	11,40 (26,144)	31,59 (31,139)	11,56 (26,592)	32,33 (33,034)
Median (Min; Max)	6,95 (-32,5; 100,0)	25,90 (-26,2; 143,8)	7,10 (-32,5; 100,0)	25,9 (-26,2; 143,8)
In die Analyse waren nur Patienten eingeschlossen, von denen sowohl zur Baseline als auch zur letzten verfügbaren Messung Daten vorlagen.				
a: Der p-Wert wurde mithilfe einer ANCOVA mit dem Baseline-Wert als Kovariate ermittelt. Dieser statistische Vergleich, der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten war nur vorgesehen, wenn in jeder Patientengruppe mindestens 10 Patienten enthalten waren.				

Tabelle 4-202 zeigt die LDL-C- und HDL-C-Werte der im Patientenregister ALX-LALD-501 eingeschlossenen niemals und jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.

Zur Baseline lagen von 28/35 globalen bzw. von 27/34 europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten LDL-C-Werte vor. Diese betragen im Mittel bei den globalen Patienten 147,9 mg/dL (SD = 73,4, Median = 134,0) bzw. bei den europäischen Patienten 146,8 mg/dL (SD = 74,59, Median = 133,0). Bei 15/25 globalen Patienten (60,0 %) bzw. bei 14/24 europäischen Patienten (58,3 %), die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, lag der LDL-C-Wert zur Baseline oberhalb der oberen Normgrenze. Bei 6/25 globalen (24,0 %) und 6/24 europäischen Patienten (25,0 %) war der LDL-C-Wert sogar um mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze erhöht. Zur Baseline waren außerdem LDL-C-Werte von 93/113 globalen bzw. von 70/85 europäischen Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, verfügbar. Bei den globalen Patienten lag der mittlere LDL-C-Wert zur Baseline bei 195,7 mg/dL (SD = 61,5, Median = 193,7) bzw. bei den europäischen Patienten bei mittleren 195,6 mg/dL (SD = 62,3, Median = 191,8). Dabei waren die LDL-C-Werte zur Baseline bei 74/89 globalen (83,1 %) bzw. bei 56/67 europäischen Patienten (83,6 %) erhöht.

Bei 43/89 globalen (48,3 %) bzw. 31/67 europäischen Patienten (46,3 %) betrug der LDL-C-Wert sogar mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze.

Bis zur letzten Nachuntersuchung hatten sich die LDL-C-Werte der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten global lediglich um durchschnittlich -1,5 mg/dL (SD = 40,78, Median = -9,5) bzw. um 5,8 % (SD = 35,8, Median = -5,3) und in Europa um durchschnittlich -1,2 mg/dL (SD = 41,52, Median = -9,0) bzw. um 6,2 % (SD = 36,5, Median = -4,9) verändert. Der mittlere LDL-C-Wert der globalen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten betrug zur letzten Nachuntersuchung 146,4 mg/dL (SD = 68,15, Median = 133,1). Bei den europäischen Patienten lag der letzte verfügbare LDL-C-Wert im Mittel bei 145,7 mg/dL (SD = 69,33, Median = 127,0). Der Anteil der Patienten mit erhöhten LDL-C-Werten (LDL > ULN) hatte sich dabei im Vergleich zur Baseline auf 16/26 globale (61,5 %) bzw. 15/25 europäische Patienten (60,0 %) erhöht. Bei 7/26 globalen (26,9 %) bzw. 7/25 europäischen Patienten (28,0 %) betrug der LDL-C-Wert sogar mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze.

Im Gegensatz dazu war bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung eine deutliche Reduktion des LDL-C zu beobachten. So hatte sich der LDL-C-Wert der globalen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Mittel um -41,7 mg/dL (SD = 65,13, Median = -48,0) bzw. -19,61 % (SD = 33,0, Median = -24,9) und damit statistisch signifikant stärker reduziert, als bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ( $p = 0,0454$ ). Der mittlere LDL-C-Wert dieser Patienten lag zur letzten Nachuntersuchung bei 154,0 mg/dL (SD = 75,01, Median = 145,0), wobei sich der Anteil der Patienten mit erhöhtem LDL-C-Wert im Vergleich zur Baseline auf 44/85 globale Patienten (51,8 %) reduziert hatte und nur noch bei 21/85 globalen Patienten (24,7 %) eine Erhöhung des LDL-C um mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze vorlag. Bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten betrug der mittlere LDL-C-Wert zur letzten Nachuntersuchung 163,0 mg/dL (SD = 80,28, Median = 153,1) und hatte sich damit relativ zur Baseline um durchschnittlich -32,6 mg/dL (SD = 63,29, Median = -35,4) bzw. -16,0 % (SD = 31,2, Median = -22,8) reduziert. Der Unterschied in der Veränderung der LDL-C-Werte relativ zur Baseline zwischen den europäischen niemals mit Sebelipase alfa und jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,1132$ ). Nichtsdestotrotz hatte sich auch bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Anteil der Patienten mit erhöhtem LDL-C-Wert im Vergleich zur Baseline auf 34/65 europäische Patienten (52,3 %) reduziert und nur noch bei 15/65 europäischen Patienten (23,1 %) war der LDL-C-Wert um mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze erhöht.

HDL-C wurde zur Baseline bei 30/35 globalen und von 29/34 europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ermittelt. Die HDL-C-Werte zur Baseline betragen im Mittel bei den globalen Patienten 41,2 mg/dL (SD = 14,62, Median = 38,6) bzw. bei den europäischen Patienten 41,2 mg/dL (SD = 14,87, Median = 38,3), wobei bei 15/24 globalen Patienten (62,5 %) und bei 15/23 europäischen Patienten (65,2 %), die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, der HDL-C-Wert zur Baseline unterhalb der unteren Normgrenze lag.

Zur Baseline lagen zudem von 94/113 globalen bzw. von 72/85 europäischen Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, HDL-C-Werte vor. Dabei lag der mittlere HDL-C-Wert zur Baseline bei den globalen Patienten bei 33,7 mg/dL (SD = 8,83, Median = 33,0) bzw. bei den europäischen Patienten bei durchschnittlichen bei 33,8 mg/dL (SD = 8,15, Median = 33,0) und war bei 55/90 globalen (61,1 %) bzw. bei 42/70 europäischen Patienten (60,0 %) erniedrigt.

Bis zur letzten Nachuntersuchung hatte sich der HDL-C-Wert der globalen Patienten, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, im Mittel lediglich um 2,7 mg/dL (SD = 9,67, Median = 2,5) bzw. um 11,4 % (SD = 26,1, Median = 7,0) verändert, während bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ein mittlerer Anstieg des HDL-C um 9,3 mg/dL (SD = 8,544, Median = 8,2) bzw. um 31,6 % (SD = 31,1, Median = 25,9) zu beobachten war. Damit war das HDL-C unter der Behandlung mit Sebelipase alfa statistisch signifikant stärker gestiegen als ohne die Behandlung mit Sebelipase alfa ( $p = 0,0230$ ). Zudem wiesen zur letzten Nachuntersuchung noch 12/26 globale niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten (46,2 %) einen HDL-C-Wert unterhalb der unteren Normgrenze auf. Bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten hatte sich der Anteil der Patienten mit erniedrigtem HDL-C dagegen auf 33/85 globale Patienten (38,8 %) reduziert.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei den europäischen Patienten. Hier war bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten eine mittlere Veränderung des HDL-C um 2,7 mg/dL (SD = 9,84, Median = 1,9) bzw. um 11,6 % (SD = 26,6, Median = 7,1) zu beobachten während unter der Behandlung mit Sebelipase alfa das HDL-C um durchschnittlich 9,6 mg/dL (SD = 9,19, Median = 8,2) bzw. um 32,3 % (SD = 33,0, Median = 25,9) angestiegen war. Auch hier war der unter der Behandlung mit Sebelipase alfa beobachtete Anstieg des HDL-C statistisch signifikant größer als bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ( $p = 0,0392$ ). Auch bei den europäischen Patienten betrug der Anteil der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten, die zur letzten Nachuntersuchung ein erniedrigtes HDL-C aufwiesen, 12/25 Patienten (48,0 %), während sich der Anteil der Patienten mit erniedrigtem HDL-C bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten auf 23/67 Patienten (34,3 %) reduziert hatte.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-203: LDL-C und HDL-C (in mg/dL) bei niemals und jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach Einnahme von lipidverändernden Medikamenten im Patientenregister ALX-LALD-501

Statistik	Globale Patienten (N=148)				Europäische Patienten (N=119)			
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt		Jemals mit Sebelipase alfa behandelt		Niemals mit Sebelipase alfa behandelt		Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	
	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=22)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=13)	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=33)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=80)	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=22)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=12)	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=27)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=58)
<b>LDL-C (mg/dL)</b>								
<b>Baseline</b>								
n	18	10	30	63	18	9	26	44
MW (SD)	141,5 (64,88)	159,4 (89,35)	161,0 (59,42)	212,2 (55,69)	141,5 (64,88)	157,6 (94,56)	162,5 (61,55)	215,2 (54,53)
Median (Min; Max)	124,9 (39; 282)	166,5 (38; 295)	156,3 (66; 360)	218,9 (79; 311)	124,9 (39; 282)	157,0 (38; 295)	156,3 (66; 360)	219,1 (79; 311)
<b>Letzter berichteter Wert</b>								
n	18	10	30	63	18	9	26	44
MW (SD)	144,3 (63,81)	150,3 (78,83)	108,8 (42,36)	175,5 (77,78)	144,3 (63,81)	148,5 (83,41)	107,4 (38,12)	195,9 (80,75)
Median (Min; Max)	127,0 (56; 264)	160,0 (39; 282)	98,0 (46; 223)	163,0 (41; 399)	127,0 (56; 264)	154,0 (39; 282)	99,3 (46; 209)	179,0 (41; 399)
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline</b>								
n	18	10	30	63	18	9	26	44
MW (SD)	2,8 (49,26)	-9,2 (17,39)	-52,2 (64,07)	-36,7 (65,54)	2,8 (49,26)	-9,1 (18,44)	-55,2 (58,44)	-19,3 (62,88)
Median (Min; Max)	-9,5 (-55; 159)	-7,5 (-50; 17)	-52,5 (-192; 117)	-43,3 (-194; 138)	-9,5 (-55; 159)	-5,0 (-50; 17)	-52,5 (-192; 66)	-29,8 (-162; 138)
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>								
n	18	10	30	63	18	9	26	44



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Globale Patienten (N=148)				Europäische Patienten (N=119)			
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt		Jemals mit Sebelipase alfa behandelt		Niemals mit Sebelipase alfa behandelt		Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	
	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=22)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=13)	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=33)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=80)	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=22)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=12)	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=27)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=58)
MW (SD)	10,27 (43,501)	-2,39 (12,855)	-25,74 (38,804)	-16,68 (29,613)	10,27 (43,501)	-2,02 (13,579)	-28,27 (30,551)	-8,79 (29,643)
Median (Min; Max)	-5,80 (-35,8; 152,0)	-4,95 (-18,3; 29,8)	-36,20 (-70,9; 110,1)	-20,90 (-68,6; 64,0)	-5,80 (-35,8; 152,0)	-4,20 (-18,3; 29,8)	-34,70 (-70,9; 66,0)	-12,50 (-63,8; 64,0)
<b>Zeit zwischen Baseline und letztem berichteten Wert (Jahre)</b>								
n	18	10	30	63	18	9	26	44
MW (SD)	3,09 (1,577)	2,48 (1,315)	4,45 (1,841)	3,60 (1,634)	3,09 (1,577)	2,54 (1,378)	4,59 (1,791)	3,59 (1,617)
Median (Min; Max)	2,35 (1,1; 5,5)	2,60 (0,8; 4,5)	4,80 (0,5; 7,3)	3,40 (0,6; 8,1)	2,35 (1,1; 5,5)	2,70 (0,8; 4,5)	5,05 (1,0; 7,3)	3,40 (0,6; 8,1)
<b>HDL-C (mg/dL)</b>								
<b>Baseline</b>								
n	19	11	30	64	19	10	26	46
MW (SD)	40,4 (16,27)	42,7 (11,85)	32,6 (8,72)	34,2 (8,90)	40,4 (16,27)	42,5 (12,49)	32,3 (8,89)	34,7 (7,65)
Median (Min; Max)	37,0 (21; 77)	44,0 (21; 61)	32,0 (16; 49)	33,3 (10; 50)	37,0 (21; 77)	44,1 (21; 61)	30,6 (16; 49)	33,3 (18; 50)
<b>Letzter berichteter Wert</b>								
n	19	11	30	64	19	10	26	46
MW (SD)	42,3 (12,31)	46,8 (10,07)	42,8 (11,62)	43,1 (10,21)	42,3 (12,31)	46,8 (10,62)	42,6 (12,39)	43,9 (8,95)
Median (Min; Max)	39,4 (27; 68)	49,0 (25; 57)	43,0 (20; 67)	42,9 (17; 68)	39,4 (27; 68)	50,0 (25; 57)	42,5 (20; 67)	43,0 (29; 68)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistik	Globale Patienten (N=148)				Europäische Patienten (N=119)			
	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt		Jemals mit Sebelipase alfa behandelt		Niemals mit Sebelipase alfa behandelt		Jemals mit Sebelipase alfa behandelt	
	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=22)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=13)	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=33)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=80)	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=22)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=12)	Patienten mit lipid-verändernden Medikamenten (N=27)	Patienten ohne lipid-verändernde Medikamente (N=58)
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline</b>								
n	19	11	30	64	19	10	26	46
MW (SD)	1,9 (10,57)	4,1 (8,17)	10,2 (10,21)	8,8 (7,69)	1,9 (10,57)	4,3 (8,61)	10,3 (10,67)	9,2 (8,33)
Median (Min; Max)	1,9 (-25; 27)	3,0 (-10; 20)	10,0 (-11; 36)	8,0 (-8; 29)	1,9 (-25; 27)	2,4 (-10; 20)	9,1 (-11; 36)	8,2 (-8; 29)
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline</b>								
n	19	11	30	64	19	10	26	46
MW (SD)	10,28 (28,317)	13,33 (23,074)	35,23 (34,424)	29,89 (29,608)	10,28 (28,317)	13,98 (24,215)	35,74 (35,798)	30,41 (31,611)
Median (Min; Max)	7,10 (-32,5; 100,0)	6,80 (-20,8; 65,0)	31,65 (-26,2; 129,9)	23,65 (-18,9; 143,8)	7,10 (-32,5; 100,0)	10,20 (-20,8; 65,0)	29,30 (-26,2; 129,9)	24,90 (-18,9; 143,8)
<b>Zeit zwischen Baseline und letztem berichteten Wert (Jahre)</b>								
n	19	11	30	64	19	10	26	46
MW (SD)	3,13 (1,523)	2,50 (1,249)	4,50 (1,872)	3,62 (1,680)	3,13 (1,523)	2,56 (1,300)	4,65 (1,822)	3,60 (1,669)
Median (Min; Max)	2,60 (1,1; 5,5)	2,70 (0,8; 4,5)	5,05 (0,5; 7,7)	3,40 (0,6; 8,1)	2,60 (1,1; 5,5)	2,70 (0,8; 4,5)	5,20 (1,0; 7,7)	3,40 (0,6; 8,1)
<p>Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten. Dabei wurde ein Fenster von 12 Monaten vor bis einschließlich Baseline verwendet.</p> <p>Patienten mit lipidverändernden Medikamenten sind Patienten, die Medikamente zur Kontrolle der Lipidspiegel einnehmen. Patienten ohne lipidverändernde Medikamente sind Patienten, die keine Medikamente zur Kontrolle der Lipidspiegel einnehmen.</p> <p>In die Analyse waren nur Patienten eingeschlossen, von denen sowohl zur Baseline als auch zur letzten verfügbaren Messung Daten vorlagen.</p>								

In Tabelle 4-203 sind die LDL-C- und HDL-C-Werte der niemals und jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach Einnahme von lipidverändernden Medikamenten im Patientenregister ALX-LALD-501 dargestellt. Dabei zeigte sich auch hier bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten eine im Mittel numerisch größere Reduktion der LDL-C-Werte von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung als bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten. So hatte sich in der globalen Kohorte des Registers das LDL-C der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten bei Einnahme lipidverändernder Medikamente um durchschnittlich 2,8 mg/dL (SD = 49,26, Median = -9,5) bzw. um 10,3 % (SD = 43,5, Median = -5,8) und ohne Einnahme lipidverändernder Medikamente um durchschnittlich -9,2 mg/dL (SD = 17,39, Median = -7,5) bzw. um -2,4 % (SD = 12,9, Median = -5,0) verändert. Im Gegensatz dazu war bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten eine mittlere Reduktion des LDL-C von -52,2 mg/dL (SD = 64,07, Median = -52,5) bzw. -25,7 % (SD = 38,8, Median = -36,2) und -36,7 mg/dL (SD = 65,54, Median = -43,3) bzw. -16,6 % (SD = 29,6, Median = -20,9) zu beobachten. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei den europäischen Patienten.

Auch im Hinblick auf HDL-C bestätigten sich die für die gesamten Populationen der niemals und jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten beobachteten Effekte. So war auch hier unabhängig von der Einnahme lipidverändernder Medikamente bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ein numerisch stärkerer Anstieg des HDL-C zu beobachten als bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten. Bei den globalen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten war das HDL-C von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung bei Einnahme lipidverändernder Medikamente um durchschnittlich 1,9 mg/dL (SD = 10,57, Median = 1,9) bzw. um 10,3 % (SD = 28,3, Median = 7,1) und ohne Einnahme lipidverändernder Medikamente um durchschnittlich -4,1 mg/dL (SD = 8,17, Median = 3,0) bzw. um 13,3 % (SD = 23,1, Median = 6,8) gestiegen. Bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten war dagegen ein mittlerer Anstieg des HDL-C von 10,2 mg/dL (SD = 10,21, Median = 10,0) bzw. 35,2 % (SD = 34,4, Median = 31,7) und 8,8 mg/dL (SD = 7,69, Median = 8,0) bzw. 30,0 % (SD = 29,6, Median = 23,7) zu verzeichnen. Bei den europäischen Patienten wurden auch hier sehr ähnliche Ergebnisse beobachtet.

### ***Zusammenfassung Cholesterinspiegel***

Zur Baseline zeigte die Mehrzahl der Patienten der Studie LAL-CL06 eine für den LAL-Mangel charakteristische Dyslipidämie. So wiesen 19/30 Patienten (63 %) eine erhöhte LDL-C-Konzentration und 22/31 Patienten (71 %) eine erniedrigte HDL-C-Konzentration auf. Im Mittel betrug die LDL-C-Konzentration 159,7 mg/dL (SD = 57,0 mg/dL; Median = 160 mg/dL), während die die HDL-C-Konzentration bei durchschnittlich 30,7 mg/dL (SD = 9,02 mg/dL; Median = 31,1 mg/dL) lag. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa wurde sowohl eine Reduktion der LDL-C-Konzentration als auch eine Erhöhung der HDL-C-Konzentration beobachtet. Diese Effekte zeigten sich schon zu Studienwoche 48 und blieben über die gesamte Studiendauer bestehen. So wurde in der Studienwoche 144 bei 19/31 Patienten mit verfügbaren Werten eine mittlere LDL-C-Konzentration von 116,5 mg/dL (SD = 38,98 mg/dL; Median = 121,0) und eine mittlere HDL-C-Konzentration von 39,2 mg/dL (SD = 9,52 mg/dL; Median = 38,3 mg/dL) gemessen. Außerdem war eine

deutliche Erhöhung des Anteils an Patienten mit normaler LDL-C- oder HDL-C-Konzentration zu beobachten. In Studienwoche 144 wiesen 10/19 Patienten (53 %) eine normale LDL-C-Konzentration und 12/19 Patienten (63 %) eine normale HDL-C-Konzentration auf. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa trat somit eine Normalisierung und Stabilisierung des Cholesterinspiegels ein.

Diese Ergebnisse wurden im Patientenregister ALX-LALD-501 bestätigt. So reduzierte sich bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten die LDL-C-Konzentration bis zur letzten Nachuntersuchung deutlich um durchschnittlich -16 % (SD = 31,2 %; Median = -22,8 %) sowie der Anteil der Patienten mit erhöhtem LDL-C von 83,6 % auf 52,3 %. Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten waren dagegen keine wesentlichen Veränderungen der LDL-C-Konzentration und des Anteils der Patienten mit einem erhöhten LDL-C zu beobachten. In der globalen Patientenkohorte war der Unterschied in der absoluten Reduktion der LDL-C-Konzentration zwischen den jemals und den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten statistisch signifikant ( $p = 0,0460$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf die HDL-C-Konzentration. Dabei wurde bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten bis zur letzten Nachuntersuchung eine signifikant stärkere Erhöhung der HDL-C-Konzentration beobachtet als bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ( $p = 0,0393$ ). Auch der Anteil der Patienten mit erniedrigtem HDL-C reduzierte sich bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten deutlich von 60 % auf 34,3 %.

#### 4.3.2.3.3.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-204: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LAL-CL06	<p><b>CLDQ</b></p> <p>Der CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire)-Fragebogen ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (93).</p> <p>Der CLDQ beinhaltet 29 Items in den folgenden Domänen: Fatigue, Aktivität, emotionale Funktion, abdominale Symptome, systemische Symptome und Beunruhigung/Sorgen. Für jede Domäne gibt es Antwortoptionen in Form einer 7-Punkte-Skala von der schlechtesten (0 = jederzeit/immer) bis zur besten Funktion (7 = zu keiner Zeit/nie). Die Scores der einzelnen Domänen und der Gesamtscore haben jeweils eine Spanne von 1 bis 7. höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin.</p> <p>Der CLDQ-Fragebogen wurde von Patienten <math>\geq 17</math> Jahren (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) während des Screenings, zur Baseline sowie zu den Studienwochen 24, 36, 48, 72, 84, 96, 120 und 144 selbst ausgefüllt.</p> <p><b>PedsQL™</b></p>

	<p>PedsQL™ (Pediatric Quality of Life Inventory) Version 4.0 ist ein Fragebogen zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern (94).</p> <p>PedsQL™ enthält vier multidimensionale Skalen mit insgesamt 23 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• körperliche Funktionsfähigkeit (8 Items)</li> <li>• emotionale Funktionsfähigkeit (5 Items)</li> <li>• soziale Funktionsfähigkeit (5 Items)</li> <li>• schulische Funktionsfähigkeit (5 Items)</li> </ul> <p>Es werden der Gesamtscore (alle 23 Items), zwei Summenskalen-Scores, eine Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) und eine Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Items) berichtet.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion (nie), 4 = schlechteste Funktion (immer)); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 überführt. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin. Die MCID für eine klinische relevante Veränderung liegt bei einer Veränderung des Gesamtscores um 4,4 Punkte (4).</p> <p>Der Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) während des Screenings, zur Baseline sowie jede 24. Studienwoche von den Patienten selbst ausgefüllt.</p> <p><b>Statistische Auswertung</b></p> <p>Die Ergebnisse beider Fragebögen werden deskriptiv über Mittelwert und Standardabweichung jeweils zur Baseline und zu den Studienwochen 48, 96 und 144 dargestellt. Außerdem werden die absolute und die prozentuale Änderung des jeweiligen Scores im Vergleich zur Baseline angegeben.</p>
ALX-LALD-501	<p>Der behandelnde Arzt ist angehalten, die Fragebögen CLDQ, PedsQL™ und SF-36 nach eigenem Ermessen (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register und im Anschluss nach subjektiver Entscheidung, mindestens jedoch alle 6 Monate, zu erheben. Bei Patienten, die bereits vor Einschluss in das Register mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wird die jüngste historische Beurteilung vor Beginn der Sebelipase alfa-Behandlung, soweit vorhanden, in den Datenbestand mit aufgenommen.</p> <p>Der CLDQ-Fragebogen wird bei Patienten ab 18 Jahren, der PedsQL™-Fragebogen und SF-36 Fragebogen bei Patienten im Alter von 5 bis &lt; 18 Jahren erhoben.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-205: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL06	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ALX-LALD-501	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand validierter Fragebögen (CLDQ und PedsQL™) von den Patienten selbst ausgefüllt. Bei der Studie LAL-CL06 handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen ist. Bedingt durch das nicht-interventionelle Design des Patientenregisters ALX-LALD-501 ist das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse ebenfalls als hoch einzuschätzen. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter****Studie LAL-CL06**

Tabelle 4-206: Ergebnisse des CLDQ-Fragebogens aus der Studie LAL-CL06 mit Sebelipase alfa (FAS, N = 10)

Zeitpunkt	Gesamtscore	Abdominale Symptome	Fatigue	Systemische Symptome	Aktivität	Emotionale Funktion	Sorgen/Beunruhigung
Baseline <sup>a</sup>							
n	9	9	9	9	9	9	9
MW (SD)	4,7 (1,39)	4,0 (2,19)	4,2 (1,78)	4,9 (1,30)	5,1 (1,95)	4,9 (1,40)	5,1 (1,62)
Median	4,3	3,3	3,4	4,8	6,0	5,4	5,0
Min; Max	2,4; 6,6	1,0; 7,0	2,2; 7,0	3,2; 7,0	1,7; 7,0	2,6; 6,6	2,2; 7,0
Woche 48							
n	7	7	7	7	7	7	7
MW (SD)	4,6 (0,73)	4,6 (1,58)	3,1 (1,11)	4,5 (1,45)	4,9 (1,88)	4,9 (1,79)	5,6 (1,07)
Median	4,7	5,3	3,4	4,6	5,0	5,1	5,8
Min; Max	3,5; 5,6	1,7; 6,0	1,6; 5,0	2,2; 6,8	1,3; 7,0	1,5; 6,6	4,0; 6,8
Woche 96							
n	7	7	7	7	7	7	7
MW (SD)	5,2 (0,89)	5,5 (1,49)	4,6 (1,09)	5,3 (0,94)	5,1 (1,17)	5,4 (0,91)	5,5 (1,33)
Median	5,0	6,3	4,6	5,4	5,0	4,8	5,8
Min; Max	4,3; 6,8	3,3; 7,0	3,4; 6,8	4,4; 7,0	3,7; 6,7	4,6; 6,8	3,8; 7,0
Woche 144							
n	2	2	2	2	2	2	2
MW (SD)	6,2 (0,37)	6,5 (0,71)	5,3 (0,71)	6,6 (0,57)	6,2 (0,24)	6,2 (0,09)	6,6 (0,57)
Median	6,2	6,5	5,3	6,6	6,2	6,2	6,6
Min; Max	6,0; 6,5	6,0; 7,0	4,8; 5,8	6,2; 7,0	6,0; 6,3	6,1; 6,3	6,2; 7,0
<b>Absolute Änderung relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>							
Woche 48							
n	7	7	7	7	7	7	7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Gesamtscore	Abdominale Symptome	Fatigue	Systemische Symptome	Aktivität	Emotionale Funktion	Sorgen/Beunruhigung
MW (SD)	0,40 (0,50)	1,0 (2,25)	-0,3 (0,60)	0,1 (1,13)	0,3 (0,89)	0,3 (1,41)	0,8 (1,95)
Median	0,4	-0,3	-0,2	0,2	0,7	0,4	-0,2
Min; Max	-0,4; 1,0	-1,0; 5,0	-1,2; 0,4	-1,4; 1,6	-1,3; 1,0	-2,5; 2,3	-0,8; 3,6
Woche 96							
n	7	7	7	7	7	7	7
MW (SD)	0,6 (1,06)	1,0 (1,58)	0,5 (1,33)	0,4 (0,48)	0,6 (1,30)	0,4 (0,97)	0,8 (1,46)
Median	0,2	0,3	0,0	0,4	0,7	0,6	0,4
Min; Max	-0,8; 2,2	-0,3; 4,3	-1,2; 2,4	-0,2; 1,2	-1,7; 2,0	-1,0; 2,0	-0,8; 3,2
Woche 144							
n	2	2	2	2	2	2	2
MW (SD)	0,1 (0,27)	0,0 (0,0)	-0,4 (1,13)	0,6 (0,85)	-0,3 (0,94)	0,4 (0,44)	0,0 (0,85)
Median	0,1	0,0	-0,4	0,6	-0,3	0,4	0,0
Min; Max	-0,1; 0,2	0,0; 0,0	-1,2; 0,4	0,0; 1,2	-1,0; 0,3	0,1; 0,8	-0,6; 0,6
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>							
Woche 48							
n	7	7	7	7	7	7	7
MW (SD)	12,3 (16,57)	89,9 (189,49)	-8,7 (18,84)	3,7 (29,38)	7,2 (22,07)	10,0 (43,13)	36,1 (71,73)
Median	9,1	-5,6	-7,7	5,3	11,1	7,9	-2,9
Min; Max	-7,2; 42,7	-28,6; 500,0	-42,9; 12,5	-38,9; 50,0	-22,2; 33,3	-62,5; 85,7	-16,7; 163,6
Woche 96							
n	7	7	7	7	7	7	7
MW (SD)	21,8 (35,18)	41,9 (67,57)	26,3 (50,2)	11,1 (13,99)	28,1 (49,75)	13,8 (30,19)	27,9 (50,2)
Median	3,4	7,1	0,0	8,0	11,1	12,5	6,3
Min; Max	-13,3; 74,8	-5,0; 185,7	-20,7; 109,1	-4,2; 37,5	-27,8; 120,0	-17,4; 76,2	-17,4; 100,0
Woche 144							
n	2	2	2	2	2	2	2
MW (SD)	1,1 (4,45)	0,0 (0,0)	-4,0 (18,53)	12,0 (16,97)	-4,4 (14,07)	8,0 (8,49)	0,3 (12,87)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Gesamtscore	Abdominale Symptome	Fatigue	Systemische Symptome	Aktivität	Emotionale Funktion	Sorgen/Beunruhigung
Median	1,1	0,0	-4,0	12,0	-4,4	8,0	0,3
Min; Max	-2,1; 4,2	0,0; 0,0	-17,1; 9,1	0,0; 24,0	-14,3; 5,6	2,0; 14,0	-8,8; 9,4
<p>n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert            a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.            Der CLDQ-Fragebogen wurde von Patienten <math>\geq 17</math> Jahren selbst ausgefüllt (N = 10).</p>							

Da der CLDQ nur für Patienten im Alter ab 17 Jahren validiert ist, kam die Erhebung nur bei den 10 Patienten der Studie LAL-CL06 in Frage, die dieses Alter zum Zeitpunkt des Einverständnisses erreicht hatten. Der CLDQ-Gesamtscore kann eine maximale Punktzahl von sieben Punkten annehmen, die mit der bestmöglichen Lebensqualität gleichzusetzen ist.

Zu Studienbeginn wiesen die 9/10 Patienten mit vorliegenden Daten einen mittleren Gesamtscore von 4,7 Punkten (SD = 1,39 Punkte; Median = 4,3 Punkte) auf (Tabelle 4-206). Somit hatten die Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Baseline als mäßig beeinträchtigt bewertet. Die mittleren Scores der einzelnen Domänen zur Baseline fielen ähnlich aus. So wurde jeweils in den Bereichen Aktivität (SD = 1,95 Punkte; Median = 6,0 Punkte) und Sorgen/Beunruhigung (SD = 1,62 Punkte; Median = 5,0 Punkte) ein mittlerer Score von durchschnittlich 5,1 Punkten erreicht. Systemische Symptome und emotionale Funktionen wurden zur Baseline mit einer mittleren Punktzahl von 4,9 Punkten (SD = 1,3 Punkte; Median = 4,8 Punkte bzw. SD = 1,4 Punkte; Median = 5,4 Punkte) bewertet. In der Domäne Fatigue wurde ein mittlerer Score von 4,2 Punkten (SD = 1,78 Punkte; Median = 3,4 Punkte) berichtet. Der niedrigste Mittelwert wurde im Bereich der abdominalen Symptome in Höhe von 4,0 Punkten (SD = 2,19 Punkten; Median = 3,3 Punkte) ermittelt.

Zur Studienwoche 48 war der mittlere Gesamtscore von 4,6 Punkten (SD = 0,73 Punkte; Median = 4,7 Punkte) der 7/10 Patienten mit verfügbaren Daten mit dem Gesamtscore zur Baseline vergleichbar. Die Änderung relativ zur Baseline betrug im Mittel 0,4 Punkte (SD = 0,5 Punkte; Median = 0,4 Punkte). Auch in den einzelnen Domänen des CLDQ-Fragebogens waren die erreichten durchschnittlichen Scores der Studienwoche 48 mit denen zur Baseline vergleichbar.

Für die 7/10 Patienten mit Follow-up-Daten in Woche 96 verbesserte sich der CLDQ-Gesamtscore um durchschnittliche 21,8 % (SD = 35,18 %; Median = 3,4 %) auf mittlere 5,2 Punkte (SD = 0,89 Punkte; Median = 5,0 Punkte). Alle Domänen bis auf Fatigue wurden im Durchschnitt mit mehr als 5 Punkten bewertet. Im Vergleich zur Baseline verbesserte sich die Punktzahl der Domänen Sorgen und Beunruhigung um mittlere 27,9 % (SD = 50,2 %; Median = 6,3 %) auf 5,5 Punkte (SD = 1,33 Punkte; Median = 5,8 Punkte). Ebenfalls mittlere 5,5 Punkte (SD = 1,49 Punkte; Median = 6,3 Punkte) wurden in der Domäne abdominale Symptome erreicht, was einer Verbesserung von 41,9 % (SD = 67,57 %; Median = 7,1 %) im Vergleich zur Baseline entsprach. Emotionale Funktion wurde durchschnittlich mit 5,4 Punkten (SD = 0,91 Punkten; Median = 4,8 Punkte) bewertet. Hier betrug die relative Verbesserung zur Baseline im Durchschnitt 13,8 % (SD = 30,19 %; Median = 12,5%). Systemische Symptome verbesserten sich durchschnittlich um 11,1 % (SD = 13,99 %; Median = 8,0 %) auf 5,3 Punkte (SD = 0,94 Punkte; Median = 5,4 Punkte). In der Domäne Aktivität wurde eine durchschnittliche Punktzahl von 5,1 Punkten (SD = 1,17 Punkte; Median = 5,0 Punkte) berichtet. Dabei betrug im Mittel die Verbesserung der Punktzahl relativ zur Baseline 28,1 % (SD = 49,75 %; Median = 11,1 %). Fatigue wurde in der Studienwoche 96 im Durchschnitt um 26,3 % (SD = 50,2 %; Median = 0,0 %) besser bewertet als zur Baseline, sodass eine durchschnittliche Punktzahl von 4,6 Punkten (SD = 1,09 Punkte; Median = 4,6 Punkte) vorlag.

Zu Studienwoche 144 lagen lediglich von 2/10 Patienten Werte vor. Die beiden Patienten erreichten einen mittleren Gesamtscore in Höhe von 6,2 Punkten (SD = 0,37 Punkte; Median = 6,2 Punkte). Die höchste Punktzahl von durchschnittlichen 6,6 Punkten wurde jeweils in den Bereichen systemische Symptome (SD = 0,57 Punkte; Median = 6,6 Punkte) und Sorgen/Beunruhigung (SD = 0,57 Punkte; Median = 6,6 Punkte) erreicht. In den Domänen abdominale Symptome, Aktivität und emotionale Funktion berichteten die Patienten ebenfalls eine mittlere Punktzahl von mehr als 6 Punkten. Am niedrigsten wurde auch von den beiden Patienten Fatigue bewertet, wobei mittlere 5,3 Punkte (SD = 0,71 Punkte; Median = 5,3 Punkte) erreicht wurden.

Tabelle 4-207: Ergebnisse des PedsQL™-Fragebogens aus der Studie LAL-CL06 mit Sebelipase alfa

Zeitpunkt	Gesamtscore	Summen- score körperliche Gesundheit	Summen- score psycho- soziale Gesundheit	Emotionale Funktions- fähigkeit	Soziale Funktions- fähigkeit	Schulische Funktions- fähigkeit
Baseline <sup>a</sup>						
n	14	14	14	14	14	14
MW (SD)	80,9 (14,97)	85,9 (19,14)	78,2 (16,07)	79,6 (18,45)	85,0 (17,76)	70,0 (20,10)
Median	84,8	90,6	81,7	85,0	90,0	70,0
Min; Max	47,8; 97,8	34,4; 100,0	45,0; 96,7	40,0; 100,0	50,0; 100,0	30,0; 100,0
Woche 48						
n	15	15	15	15	15	15
MW (SD)	80,8 (12,46)	87,1 (12,49)	77,4 (14,08)	79,0 (17,13)	84,0 (19,10)	69,3 (15,80)
Median	80,4	90,6	75,0	75,0	85,0	65,0
Min; Max	60,9; 100,0	62,5; 100,0	53,3; 100,0	55,0; 100,0	30,0; 100,0	50,0; 100,0
Woche 96						
n	16	16	16	16	16	16
MW (SD)	80,2 (11,59)	87,3 (10,79)	76,5 (14,63)	78,1 (16,42)	83,4 (22,49)	67,8 (16,83)
Median	82,1	89,1	80,8	82,5	90,0	70,0
Min; Max	58,7; 95,7	65,5; 100,0	50,0; 95,0	50,0; 100,0	30,0; 100,0	30,0; 90,0
Woche 144						
n	13	14	13	14	14	13
MW (SD)	81,3 (11,78)	87,5 (13,92)	78,5 (13,43)	80,7 (15,92)	89,3 (15,30)	67,7 (17,87)
Median	80,4	92,2	76,7	82,5	97,5	65,0
Min; Max	63,0; 98,9	62,5; 100,0	50,0; 98,3	50,0; 100,0	60,0; 100,0	30,0; 100,0
<b>Absolute Veränderung relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>						
Woche 48						
n	14	14	14	14	14	14
MW (SD)	-0,5 (11,63)	0,7 (15,07)	-1,2 (13,59)	-0,7 (17,53)	-0,7 (24,01)	-2,1 (15,53)
Median	1,1	0,0	1,7	0,0	5,0	0,0
Min; Max	-31,5; 15,2	-37,5; 31,3	-28,3; 21,7	-25,0; 35,0	-70,0; 30,0	-35,0; 20,0

Zeitpunkt	Gesamtscore	Summen- score körperliche Gesundheit	Summen- score psycho- soziale Gesundheit	Emotionale Funktions- fähigkeit	Soziale Funktions- fähigkeit	Schulische Funktions- fähigkeit
Woche 96						
n	13	13	13	13	13	13
MW (SD)	1,7 (10,77)	3,4 (17,93)	0,8 (12,94)	2,7 (15,22)	2,7 (23,24)	-3,1 (21,46)
Median	-1,1	0,0	3,3	0,0	0,0	0,0
Min; Max	-15,2; 22,8	-21,9; 37,5	-26,7; 18,3	-20,0; 30,0	-60,0; 40,0	-60,0; 25,0
Woche 144						
n	11	11	11	11	11	11
MW (SD)	1,8 (8,67)	2,0 (17,30)	1,7 (7,67)	-0,5 (14,40)	5,9 (17,86)	-0,5 (13,31)
Median	1,1	0,0	1,7	0,0	5,0	0,0
Min; Max	-9,8; 19,6	-31,1; 31,1	-10,0; 15,0	-20,0; 20,0	-20,0; 50,0	-30,0; 20,0
<b>Prozentuale Veränderung relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>						
Woche 48						
n	14	14	14	14	14	14
MW (SD)	1,1 (15,44)	5,8 (27,91)	0,9 (19,83)	3,2 (30,76)	3,1 (28,90)	1,9 (25,64)
Median	1,1	0,0	2,3	0,0	6,0	0,0
Min; Max	-33,0; 31,8	-37,5; 90,9	-33,3; 48,1	-31,1; 87,5	-70,0; 60,0	-38,9; 66,7
Woche 96						
n	13	13	13	13	13	13
MW (SD)	4,3 (17,10)	11,0 (35,48)	3,1 (17,61)	6,8 (21,91)	7,6 (32,13)	1,0 (23,38)
Median	-1,3	0,0	3,8	0,0	0,0	0,0
Min; Max	-15,9; 47,7	-25,0; 109,1	-33,3; 29,7	-22,2; 42,9	-60,0; 80,0	-66,7; 41,7
Woche 144						
n	11	11	11	11	11	11
MW (SD)	4,2 (14,59)	8,5 (31,39)	3,9 (11,99)	3,1 (23,92)	11,4 (31,68)	2,5 (19,75)
Median	1,1	0,0	1,7	0,0	5,6	0,0
Min; Max	-11,5; 40,9	-33,3; 81,8	-11,5; 27,3	-37,5; 50,0	-20,0; 100,0	-33,3; 36,4
n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert						
a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.						
Der Fragebogen wurde für Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren. Die Skala reicht von 0 (minimale Lebensqualität) bis 100 (maximale Lebensqualität).						

Von 14 der 18 Patienten, welche zum Zeitpunkt des Einverständnisses zwischen 5 und unter 18 Jahren alt waren, wurde der PedsQL™ zur Baseline ausgefüllt (Tabelle 4-207). In allen 5 dargestellten Domänen lagen mittlere Werte von 70,0 bis 85,9 Punkten vor; der Gesamtscore lag bei 80,9 Punkten (SD = 14,97 Punkte; Median = 84,8 Punkte), was auf einer Gesamtskala von bis zu 100 Punkten eine geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität anzeigt. Der Summenscore körperliche Gesundheit betrug zur Baseline im Mittel 85,9 Punkte (SD = 19,14 Punkte; Median = 90,6 Punkte). Soziale Funktionsfähigkeit wurde durchschnittlich mit 85,0 Punkten (SD = 17,76 Punkte; Median = 90,0 Punkte) bewertet. Für die

emotionale Funktionsfähigkeit wurden zur Baseline im Mittel 79,6 Punkte (SD = 18,45 Punkte; Median = 85,0 Punkte) berichtet. Im Summenscore psychosoziale Gesundheit wurden durchschnittlich 78,2 Punkte (SD = 16,07 Punkte; Median = 81,7 Punkte) erreicht. Die niedrigste Punktzahl wurde bei der schulischen Funktionsfähigkeit erreicht, die im Mittel 70,0 Punkte (SD = 20,1 Punkte; Median = 70,0 Punkte) betrug.

Zur Studienwoche 48 blieb der durchschnittliche Gesamtscore der 15/18 Patienten mit verfügbaren Daten mit 80,8 Punkten (SD = 12,46 Punkte; Median = 80,4 Punkte) vergleichbar mit dem mittleren Gesamtscore zur Baseline. Die durchschnittliche absolute Veränderung betrug lediglich -0,5 Punkte (SD = 11,63 Punkte; Median = 1,1 Punkte) und war damit kleiner als die MCID von 4,4 Punkten. Auch bei den Scores der einzelnen Domänen wurden keine wesentlichen Veränderungen beobachtet. Der durchschnittliche Summenscore körperliche Gesundheit erhöhte sich um mittlere 3,4 Punkte (SD = 17,93 Punkte; Median = 0,0 Punkte) auf 87,1 Punkte (SD = 12,49 Punkte; Median = 90,6 Punkte). Bei den übrigen Scores lagen die durchschnittlichen absoluten Abweichungen relativ zur Baseline im Bereich von 0,0 Punkte bis 3,3 Punkte.

16/18 Patienten bewerteten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL™-Gesamtscores zur Studienwoche 96. Dieser betrug durchschnittlich 80,2 Punkte (SD = 11,59 Punkte; Median = 82,1 Punkte), was einer absoluten Verbesserung relativ zur Baseline von 1,7 Punkte (SD = 10,77 Punkte; Median = -1,1 Punkte) entsprach. Damit war die von den Patienten berichtete Verbesserung im Gesamtscore kleiner als die MCID von 4,4 Punkten. Auch in den einzelnen Domänen waren im Vergleich zur Baseline keine wesentlichen Veränderungen der Scores zu beobachten.

Auch in der Studienwoche 144 war der mittlere Gesamtscore von 81,3 Punkten (SD = 11,78 Punkte; Median = 80,4 Punkte) der 13/18 Patienten mit verfügbaren Daten vergleichbar mit dem mittleren Gesamtscore zur Baseline. Die mittlere absolute Verbesserung betrug im Durchschnitt 1,8 Punkte (SD = 8,67 Punkte; Median = 1,1 Punkte) und war damit ebenfalls kleiner als die MCID von 4,4 Punkten. Auch in den einzelnen Domänen gab es keine wesentlichen Veränderungen im Vergleich zur Baseline. Die größte Verbesserung von 5,9 Punkte (SD = 17,86 Punkte; Median = 5,0 Punkte) wurde in der Domäne soziale Funktionsfähigkeit berichtet, in der eine durchschnittliche Punktzahl von 89,3 Punkten (SD = 15,3 Punkte; Median = 97,5 Punkte) erzielt wurde.

Über die gesamte Studiendauer wurde die MCID von 4,4 Punkten bei der Veränderung des PedsQL™-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline nicht überschritten, sodass sich keine klinisch relevante Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Patienten bereits zur Baseline nur von einer geringen Beeinträchtigung der Lebensqualität berichteten. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa ist diese positive Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität somit erhalten geblieben.

**ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

Tabelle 4-208: Anzahl der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, von denen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen – Patientenregister ALX-LALD-501

Fragebogen	Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten			Jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten		
	CLDQ	SF-36	PedsQL™	CLDQ	SF-36	PedsQL™
<b>Globale Patienten</b>	<b>N=35<sup>a</sup></b>			<b>N=113<sup>a</sup></b>		
Daten zur Baseline <sup>a</sup> , n (%)	7 (20,0)	9 (25,7)	4 (11,4)	1 (0,9)	1 (0,9)	3 (2,7)
Daten zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	8 (22,9)	8 (22,9)	2 (5,7)	8 (7,1)	7 (6,2)	24 (21,2)
Daten zur Baseline <sup>a</sup> und zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	6 (17,1)	6 (17,1)	1 (2,9)	0	0	2 (1,8)
<b>Europäische Patienten</b>	<b>N=34<sup>a</sup></b>			<b>N=85<sup>a</sup></b>		
Daten zur Baseline <sup>a</sup> , n (%)	7 (20,6)	9 (26,5)	4 (11,8)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
Daten zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	8 (23,5)	8 (23,5)	2 (5,9)	5 (5,9)	5 (5,9)	15 (17,6)
Daten zur Baseline <sup>a</sup> und zur letzten Nachuntersuchung, n (%)	6 (17,6)	6 (17,6)	1 (2,9)	0	0	0
Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.						
a: Studienpopulation						

In der Tabelle 4-208 ist die Anzahl der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter dargestellt, von denen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen. In der Tabelle wird angegeben, ob Daten zur Baseline, zur letzten Nachuntersuchung sowie sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung erhoben wurden. Bei globalen und europäischen Patienten, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, liegen für alle drei im Patientenregister ALX-LALD-501 eingesetzten Fragebögen Daten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung vor. Bei den Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, lagen zum Zeitpunkt des Datenschnitts jedoch lediglich von zwei globalen Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten zum PedsQL™ vor, die im Folgenden deskriptiv dargestellt sind. Die Fragebögen CLDQ und SF-36 konnten dagegen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline auch zur letzten Nachuntersuchung erhoben werden.

Tabelle 4-209: Deskriptive Darstellung der Funktionsfähigkeitsdomänen des PedsQL™-Fragebogens aus dem Patientenregister ALX-LALD-501 von jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung

Patient	Zeitpunkt	Körperliche Funktionsfähigkeit			Emotionale Funktionsfähigkeit			Soziale Funktionsfähigkeit			Schulische Funktionsfähigkeit		
		Punkt-zahl	Änderung relativ zur Baseline		Punkt-zahl	Änderung relativ zur Baseline		Punkt-zahl	Änderung relativ zur Baseline		Punkt-zahl	Änderung relativ zur Baseline	
			absolut	prozen-tual		absolut	prozen-tual		absolut	prozen-tual		absolut	prozen-tual
0017-338 <sup>a</sup>	Baseline	81,3	-	-	85,0	-	-	100,0	-	-	80,0	-	-
	Nachuntersuchung												
	> 0 bis 6 Monate	90,6	9,4	11,5	100,0	15,0	17,6	100,0	0,0	0,0	90,0	10,0	12,5
	> 6 bis 12 Monate	93,8	12,5	15,4	100,0	15,0	17,6	100,0	0,0	0,0	90,0	10,0	12,5
	> 12 bis 18 Monate	93,8	12,5	15,4	100,0	15,0	17,6	100,0	0,0	0,0	90,0	10,0	12,5
	> 18 bis 24 Monate	93,8	12,5	15,4	100,0	15,0	17,6	100,0	0,0	0,0	90,0	10,0	12,5
	> 24 bis 30 Monate	93,8	12,5	15,4	100,0	15,0	17,6	100,0	0,0	0,0	90,0	10,0	12,5
	> 30 bis 36 Monate	93,8	12,5	15,4	100,0	15,0	17,6	100,0	0,0	0,0	90,0	10,0	12,5
> 36 bis 42 Monate	87,5	6,3	7,7	100,0	15,0	17,6	100,0	0,0	0,0	90,0	10,0	12,5	
0017-339 <sup>b</sup>	Baseline	93,8	-	-	100,0	-	-	100,0	-	-	100,0	-	-
	Nachuntersuchung												
	> 0 bis 6 Monate	93,8	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	90,0	-10,0	-10,0
	> 6 bis 12 Monate	92,9	-0,9	-1,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	90,0	-10,0	-10,0
	> 18 bis 24 Monate	93,8	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	90,0	-10,0	-10,0
	> 24 bis 30 Monate	93,8	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	90,0	-10,0	-10,0

Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.

Der Fragebogen wurde für Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren erhoben. Die Skala reicht von 0 (minimale Lebensqualität) bis 100 (maximale Lebensqualität).

a: Weibliche globale Patientin; Alter zur Baseline: 14,7 Jahre; jemals mit Sebelipase alfa behandelt



b: Männlicher globaler Patient; Alter zur Baseline: 5,0 Jahre; jemals mit Sebelipase alfa behandelt

Tabelle 4-210: Deskriptive Darstellung der Summenscores des PedsQL™-Fragebogens aus dem Patientenregister ALX-LALD-501 von jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit Daten zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung

Patient	Zeitpunkt	Summenscore körperliche Gesundheit			Summenscore psychosoziale Gesundheit			Gesamtscore		
		Punktzahl	Änderung relativ zur Baseline		Punktzahl	Änderung relativ zur Baseline		Punktzahl	Änderung relativ zur Baseline	
			absolut	prozentual		absolut	prozentual		absolut	prozentual
0017-338 <sup>a</sup>	Baseline	81,3	-	-	88,3	-	-	85,9	-	-
	Nachuntersuchung									
	> 0 bis 6 Monate	90,6	9,4	11,5	96,7	8,3	9,4	94,6	8,7	10,1
	> 6 bis 12 Monate	93,8	12,5	15,4	96,7	8,3	9,4	95,7	9,8	11,4
	> 12 bis 18 Monate	93,8	12,5	15,4	96,7	8,3	9,4	95,7	9,8	11,4
	> 18 bis 24 Monate	93,8	12,5	15,4	96,7	8,3	9,4	95,7	9,8	11,4
	> 24 bis 30 Monate	93,8	12,5	15,4	96,7	8,3	9,4	95,7	9,8	11,4
	> 30 bis 36 Monate	93,8	12,5	15,4	96,7	8,3	9,4	95,7	9,8	11,4
> 36 bis 42 Monate	87,5	6,3	7,7	96,7	8,3	9,4	93,5	7,6	8,9	
0017-339 <sup>b</sup>	Baseline	93,8	-	-	100,0	-	-	97,8	-	-
	Nachuntersuchung									
	> 0 bis 6 Monate	93,8	0,0	0,0	96,7	-3,3	-3,3	95,7	-2,2	-2,2
	> 6 bis 12 Monate	92,9	-0,9	-1,0	96,7	-3,3	-3,3	95,5	-2,4	-2,4
	> 18 bis 24 Monate	93,8	93,8	0,0	96,7	-3,3	-3,3	95,7	-2,2	-2,2
	> 24 bis 30 Monate	93,8	93,8	0,0	96,7	-3,3	-3,3	95,7	-2,2	-2,2

Baseline ist definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.

Der Fragebogen wurde für Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren erhoben. Die Skala reicht von 0 (minimale Lebensqualität) bis 100 (maximale Lebensqualität).

a: Weibliche globale Patientin; Alter zur Baseline: 14,7 Jahre; jemals mit Sebelipase alfa behandelt

b: Männlicher globaler Patient; Alter zur Baseline: 5,0 Jahre; jemals mit Sebelipase alfa behandelt

Von zwei globalen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter liegen Ergebnisse des PedsQL™-Fragebogens zur Baseline und zur letzten Nachuntersuchung vor (siehe Tabelle 4-209 und Tabelle 4-210).

Eine Patientin (001-338), die zur Baseline 14,7 Jahre alt war, wies mit einem PedsQL-Gesamtscore von 85,9 Punkten nur eine leichte Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Nichtsdestotrotz berichtete die Patienten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa von Verbesserungen in den Domänen körperliche, emotionale und schulische Funktionsfähigkeit um bis zu 15 Punkte bzw. 17,6 %. Auch im Gesamtscore zeigte sich damit im Verlauf der Behandlung eine Verbesserung um bis zu 9,8 Punkte bzw. 11,4 %. Zur letzten Nachuntersuchung nach 36 bis 42 Monaten hatte sich der Gesamtscore der Patientin um 7,6 Punkte bzw. 8,9 % verbessert. Diese Verbesserung ist deutlich größer als die MCID von 4,4 Punkten und damit klinisch relevant. Mit einem PedsQL-Gesamtscore von 93,5 Punkten sowie Summenscores der körperlichen und psychosozialen Gesundheit von 87,5 Punkten bzw. 96,7 Punkten berichtete die Patienten zur letzten Nachuntersuchung von keiner bedeutsamen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mehr.

Der zweite Patient (001-339), der zur Baseline 5 Jahre alt war, erreichte bereits zur Baseline die maximal erreichbare Punktzahl von 100 Punkten in den Domänen emotionale, soziale und schulische Funktionsfähigkeit. In der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit wurden 93,8 Punkte zur Baseline dokumentiert. Auch der PedsQL-Gesamtscore von 97,8 Punkten zeigt, dass bei diesem Patienten bereits zur Baseline keine Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlag. Im Verlauf der Behandlung mit Sebelipase alfa berichtete der Patient nur von geringfügigen Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im PedsQL-Gesamtscore zeigte sich zur letzten Nachuntersuchung nach 24 bis 30 Monaten im Vergleich zur Baseline lediglich eine Veränderung von -2,2 Punkten bzw. -2,2 %, die somit unterhalb der MCID von 4,4 Punkten lag. Damit blieb das hohe Maß an gesundheitsbezogener Lebensqualität unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei diesem Patienten erhalten.

### ***Zusammenfassung gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Ausgehend von einem CLDQ-Gesamtscore von durchschnittlich 4,7 Punkten (SD = 1,39 Punkte) zur Baseline, der nur eine mäßige Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzeigt, wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa in der Studie LAL-CL06 dennoch im Mittel eine numerische Verbesserung des CLDQ-Gesamtscores sowie der einzelnen Domänen beobachtet, sodass die von den Patienten berichtete Lebensqualität über die Studiendauer leicht anstieg. So wurde zur Studienwoche 96 ein mittlerer Gesamtscore von 5,2 Punkte (SD = 0,89 Punkte) erreicht. Der Gesamtscore des PedsQL™-Fragebogens lag mit durchschnittlichen 80,9 Punkten (SD = 14,97 Punkte) bereits zur Baseline im oberen Bereich, was für eine geringe Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spricht. Diese Einschätzung behielten die Patienten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa über die gesamte Dauer der Studie LAL-CL06 bei, was sich anhand von nur geringen Veränderungen, der von den Patienten berichteten Scores, sowie durch durchgehend mit der Baseline vergleichbare Werte zeigte.

Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von zwei globalen, jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline auch als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten aus dem PedsQL™-Fragebogen vor. Eine Patientin, die zur Baseline 14,7 Jahre alt war, wies mit einem PedsQL-Gesamtscore von 85,9 Punkten zur Baseline eine leichte Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa berichtete die Patienten von Verbesserungen in den Domänen körperliche, emotionale und schulische Funktionsfähigkeit, sodass zur letzten Nachuntersuchung im PedsQL-Gesamtscore eine Verbesserung um 7,6 Punkte bzw. 8,9 % im Vergleich zur Baseline zu beobachten war. Diese Verbesserung ist deutlich größer als die MCID von 4,4 Punkten und damit klinisch relevant. Mit einem PedsQL-Gesamtscore von 93,5 Punkten berichtete die Patienten zur letzten Nachuntersuchung von keiner bedeutsamen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mehr. Bei einem weiteren Patienten, der zur Baseline 5 Jahre alt war, lag mit einem PedsQL-Gesamtscore von 97,8 Punkten bereits zur Baseline keine Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Im Verlauf der Behandlung mit Sebelipase alfa berichtete der Patient nur von geringfügigen Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sodass das hohe Maß an gesundheitsbezogener Lebensqualität unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei diesem Patienten erhalten blieb.

#### 4.3.2.3.3.12 Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-211: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien- übergreifend	<p>Ein <b>unerwünschtes Ereignis (UE)</b> wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung oder Verschlechterung eines Gesundheitszustandes eines Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht.</p> <p>Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen, Symptom oder jede unbeabsichtigte Krankheit sein, das/die zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments verbunden ist, unabhängig davon, ob es als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend betrachtet wird oder nicht. Vorerkrankungen, die sich im Verlauf der Studie in ihrem Schweregrad verschlechtern, sind als UE zu melden. Alle während der klinischen Studie auftretenden und mit der Studiendurchführung zusammenhängenden UE werden berichtet. Der Prüfarzt schätzt die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UE ein.</p> <p>Ein <b>schwerwiegendes UE (SUE)</b> ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohend</li> <li>• benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhanden Hospitalisierung<sup>a</sup></li> <li>• kongenitale Anomalie/Geburtsfehler</li> <li>• persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit</li> </ul>

- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das - basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung - den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Alle UE, die keines der obigen Kriterien erfüllten, wurden als nicht schwerwiegende UE betrachtet. Alle SUE mussten dem Sponsor sofort – spätestens 24 Stunden nach Feststellen – durch den Prüfarzt gemeldet werden.

#### **Kausalität der UE**

Die UE wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt: **nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend** oder **zusammenhängend** mit der Medikation:

- **Zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Begründeter, zeitlicher Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation UND keine sinnvolle Erklärung des Ereignisses durch andere Faktoren (z. B. der klinische Zustand der Person, Begleittherapie und/oder andere Interventionen).
- **Wahrscheinlich zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation macht einen kausalen Zusammenhang denkbar und nicht unwahrscheinlich UND andere Medikamente, therapeutische Interventionen und Basiszustände liefern keine ausreichende Erklärung für das beobachtete Ereignis.
- **Wahrscheinlich nicht zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation macht einen kausalen Zusammenhang unwahrscheinlich aber nicht unmöglich UND andere Medikamente, therapeutische Interventionen oder Basiszustände liefern eine plausible Erklärung für das beobachtete Ereignis.
- **Nicht zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Es sind Daten vorhanden, die klar einen alternativen Grund für die Reaktion identifizieren (z.B. Antigen im Falle einer erwarteten Medikamenten-induzierten Hepatitis, Hämorrhagie aufgrund mechanischer Verletzung)

UE, die als nicht oder wahrscheinlich nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft werden, werden als nicht zusammenhängend und die anderen beiden Kategorien als mit der Studienmedikation zusammenhängend berichtet.

#### **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Als **unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse** wurden laut Studienprotokoll Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) und **Immunogenität** (Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation) definiert.

#### ***Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR)***

Ein UE wurde als IAR klassifiziert, wenn es entweder während oder innerhalb von vier Stunden nach der Infusion der Studienmedikation auftrat und durch den Prüfarzt als mindestens wahrscheinlich zusammenhängend mit der Studienmedikation bewertet wurde. UE außerhalb dieses Zeitfensters konnten durch den Prüfarzt ebenfalls als IAR klassifiziert werden, wenn die Symptome zu einer IAR passten und in Zusammenhang mit einer Infusion standen. Zur Unterstützung des Prüfarztes wurden hierfür generelle Anzeichen und Symptome einer IAR im Studienprotokoll aufgeführt.

Anzeichen für eine mögliche akute IAR können sein: Hyperämie, Hitzewallungen, Fieber und/oder Schüttelfrost, Übelkeit, Juckreiz, Urtikaria, gastrointestinale Symptome (wie Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe), Herz-Lungen-Reaktionen, einschließlich Brustschmerzen, Atemnot, Pfeifatmung, Stridor, Hypo- oder Hypertonie.

Der Prüfarzt sollte IAR nach ärztlichem Ermessen behandeln. Allgemeine Hinweise zum Management von IAR wurden im Studienprotokoll bereitgestellt und je nach Schweregrad der

	<p>Reaktion war möglicherweise eine zeitweilige Unterbrechung der Infusion, Senkung der Infusionsrate und/oder Behandlung mit Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroide empfohlen.</p> <p>Alle moderaten oder schweren IAR mussten dem Sponsor sofort – spätestens 24 Stunden nach Feststellen – durch den Prüfarzt gemeldet werden.</p> <p>Milde Reaktionen sind definiert als selbstlimitierende, spontan auflösende Reaktionen, die mit einer vorübergehenden Einstellung der Dosierung oder einer Verringerung der Infusionsrate bewältigt werden können. Mäßige Reaktionen sind definiert als Reaktionen, die sich nicht mit einfachen Maßnahmen beheben lassen, eine längere Beobachtung und einen Therapieabbruch erfordern. Schwere Reaktionen sind definiert als Reaktionen, die ein Eingreifen erfordern, um ein schwerwiegendes Ergebnis zu verhindern.</p> <p><b>Immunogenität (ADA, anti-drug antibodies)</b></p> <p>Ein weiteres unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse war die Bildung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (Anti-drug antibodies, ADA), welche mittels Bluttests (Bestimmung des Serumtiters) ermittelt wurden.</p> <p>Wenn ein Patient eine moderate bis schwerwiegende IAR zeigte, wurde empfohlen, 1 bis 2 Stunden nach der IAR einen zusätzlichen Test für die Analyse von Serum-Tryptase durchzuführen, auch sollte ein zusätzlicher Test auf Antikörperbildung vor der nächsten Infusion mit Sebelipase alfa erfolgen.</p>
LAL-CL03 (VITAL)	<p>Der Schweregrad der <b>unerwünschten Ereignisse</b> wurde anhand der CTCAE (Version 4.0 oder höher) eingeschätzt:</p> <p><b>Grad 1 (mild):</b> Symptome, die keine oder nur minimale Beeinträchtigung der üblichen sozialen und funktionellen Aktivitäten verursachen.</p> <p><b>Grad 2 (moderat):</b> Symptome, die mehr als nur eine minimale Beeinträchtigung der üblichen sozialen und funktionellen Aktivitäten verursachen.</p> <p><b>Grad 3 (schwer):</b> Symptome, die zur Unfähigkeit führen, gewöhnliche soziale und funktionelle Aktivitäten auszuführen.</p> <p><b>Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich):</b> Symptome, die zur Unfähigkeit führen, grundlegende Funktionen zur Selbstpflege auszuführen ODER medizinische oder operative Interventionen, die angezeigt sind, um dauerhafte Beeinträchtigung, anhaltende Behinderung oder Tod zu verhindern.</p> <p><b>Grad 5:</b> Für jedes UE, das zum Tod führt, wird der Schweregrad der UE als Grad 5 eingestuft.</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, n (%), werden dem schwersten erlebten Ereignis zugeordnet, während die Anzahl der Ereignisse je Schweregrad komplett angegeben werden. Erlebte ein Patient ein Ereignis in einer SOC bzw. ein PT häufiger, wurde er nur einmal für die SOC bzw. PT gezählt.</p> <p><b>Immunogenität (ADA, anti-drug antibodies)</b></p> <p>Die Blutproben zur Messung der ADA wurden in der Screening Phase, an Tag 7, 21, 35, 49, 77 und in der Nachbeobachtungsphase entnommen.</p>
LAL-CL08	<p>Der Prüfarzt schätzte den <b>Schweregrad</b> aller UE/SUE als leicht, mittelschwer oder schwer ein, basierend auf den folgenden Definitionen (entwickelt aus der Standardterminologie des Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model, Standardterminologie v3.1.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mild:</b> Jedes UE, das normalerweise vorübergehend ist und nur minimale Behandlung oder therapeutisches Eingreifen benötigt. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten generell nicht.</li> <li>• <b>Moderat:</b> Jedes UE, das normalerweise mit zusätzlicher spezifischer therapeutischer</li> </ul>

	<p>Intervention verringert wird. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten, verursacht Unwohlsein, aber stellt kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Studienteilnehmer dar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schwer:</b> Jedes UE, das normale tägliche Aktivitäten unterbricht, das den klinischen Zustand signifikant beeinflusst oder das ein intensives therapeutisches Eingreifen notwendig macht.</li> </ul> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, n (%), werden dem schwersten erlebten Ereignis zugeordnet, während die Anzahl der Ereignisse je Schweregrad komplett angegeben werden. Erlebte ein Patient ein Ereignis in einer SOC bzw. ein PT häufiger, wurde er nur einmal für die SOC bzw. PT gezählt.</p> <p><b>Immunogenität (ADA, anti-drug antibodies)</b></p> <p>Die Blutproben zur Messung der ADA wurden in der Screening Phase, in der Studienwoche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24, im Anschluss alle 3 Monate sowie in der Nachbeobachtungsphase entnommen.</p>
LAL-CL06	<p>Ein <b>unerwünschtes Ereignis (UE)</b> wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung oder Verschlechterung eines Gesundheitszustandes eines Patienten, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht.</p> <p>Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen, Symptom oder jede unbeabsichtigte Krankheit sein, das/die zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments verbunden ist, unabhängig davon, ob es als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend betrachtet wird oder nicht. Vorerkrankungen, die sich im Verlauf der Studie in ihrem Schweregrad verschlechtern, sind als UE zu melden. Alle während der klinischen Studie auftretenden und mit der Studiendurchführung zusammenhängenden UE werden berichtet. Der Prüfarzt schätzt die Schwere und Kausalität (Zusammenhang mit der Studienmedikation) jedes UEs ein.</p> <p>Ein <b>schwerwiegendes UE (SUE)</b> ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder zu Folgendem führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohend</li> <li>• benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung<sup>a</sup></li> <li>• kongenitale Anomalie/Geburtsfehler</li> <li>• persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit</li> <li>• ein wichtiges medizinisches Ereignis, das - basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung - den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p>Alle UE, die keines der obigen Kriterien erfüllten, wurden als nicht schwerwiegende UE betrachtet. Alle SUE mussten dem Sponsor sofort – spätestens 24 Stunden nach Feststellen – durch den Prüfarzt gemeldet werden.</p> <p><b>Schwere der UE</b></p> <p>Der Prüfarzt schätzte den Schweregrad aller UE/SUE als leicht, mittelschwer oder schwer ein, basierend auf den folgenden Definitionen (entwickelt aus der Standardterminologie des Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model, Standardterminologie v3.1.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mild:</b> Jedes UE, das normalerweise vorübergehend ist und nur minimale Behandlung oder therapeutisches Eingreifen benötigt. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche</li> </ul>

Aktivitäten generell nicht.

- **Moderat:** Jedes UE, das normalerweise mit zusätzlicher spezifischer therapeutischer Intervention verringert wird. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten, verursacht Unwohlsein, aber stellt kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Studienteilnehmer dar.
- **Schwer:** Jedes UE, das normale tägliche Aktivitäten unterbricht, das den klinischen Zustand signifikant beeinflusst oder das ein intensives therapeutisches Eingreifen notwendig macht.

#### Kausalität der UE

Die UE wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation als wie folgt eingeschätzt: **nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend** oder **zusammenhängend** mit der Medikation:

- **Zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Begründeter, zeitlicher Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation UND keine sinnvolle Erklärung des Ereignisses durch andere Faktoren (z. B. der klinische Zustand der Person, Begleittherapie und/oder andere Interventionen).
- **Wahrscheinlich zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation macht einen kausalen Zusammenhang denkbar und nicht unwahrscheinlich UND andere Medikamente, therapeutische Interventionen und Basiszustände liefern keine ausreichende Erklärung für das beobachtete Ereignis.
- **Wahrscheinlich nicht zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Der zeitliche Zusammenhang des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation macht einen kausalen Zusammenhang unwahrscheinlich aber nicht unmöglich UND andere Medikamente, therapeutische Interventionen oder Basiszustände liefern eine plausible Erklärung für das beobachtete Ereignis.
- **Nicht zusammenhängend/Therapie-assoziiert:** Es sind Daten vorhanden, die klar einen alternativen Grund für die Reaktion identifizieren (z.B. Antigen im Falle einer erwarteten Medikamenten-induzierten Hepatitis, Hämorrhagie aufgrund mechanischer Verletzung)

UE, die als nicht oder wahrscheinlich nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft werden, werden als nicht zusammenhängend und die anderen beiden Kategorien als mit der Studienmedikation zusammenhängend berichtet.

#### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als **unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse** (AESI, Adverse Events of Special Interest) wurden laut Studienprotokoll Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) und **Immunogenität** (Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation) definiert.

#### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

##### *Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR)*

Ein UE wurde als IAR klassifiziert, wenn es entweder während oder innerhalb von vier Stunden nach der Infusion der Studienmedikation auftrat und durch den Prüfarzt als mindestens wahrscheinlich zusammenhängend mit der Studienmedikation bewertet wurde. UE außerhalb dieses Zeitfensters konnten durch den Prüfarzt ebenfalls als IAR klassifiziert werden, wenn die Symptome zu einer IAR passten und in Zusammenhang mit einer Infusion standen. Zur Unterstützung des Prüfarztes wurden hierfür generelle Anzeichen und Symptome einer IAR im Studienprotokoll aufgeführt.

Anzeichen für eine mögliche akute IAR können sein:

Hyperämie, Hitzewallungen, Fieber und/oder Schüttelfrost, Übelkeit, Juckreiz, Urtikaria, gastrointestinale Symptome (wie Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe), Herz-Lungen-



Reaktionen, einschließlich Brustschmerzen, Atemnot, Pfeifatmung, Stridor, Hypo- oder Hypertonie.

Der Prüfarzt sollte IAR nach ärztlichem Ermessen behandeln. Allgemeine Hinweise zum Management von IAR wurden im Studienprotokoll bereitgestellt und je nach Schweregrad der Reaktion war möglicherweise eine zeitweilige Unterbrechung der Infusion, Senkung der Infusionsrate und/oder Behandlung mit Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroide empfohlen.

Alle moderaten oder schweren IAR mussten dem Sponsor sofort – spätestens 24 Stunden nach Feststellen – durch den Prüfarzt gemeldet werden.

Milde Reaktionen sind definiert als selbstlimitierende, spontan auflösende Reaktionen, die mit einer vorübergehenden Einstellung der Dosierung oder einer Verringerung der Infusionsrate bewältigt werden können. Mäßige Reaktionen sind definiert als Reaktionen, die sich nicht mit einfachen Maßnahmen beheben lassen, eine längere Beobachtung und einen Therapieabbruch erfordern. Schwere Reaktionen sind definiert als Reaktionen, die ein Eingreifen erfordern, um ein schwerwiegendes Ergebnis zu verhindern.

#### ***Immunogenität (ADA, anti-drug antibodies)***

Ein weiteres unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse war die Bildung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (ADA), welche mittels Bluttests (Bestimmung des Serumtiters) ermittelt wurden.

Die Blutproben zur Messung der ADA wurden in Studienwoche 0 alle 4 Wochen bis Studienwoche 12, anschließend alle 12 Wochen bis zum Ende der Studie entnommen. Wenn ein Patient eine moderate bis schwerwiegende IAR zeigte, wurde empfohlen, 1 bis 2 Stunden nach der IAR einen zusätzlichen Test für die Analyse von Serum-Tryptase durchzuführen, auch sollte ein zusätzlicher Test auf Antikörperbildung vor der nächsten Infusion mit Sebelipase alfa erfolgen.

ALX-LALD-501

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden im Rahmen des Registers ALX-LALD-501 für Patienten dokumentiert, die eine Behandlung mit Sebelipase alfa erhielten. Bei Patienten, die bereits zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register eine Behandlung mit Sebelipase alfa erhielten, begann die Datensammlung im Rahmen des Registers am Tag des Einschlusses in das Register. Bei Patienten, bei denen Behandlung mit Sebelipase alfa erst nach dem Einschluss in das Register begann, wurde die Datensammlung zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns begonnen.

Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei Patienten, die ein Arzneimittel erhalten, welches nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann somit jedes ungünstige oder unbeabsichtigte Anzeichen (z.B. ein auffälliger Laborbefund), Symptom oder Krankheitszeichen sein, welchen zeitlich mit der Anwendung des Arzneimittels assoziiert ist.

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Sebelipase alfa erhalten, schließen UE alle Ereignisse ein, die außerhalb vorhersehbarer Effekte auftreten, einschließlich Off-Label-Anwendung, Überdosierung, Fehlanwendung und Missbrauch des Arzneimittels, Fehler bei der Medikation und berufsbedingte Exposition. Im Rahmen des Registers sind zudem klinische Ereignisse eingeschlossen, die mit dem Fortschreiten der Erkrankung, dem Fehlen eines therapeutischen Effekts (oder fehlender Wirksamkeit) und dem Verlust des klinischen Ansprechens einhergehen.

UE wurden für Patienten, die eine Behandlung mit Sebelipase alfa erhielten, jederzeit im Nachbeobachtungszeitraum berichtet und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT) sowie nach Schweregrad (beliebig, schwer, nicht schwer) und Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa (beliebig, zusammenhängend, nicht zusammenhängend) dargestellt. Dabei wurden jeweils die Gesamtraten (Anzahl der Ereignisse, Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignissen) für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten ermittelt.

Die folgenden UE wurden im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 als **schwerwiegende UE (SUE)** klassifiziert

- Tod,
- Unmittelbar lebensbedrohend,
- Benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung,
- Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler,
- Persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit,
- Ein wichtiges medizinisches Ereignis, das - basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung - den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen benötigen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

#### *Schweregrad*

Bei Patienten, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden, wurden die teilnehmenden Ärzte gebeten, den Schweregrad von (S)UE als leicht, moderat oder schwer einzuschätzen, basierend auf den folgenden Definitionen (entwickelt aus der Standardterminologie v3.1.1 des Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model, Standardterminologie v3.1.1):

- **Mild:** Jedes UE, das normalerweise vorübergehend ist und nur minimale Behandlung oder therapeutisches Eingreifen benötigt. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten generell nicht.
- **Moderat:** Jedes UE, das normalerweise mit zusätzlicher spezifischer therapeutischer Intervention verringert wird. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten, verursacht Unwohlsein, aber stellt kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Patienten dar.
- **Schwer:** Jedes UE, das normale tägliche Aktivitäten unterbricht, das den klinischen Zustand signifikant beeinflusst oder das ein intensives therapeutisches Eingreifen notwendig macht.

In der Analyse der UE nach Schweregrad wurde eine Unterscheidung zwischen schweren und nicht schweren UE vorgenommen. Dabei wurden milde und moderate UE als nicht schwere UE zusammengefasst.

#### *Kausalität*

Die UE werden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Behandlung mit Sebelipase alfa wie folgt eingeschätzt: nicht zusammenhängend, wahrscheinlich nicht zusammenhängend, möglicherweise zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder zusammenhängend mit der Medikation:

- **Nicht zusammenhängend:** Dieser Zusammenhang legt nahe, dass es keinen kausalen Zusammenhang zwischen Sebelipase alfa und dem gemeldeten Ereignis gibt.
- **Wahrscheinlich nicht zusammenhängend:** Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass das klinische Bild in hohem Maße mit einer anderen Ursache als Sebelipase alfa übereinstimmt, aber eine Zuschreibung kann nicht mit absoluter Sicherheit erfolgen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das Ereignis nicht in kausalem Zusammenhang mit Sebelipase alfa steht.
- **Möglicherweise zusammenhängend:** Dieser Zusammenhang legt nahe, dass die Behandlung mit Sebelipase alfa das Ereignis verursacht oder dazu beigetragen haben könnte, d.h. das Ereignis folgt einer angemessenen zeitlichen Abfolge ab dem Zeitpunkt der Verabreichung von Sebelipase alfa und/oder folgt einem bekannten Reaktionsmuster auf Sebelipase alfa, könnte aber auch anderen Faktoren zugeschrieben worden sein.

- **Wahrscheinlich zusammenhängend:** Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass eine vernünftige zeitliche Abfolge des Ereignisses mit Sebelipase alfa-Verabreichung existiert und es wahrscheinlich einen kausalen Zusammenhang des Ereignisses mit Sebelipase alfa gibt. Diese Beurteilung sollte auf der bekannten pharmakologischen Wirkung von Sebelipase alfa, auf bekannten oder früher berichteten Nebenwirkungen von Sebelipase alfa oder auf der klinischen Erfahrung des Registerarztes mit Sebelipase alfa beruhen.
- **Definitiv zusammenhängend:** Eine zeitliche Beziehung zur Sebelipase alfa und/oder anderen Bedingungen (gleichzeitige Erkrankung, gleichzeitige Medikamentenreaktion oder Fortschreitung/Ausprägung des Krankheitszustands) scheinen das Ereignis nicht zu erklären, das Ereignis entspricht dem bekannten pharmazeutischen Profil, eine Verbesserung des Ereignisses wird bei Abbruch beobachtet, und das Ereignis tritt bei erneuter Anfechtung wieder auf.

In der Analyse der UE nach Kausalität wurde eine Unterscheidung zwischen mit der Behandlung mit Sebelipase alfa zusammenhängenden und nicht zusammenhängenden UE vorgenommen. Dabei wurden möglicherweise und wahrscheinlich zusammenhängende UE sowie definitiv zusammenhängende UE als zusammenhängende UE zusammengefasst. Nicht zusammenhängende UE und wahrscheinlich nicht zusammenhängende UE wurden als nicht zusammenhängende UE zusammengefasst.

#### **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Für die folgenden medizinischen Ereignisse von Interesse wurden Daten gesammelt:

- Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR), einschließlich Hypersensitivität und Anaphylaxie (nur bei mit Sebelipase alfa behandelten Patienten erfasst),
- Mangelnde/r Wirksamkeit/ therapeutischer Effekt oder Verlust des klinischen Ansprechens (nur bei mit Sebelipase alfa behandelten Patienten erfasst),
- Klinische Ereignisse, die mit der Progression der Erkrankung assoziiert sind (bei allen eingeschlossenen Patienten erfasst), einschließlich, jedoch nicht ausschließlich:
  - Evidenz der Progression der Lebererkrankung,
  - Notwendigkeit einer Leber- oder Knochenmarktransplantation oder einer Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen,
  - Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse,
  - Wichtige unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge.

Bei schweren IAR (einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie) und bei Wirkungsverlust wird eine Prüfung auf das Vorhandensein von Antikörpern empfohlen.

#### **Immunogenität**

Wie bei allen therapeutischen Proteinen gibt es ein Potenzial für die Entwicklung von Immunogenität. Die Überwachung der Entwicklung von ADA und neutralisierenden ADA wurde routinemäßig in klinischen Studien mit Sebelipase alfa durchgeführt. Bei Patienten, bei denen in klinischen Studien mit Sebelipase alfa mäßige oder schwere IAR auftraten, wurde auch die Prüfung auf ADA in Betracht gezogen.

Ärzte können Blutproben für Immunogenitätstests entnehmen, wenn sie als Teil der klinischen Standardversorgung für die Routineüberwachung oder die klinische Behandlung angesehen werden. In Fällen schwerer Infusionsreaktionen (einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie) oder bei Anzeichen für den Verlust des klinischen Ansprechens wird eine Prüfung auf das Vorhandensein von Antikörpern empfohlen. Bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt positiv auf ADA getestet werden, können weiterhin mindestens alle 6 Monate bis zu einem negativen ADA-Ergebnis und danach mindestens alle 12 Monate Proben entnommen werden.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-212: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAL-CL03 (VITAL)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LAL-CL06	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ALX-LALD-501	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei allen relevanten Studien handelt es sich um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Bedingt durch das nicht-interventionelle Design des Patientenregisters ALX-LALD-501 ist das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse ebenfalls als hoch einzuschätzen. Somit ist auch im Hinblick auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter****Studie LAL-CL03 (VITAL) und Studie LAL-CL08***Übersicht über unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-213: Auftreten von unerwünschten Ereignissen in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

Unerwünschtes Ereignis	LAL-CL03 (VITAL); FAS (N = 9)		LAL-CL08; FAS (N = 10)
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Patienten n (%)
<b>Gesamtrate UE<sup>a</sup></b>	<b>621</b>	<b>9 (100)</b>	<b>10 (100)</b>
Milde UE	497	0 (0)	0 (0)
Moderate UE	95	0 (0)	3 (30)
Schwere UE	20	4 (44)	7 (70)
Lebensbedrohlich	5	1 (11)	-
Tod	4	4 (44)	2 (20)
Therapie-assoziierte UE	54	6 (67)	8 (80)
Anpassung der Dosierung aufgrund von UE <sup>b</sup>	29	7 (78)	7 (70)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0	0 (0)	6 (60)
IAR <sup>c</sup>	54	5 (56)	8 (80)
<b>Gesamtrate SUE</b>	<b>43</b>	<b>9 (100)</b>	<b>10 (100)</b>
<p>N: Anzahl der Patienten der jeweiligen Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; IAR: Infusions-assoziierte Reaktion(en)</p> <p>a: Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, n (%), werden dem schwersten erlebten Ereignis zugeordnet; während die Anzahl der Ereignisse je Schweregrad insgesamt angegeben werden.</p> <p>b: Anpassungen in der Dosierung umfassen eine Verminderung der Dosis, eine Unterbrechung der Dosierung sowie ein dauerhaftes Einstellen der Infusionen.</p> <p>c: IAR schließt alle Ereignisse ein, die während einer Sebelipase alfa-Infusion oder innerhalb von vier Stunden nach einer Sebelipase alfa-Infusion auftraten und die durch einen Prüfarzt als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden.</p> <p>Therapie-assoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden.</p>			

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse in der Studie LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 ist in der Tabelle 4-213 dargestellt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, n (%), werden dem schwersten erlebten Ereignis zugeordnet, während die Anzahl der Ereignisse je Schweregrad komplett angegeben werden.

### Studie LAL-CL03 (VITAL)

Die Gesamtrate der UE umfasste insgesamt 621 Ereignisse und alle 9 Patienten (100 %) der Studie waren von mindestens einem UE betroffen. 6/9 Patienten (67 %; 54/621 Ereignisse, 8,7 %) erlebten dabei ein UE, das mit der Therapie assoziiert wurde. Die Mehrzahl der UE war mild (Grad 1, 497/621 Ereignisse, 80 %) bzw. moderat (Grad 2, 95/621 Ereignisse, 15,3 %). Bei insgesamt 4/9 Patienten (44 %) traten insgesamt 20 schwere UE (20/621 Ereignisse, 3,2 %) auf. 5 Ereignisse, die bei 1/9 Patienten (11 %) gemeldet wurden, waren lebensbedrohlich. 4/9 Patienten (44 %) waren verstorben. Bei keinem Patienten führten UE zu einem Therapieabbruch. Allerdings musste bei 7/9 Patienten (78 %; 29/621 Ereignisse, 4,7 %) die Dosierung aufgrund von UE angepasst werden. Bei 5/9 Patienten der Studie (56%; 54/621 Ereignisse, 8,7 %) wurden IAR festgestellt. Zudem traten bei allen 9 Patienten (100 %) insgesamt 43 SUE auf (43/621 Ereignisse, 6,9 %) auf.

Vier Patienten starben aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit oder einem nicht studienbezogenen Verfahren. Zwei dieser Patienten (01-001 und 06-003) erhielten vor ihrem Tod jeweils nur eine einzige Infusion von Sebelipase alfa (0,35 mg/kg). Diese Patienten starben im Alter von etwa 3 Monaten an Leberversagen bzw. an einer Peritonealblutung (nach einer Bauchpunktion aufgrund von vermehrtem Aszites). Ein weiterer Patient (11-001) erhielt 4 Infusionen Sebelipase alfa (2 Infusionen mit 0,35 mg/kg qw und 2 Infusionen mit 1 mg/kg qw) vor dem Tod und verstarb im Alter von 4,3 Monaten aufgrund eines Herzstillstands, der als Folge einer schweren Hirnblutung auftrat. Der vierte verstorbene Patient (05-001) erhielt 40 Infusionen Sebelipase alfa (2 Infusionen zu 0,35 mg/kg qw, 8 Infusionen zu 1 mg/kg qw und 30 Infusionen zu 3 mg/kg qw) vor dem Tod und verstarb im Alter von 15 Monaten aufgrund eines plötzlichen Herztodes. Alle Todesfälle wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend bewertet.

### Studie LAL-CL08

Alle 10 Patienten der Studie (100 %) erlebten mindestens eines von insgesamt 1202 UE, wobei bei 8/10 Patienten (80 %) Therapie-assoziierte UE berichtet wurden. Auch wenn die Patienten mehrere UE erlebten, wurden sie bei der Auswertung nur einmalig gezählt und dem Schweregrad des jeweils schwersten UE zugeordnet. Bei 3/10 Patienten (30 %) waren die schwersten UE von moderatem Schweregrad, bei 7/10 Patienten (70 %) waren die schwersten UE vom Schweregrad schwer. SUE wurden bei allen 10 Patienten (100 %) festgestellt.

IAR traten bei 8/10 Patienten (80 %) auf. Bei 7/10 Patienten (70 %) musste die Dosierung aufgrund von UE angepasst werden. In der Regel waren diese Maßnahmen zum Management von IAR nötig. Dazu gehörten eine Unterbrechung oder Abbruch der Infusion sowie eine Änderung der Infusionsrate. Bei 6/10 Patienten (60 %) wurde die Therapie mit Sebelipase alfa aufgrund von UE unterbrochen. Es war jedoch bei keinem Patienten eine dauerhafte Dosisreduktion aufgrund von UE oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung notwendig. Ein Patient unterzog sich zum Management von IAR einem Desensibilisierungsprotokoll (vorübergehende Dosisreduktion) (siehe unten) und bei 2 Patienten wurde eine Dosisreduktion vorgenommen, nachdem sich die hohen ADA-Titer, die zuvor die Wirksamkeit von Sebelipase

alfa eingeschränkt hatten, nach erfolgreicher hämatopoetischer Stammzelltransplantation reduziert hatten.

2/10 Patienten (20 %) waren während der Studie aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit verstorben. Ein Patient erhielt 4 Infusionen von Sebelipase alfa, alle in einer Dosis von 1 mg/kg qw, bevor er im Alter von 4,9 Monaten aufgrund eines Perikardergusses verstarb. Der andere Patient erhielt 41 Infusionen Sebelipase alfa (2 Infusionen zu 1 mg/kg qw, 4 Infusionen zu 3 mg/kg qw und 35 Infusionen zu 3 mg/kg qw), bevor er im Alter von 13,8 Monaten an Sepsis starb. Beide Todesfälle wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend bewertet.

Keiner der 8/10 überlebenden Patienten wurde aufgrund eines Therapie-assoziierten UE, SUE oder IAR dauerhaft aus der Studienbehandlung oder aus der Studie genommen. Nach Abschluss der Studie erhielten alle 8/10 überlebenden Patienten weiterhin die Behandlung mit Sebelipase alfa.

#### Auflistung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-214: Auflistung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zwei Patienten in mindestens einer der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 auftraten

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08	
	Alle behandelten Patienten (N=9)		Alle behandelten Patienten (N=10)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
<b>Gesamtrate UE</b>	621	9 (100)	1202	10 (100)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>13</b>	<b>6 (67)</b>	<b>42</b>	<b>9 (90)</b>
Eisenmangelanämie	3	2 (22)	2	2 (20)
Lymphadenopathie	2	2 (22)	5	3 (30)
Anämie	6	4 (44)	8	9 (90)
Febrile Neutropenie	0	0 (0)	4	3 (30)
Neutropenie	0	0 (0)	2	2 (20)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>10</b>	<b>5 (56)</b>	<b>52</b>	<b>8 (80)</b>
Bradykardie	2	2 (22)	9	4 (40)
Tachykardie	6	2 (22)	37	8 (80)
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	<b>2</b>	<b>2 (22)</b>	<b>4</b>	<b>3 (30)</b>
Hydrozele	2	2 (22)	1	1 (10)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<b>5</b>	<b>2 (22)</b>	<b>0</b>	<b>0 (0)</b>
Ohrenschmerzen	4	2 (22)	0	0 (0)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>3</b>	<b>2 (22)</b>	<b>8</b>	<b>6 (60)</b>

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08	
	Alle behandelten Patienten (N=9)		Alle behandelten Patienten (N=10)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Augenlid-Ödem	0	0 (0)	3	3 (30)
Augenausfluss	0	0 (0)	3	2 (10)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	<b>147</b>	<b>8 (89)</b>	<b>188</b>	<b>10 (100)</b>
Durchfall	56	6 (67)	73	9 (90)
Erbrechen	54	6 (67)	55	9 (90)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	2	2 (22)	2	1 (10)
Hämatochezie	3	2 (22)	0	0 (0)
Abdominelle Schmerzen	4	3 (33)	3	3 (30)
Zahnen	4	3 (33)	7	5 (50)
Bauchschmerzen	1	1 (11)	7	3 (30)
Blähungen	5	1 (11)	6	3 (30)
Gastritis	1	1 (11)	4	2 (20)
Lippenschwellung	0	0 (0)	2	2 (20)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>95</b>	<b>6 (67)</b>	<b>173</b>	<b>10 (100)</b>
Pyrexie/Fieber	72	5 (56)	118	10 (100)
Hyperthermie	3	2 (22)	6	2 (20)
Schwellung an der Einstichstelle	1	1 (11)	2	2 (20)
Extravasation an der Infusionsstelle	1	1 (11)	3	2 (20)
peripheres Ödem	1	1 (11)	3	3 (30)
Schmerzen	1	1 (11)	4	4 (40)
Schleimhautentzündung	0	0 (0)	7	3 (30)
Rötung an der Einstichstelle	0	0 (0)	5	3 (30)
Mit dem Gerät verbundene Komplikation	0	0 (0)	4	3 (30)
Granulom an der Einstichstelle	0	0 (0)	3	2 (20)
Blutung an der Einstichstelle	0	0 (0)	2	2 (20)
Gesichtsödem	0	0 (0)	2	2 (20)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>3</b>	<b>2 (22)</b>	<b>4</b>	<b>3 (30)</b>
Hepatische Verkalkung	0	0 (0)	2	2 (20)



Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08	
	Alle behandelten Patienten (N=9)		Alle behandelten Patienten (N=10)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>0</b>	<b>0 (0)</b>	<b>8</b>	<b>3 (30)</b>
Überempfindlichkeit	0	0 (0)	2	2 (20)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>144</b>	<b>6 (67)</b>	<b>209</b>	<b>10 (100)</b>
Gerätebezogene Sepsis	1	1 (11)	11	5 (50)
Virale Gastroenteritis	1	1 (11)	2	2 (20)
Pfeiffersches Drüsenfieber	1	1 (11)	0	0 (0)
Influenza	1	1 (11)	4	3 (30)
Tonsillitis	1	1 (11)	4	3 (30)
Konjunktivitis	2	2 (22)	0	0 (0)
Bronchiolitis	2	2 (22)	0	0 (0)
virale Ohreninfektion	3	2 (22)	0	0 (0)
Pilzinfektion der Haut	2	2 (22)	0	0 (0)
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	2	2 (22)	0	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	2	2 (22)	11	6 (60)
Harnwegsinfekt	2	2 (22)	1	1 (11)
Gastroenteritis	12	4 (44)	16	7 (70)
Nasopharyngitis	14	5 (56)	10	4 (40)
Rhinitis	36	5 (56)	17	5 (50)
Entzündung an der Katheter Einstichstelle	6	3 (33)	0	0 (0)
Gerätebezogene Infektion	6	3 (33)	16	6 (60)
Ohrenentzündung	4	3 (33)	1	1 (10)
Pharyngitis	6	3 (33)	0	0 (0)
Windpocken	3	3 (33)	0	0 (0)
Virusinfektion	7	3 (33)	1	1 (10)
Sepsis			19	6 (60)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0)	6	5 (50)
Rhinovirus Infektion	0	0 (0)	7	4 (40)
Parainflunzavirus-Infektion	0	0 (0)	4	4 (40)
Stoma-Stellen-Infektion	0	0 (0)	8	3 (30)
Norovirus Gastroenteritis	0	0 (0)	5	3 (30)
Gastroenteritis Rotavirus	0	0 (0)	3	3 (30)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08	
	Alle behandelten Patienten (N=9)		Alle behandelten Patienten (N=10)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Virale Infektion der Atemwege	0	0 (0)	5	2 (20)
Infektion der unteren Atemwege	0	0 (0)	3	2 (20)
Candida Infektion	0	0 (0)	2	2 (20)
Cellulitis	0	0 (0)	2	2 (20)
Respiratorische Synzytial- Virus-Bronchiolitis	0	0 (0)	2	2 (20)
Staphylokokkeninfektion	0	0 (0)	2	2 (20)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>13</b>	<b>5 (56)</b>	<b>34</b>	<b>9 (90)</b>
Prellung	1	1 (11)	4	2 (20)
Sturz	1	1 (11)	2	2 (20)
Kopfverletzung	1	1 (11)	4	2 (20)
Platzwunde	1	1 (11)	2	1 (10)
Stoma-Erythem	0	(0)	3	3 (30)
Hypergranulation an der Stomastelle	0	(0)	4	2 (20)
Verfahrensbedingte Schmerzen	0	(0)	3	2 (20)
Hautabrieb	0	(0)	2	2 (20)
<b>Untersuchungen</b>	<b>34</b>	<b>8 (89)</b>	<b>141</b>	<b>10 (100)</b>
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	1	1 (11)	2	2 (20)
Körpertemperatur erhöht	1	1 (11)	8	3 (30)
Vitamin D erniedrigt	1	1 (11)	5	3 (30)
Vitamin E erniedrigt	1	1 (11)	5	3 (30)
vermindertes Gewicht	1	1 (11)	2	2 (20)
Blutalbumin erniedrigt	3	2 (22)	2	2 (20)
Gesamtprotein erniedrigt	2	2 (22)	4	3 (30)
Atemfrequenz erhöht	0	0 (0)	4	4 (40)
Blutcalcium erhöht	0	0 (0)	5	3 (30)
Herzfrequenz erhöht	0	0 (0)	4	3 (30)
Leberfunktionstest abnormal	0	0 (0)	4	3 (30)
Serumferritin erhöht	0	0 (0)	4	3 (30)
Blutdruck erhöht	0	0 (0)	6	2 (20)
Medikamentenspezifischer Antikörper vorhanden	0	0 (0)	5	2 (20)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08	
	Alle behandelten Patienten (N=9)		Alle behandelten Patienten (N=10)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Abnahme Blutkalium	0	0 (0)	3	2 (20)
Bluttriglyzeride erhöht	0	0 (0)	3	2 (20)
Blutcholesterol erhöht	0	0 (0)	2	2 (20)
Köpertemperatur abnormal	0	0 (0)	2	2 (20)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>33</b>	<b>6 (67)</b>	<b>65</b>	<b>9 (90)</b>
Hyperglykämie	1	1 (11)	7	2 (20)
Hypernatriämie	1	1 (11)	4	3 (30)
Hypokalzämie	1	1 (11)	5	4 (40)
verminderter Appetit	2	2 (22)	0	0 (0)
Dehydrierung	2	2 (22)	8	4 (40)
Metabolische Azidose	2	2 (22)	1	1 (10)
Vitamin E Mangel	2	2 (22)	1	1 (10)
Vitamin K Mangel	5	2 (22)	0	0 (0)
Vitamin D Mangel	4	3 (33)	3	3 (30)
Fütterungsstörung	0	0 (0)	7	3 (30)
Unterernährung	0	0 (0)	5	3 (30)
Hypokaliämie	0	0 (0)	4	3 (30)
Hypoalbuminämie	0	0 (0)	3	3 (30)
Hypovitaminose	0	0 (0)	3	3 (30)
Elektrolyt-Ungleichgewicht	0	0 (0)	2	2 (20)
Flüssigkeitsüberschuss	0	0 (0)	2	2 (20)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>2</b>	<b>2 (22)</b>	<b>2</b>	<b>1 (10)</b>
<b>Produktprobleme</b>	<b>2</b>	<b>2 (22)</b>	<b>15</b>	<b>9 (90)</b>
Verschluss des Gerätes	0	0 (0)	9	6 (60)
Gerätedislokation	1	1 (11)	3	2 (20)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>4</b>	<b>2 (22)</b>	<b>23</b>	<b>6 (60)</b>
Reizbarkeit	0	0 (0)	9	6 (60)
Agitiertheit / Unruhe	1	1 (11)	8	5 (50)
Unruhe	0	0 (0)	2	2 (20)
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>	<b>1</b>	<b>1 (11)</b>	<b>6</b>	<b>5 (50)</b>
Proteinurie	0	0 (0)	2	2 (20)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08	
	Alle behandelten Patienten (N=9)		Alle behandelten Patienten (N=10)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums</b>	<b>59</b>	<b>7 (78)</b>	<b>110</b>	<b>9 (90)</b>
Oropharyngeale Schmerzen	2	2 (22)	2	2 (20)
Rhinorrhoe	14	2 (22)	13	6 (60)
Husten	33	5 (56)	33	6 (60)
Störung der Atmung	0	0 (0)	14	7 (70)
Epistaxis	0	0 (0)	8	5 (50)
Verstopfte Nase	0	0 (0)	7	5 (50)
Keuchen	1	1 (11)	6	5 (50)
Tachypnoe	1	1 (11)	6	4 (40)
Interstitielle Lungenerkrankung	0	0 (0)	2	2 (20)
Niesen	1	1 (11)	2	2 (20)
Einsatz der Atemhilfsmuskulatur	1	1 (11)	2	2 (20)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>40</b>	<b>6 (67)</b>	<b>93</b>	<b>9 (90)</b>
Juckreiz	1	1 (11)	10	4 (40)
Rötung	2	2 (22)	1	1 (10)
Windeldermatitis	7	4 (44)	18	6 (60)
Ekzem	3	3 (33)	5	3 (30)
Hautausschlag	10	3 (33)	10	4 (40)
Urtikaria	10	3 (33)	10	4 (40)
Pigmentationsstörung	0	0 (0)	4	3 (30)
Erkrankungen der Haut	0	0 (0)	3	3 (30)
Generalisierter Juckreiz	0	0 (0)	2	2 (20)
Hautausschlag makulopapulös	0	0 (0)	2	2 (20)
Juckender Hautausschlag	0	0 (0)	2	2 (20)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>7</b>	<b>4 (44)</b>	<b>21</b>	<b>8 (80)</b>
Blässe	2	2 (22)	0	0 (0)
Hypertonie	1	1 (11)	5	4 (40)
schlechter venöser Zugang	2	1 (11)	5	2 (20)
Hypotension	2	1 (11)	3	2 (20)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08	
	Alle behandelten Patienten (N=9)		Alle behandelten Patienten (N=10)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; SOC: Systemorganklasse; PT: Bevorzugte Bezeichnung				

Tabelle 4-214 fasst alle unerwünschten Ereignisse zusammen, die bei mindestens zwei Patienten in mindestens einer der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 während der Behandlung mit Sebelipase alfa auftraten.

#### Studie LAL-CL03 (VITAL)

Am häufigsten, nämlich bei 8/9 Patienten (89 %), wurden in der Studie LAL-CL03 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts beobachtet. Dabei litten jeweils 6/9 Patienten (67 %) unter Durchfall bzw. Erbrechen. Bei ebenfalls 8/9 Patienten (89 %) wurden Untersuchungen dokumentiert. Dabei war die häufigste PT bei jeweils 2/9 Patienten (22 %) eine Erniedrigung des Blotalbumins bzw. Gesamtproteins. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums betrafen 7/9 Patienten (78 %): 5/9 Patienten (56 %) hatten während der Studie einen Husten, jeweils 2/9 Patienten (22 %) oropharyngeale Schmerzen bzw. Rhinorrhoe. Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems wurden bei 6/9 Patienten (67 %) dokumentiert, die sich am häufigsten als Anämie bei 4/9 Patienten (44 %) zeigten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort betrafen ebenfalls 6/9 Patienten (67 %), was sich in erster Linie bei 5/9 Patienten (56 %) als Fieber äußerte. Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden ebenfalls bei 6/9 Patienten (67 %) gemeldet. Hierbei wurden am häufigsten, nämlich bei 5/9 Patienten (56 %), Nasopharyngitis und Rhinitis beobachtet. Auch Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten bei 6/9 Patienten (67 %) auf, die sich hauptsächlich bei 3/9 Patienten (33 %) als Vitamin D-Mangel zeigten. Außerdem litten 6/9 Patienten (67 %) an einer Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes, wobei eine Windeldermatitis am häufigsten vorlag (bei 4/9 Patienten, 44 %).

5/9 Patienten (56 %) der Studie litten unter Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, wobei bei jeweils 1/9 Patienten (11 %) eine Prellung, einen Sturz, eine Kopfverletzung bzw. eine Platzwunde aufgetreten war. Herzerkrankungen lagen bei 5/9 Patienten (56 %) vor, davon wurden bei jeweils 2/9 Patienten (22 %) Bradykardie bzw. Tachykardie diagnostiziert. Gefäßerkrankungen traten bei 4/9 Patienten (44 %) auf, die sich in erster Linie als Blässe zeigten (bei 2/9 Patienten, 22 %). Jeweils 2/9 Patienten (22 %) litten unter kongenitalen, familiären und genetischen Erkrankungen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Augenerkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen bzw. hatten Produktprobleme.

Studie LAL-CL08

In der Studie LAL-CL08 litten alle Patienten (10/10 Patienten, 100 %) unter Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und allgemeinen Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort, wobei bei jeweils 9/10 Patienten (90 %) von Durchfall oder Erbrechen bzw. bei allen Patienten (100 %) von Fieber berichtet wurde. Außerdem wurden bei allen Patienten (100 %) PT der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (häufigste PT Gastroenteritis bei 7/10 Patienten, 70%) und Untersuchungen gemeldet. Dabei traten am häufigsten (bei 7/10 Patienten, 10 %) eine Gastroenteritis bzw. eine erhöhte Atemfrequenz (bei 4/10 Patienten, 40 %) auf.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden bei 9/10 Patienten (90 %) berichtet, welche sich in erster Linie bei 4/10 Patienten (40 %) als Hypokalzämie bzw. Dehydrierung äußerten. Weiterhin traten bei 9/10 Patienten (90 %) Produktprobleme auf (bei 6/10 Patienten (60 %) ein Verschluss des Gerätes). Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums wurden ebenso bei 9/10 Patienten (90 %) gemeldet, die sich bei 7/10 Patienten (70 %) als Störung der Atmung zeigten. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden bei 9/10 Patienten (90 %) dokumentiert. In dieser SOC litten die meisten Patienten, nämlich 6/10 Patienten (60 %) an einer Windeldermatitis. Außerdem traten bei jeweils 4/10 Patienten (40 %) Juckreiz, Hautausschlag bzw. Urtikaria auf. Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen waren ebenfalls bei 9/10 Patienten (90 %) aufgetreten. In diesem Zusammenhang stellte ein Erythem am Stoma bei 3/10 Patienten (30 %) das häufigste UE dar. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, welche ebenfalls bei 9/10 Patienten (90 %) auftraten, äußerten sich in erster Linie, und zwar bei 9/10 Patienten (90 %) als Anämie.

Gefäßerkrankungen lagen bei 8/10 Patienten (80 %) vor, wobei Hypertonie bei 4/10 Patienten (40 %) die häufigste PT dieser SOC war. In der SOC Herzerkrankungen, dokumentiert bei 8/10 Patienten (80 %), wurde als häufigste PT Tachykardie (bei 8/10 Patienten, 80 %) dokumentiert. 6/10 Patienten (60 %) litten unter einer Augenerkrankung. Weiterhin wurde bei 6/10 Patienten (60 %) eine psychiatrische Erkrankung festgestellt. 5/10 Patienten (50 %) erlitten ein UE der SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege. Bei jeweils 3/10 Patienten (30 %) wurden Leber- und Gallenerkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems und kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen gemeldet.

*Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad*Studie LAL-CL03 (VITAL)

Tabelle 4-215: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad (SOC) in der Studie LAL-CL03 (VITAL)

Systemorganklasse (SOC)	LAL-CL03 (VITAL); FAS: N = 9					
	Insgesamt n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Lebensbedrohlich n (%)	Tod n (%)
Gesamtrate UE <sup>a</sup>	9 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (44)	1 (11)	4 (44)

Systemorganklasse (SOC)	LAL-CL03 (VITAL); FAS: N = 9					
	Insgesamt n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Lebensbedrohlich n (%)	Tod n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	8 (89)	2 (22)	4 (44)	0 (0)	1 (11)	1 (11)
Untersuchungen	8 (89)	2 (22)	5 (56)	1 (11)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums	7 (78)	5 (56)	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (67)	0 (0)	3 (33)	2 (22)	1 (11)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (67)	0 (0)	5 (56)	0 (0)	0 (0)	1 (11)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (67)	1 (11)	2 (22)	2 (22)	1 (11)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (67)	1 (11)	2 (22)	3 (33)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (67)	4 (44)	2 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzkrankungen	5 (56)	1 (11)	1 (11)	1 (11)	1 (11)	1 (11)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (56)	3 (33)	2 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	4 (44)	1 (11)	1 (11)	2 (22)	0 (0)	0 (0)
Produktprobleme	2 (22)	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (22)	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (22)	2 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (22)	2 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankungen	2 (22)	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (22)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	2 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Systemorganklasse (SOC)	LAL-CL03 (VITAL); FAS: N = 9					
	Insgesamt n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)	Lebensbedrohlich n (%)	Tod n (%)
Endokrine Erkrankungen	1 (11)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Muskulatur-, Skeletts- und Bindegewebes	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; SOC: Systemorganklasse  
a: Patienten, die mehr als ein UE erlebten, werden der SOC mit dem höchsten Schweregrad zugeordnet.

Eine Übersicht der UE nach Schweregrad der Studie LAL-CL03 (VITAL) ist in der Tabelle 4-215 dargestellt. Die Patienten, die mehr als ein UE erlebten, wurden jeweils der SOC mit dem höheren Schweregrad zugeordnet. Am häufigsten wurden schwere UE bei 3/9 Patienten (33 %) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen gemeldet. Bei 1/9 Patienten (11 %) ergab sich eine schwere Infektion an der Einstichstelle, bei 2/9 Patienten (22 %) wurde eine schwere Geräte-bezogene Infektion beobachtet. Außerdem ereigneten sich schwere UE bei 2/9 Patienten (22 %) in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Gefäßerkrankungen. Jeweils 1/9 Patienten (11 %) erlebte ein schweres UE der SOC Untersuchungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums sowie Herzerkrankungen.

Bei 1/9 Patienten (11 %) traten insgesamt 5 potenziell lebensbedrohliche UE auf. Dieser Patient erlitt in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts lebensbedrohlichen Durchfall. Außerdem wurden bei diesem Patienten eine lebensbedrohliche Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems in Form einer Thrombozytopenie, Dehydration der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung sowie Bradykardie als lebensbedrohliches UE in der SOC Herzerkrankungen gemeldet.

### Studie LAL-CL08

Tabelle 4-216: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad (SOC) in der Studie LAL-CL08

Systemorganklasse (SOC)	LAL-CL08; FAS: N = 10			
	Insgesamt n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Gesamtrate UE <sup>a</sup>	10 (100)	0 (0)	3 (30)	7 (70)



Systemorganklasse (SOC)	LAL-CL08; FAS: N = 10			
	Insgesamt n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (100)	0 (0)	7 (70)	3 (30)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	10 (100)	2 (20)	7 (70)	1 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (100)	1 (10)	8 (80)	1 (10)
Untersuchungen	10 (100)	6 (60)	4 (40)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums	9 (90)	3 (30)	2 (20)	4 (40)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (90)	3 (30)	3 (30)	3 (30)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (90)	4 (40)	3 (30)	2 (20)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (90)	4 (40)	3 (30)	2 (20)
Produktprobleme	9 (90)	6 (60)	3 (30)	0 (0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (90)	5 (50)	4 (40)	0 (0)
Herzerkrankungen	8 (80)	0 (0)	4 (40)	4 (40)
Gefäßerkrankungen	8 (80)	2 (20)	5 (50)	1 (10)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (60)	0 (0)	5 (50)	1 (10)
Augenerkrankungen	6 (60)	5 (50)	1 (10)	0 (0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	5 (50)	2 (20)	3 (30)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (30)	2 (20)	0 (0)	1 (10)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	3 (30)	3 (30)	0 (0)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (30)	3 (30)	0 (0)	0 (0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (10)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
Erkrankungen des Muskulatur-, Skeletts- und Bindegewebes	1 (10)	1 (10)	0 (0)	0 (0)

Systemorganklasse (SOC)	LAL-CL08; FAS: N = 10			
	Insgesamt n (%)	Mild n (%)	Moderat n (%)	Schwer n (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (10)	1 (10)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (10)	1 (10)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüsen	1 (10)	1 (10)	0 (0)	0 (0)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; SOC: Systemorganklasse  
a: Patienten, die mehr als ein UE erlebten, wurden der SOC mit dem höchsten Schweregrad zugeordnet.

Die unerwünschten Ereignisse, die in der Studie LAL-CL08 auftraten, sind nach Schweregrad anhand der SOC in der Tabelle 4-216 zusammengefasst. Patienten, die mehr als ein UE erlebten, wurden jeweils der SOC mit dem höheren Schweregrad zugeordnet. Am häufigsten traten schweren Ereignisse bei 4/10 Patienten (40 %) in den SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums sowie Herzerkrankungen auf. Dabei wurde bei 3/10 Patienten (30 %) eine schwere Störung der Atmung sowie bei jeweils 1/10 Patienten (10 %) eine schwere Tachypnoe bzw. Hypoxie festgestellt. Bei den schweren Herzerkrankungen erlitten 4/10 Patienten (40 %) eine Tachykardie und jeweils 1/10 Patienten (10 %) einen Perikarderguss bzw. eine Sinusbradykardie. Schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen, die bei 3/10 Patienten (30 %) auftraten, äußerten sich bei 2/10 Patienten (20 %) als Sepsis und bei 1/10 Patienten (10 %) als Tonsillitis.

Von den 3/10 Patienten (30 %) mit einer schweren Stoffwechsel- und Ernährungsstörung wurden bei jeweils 1/10 Patienten (10 %) eine schwere Dehydratation, eine schwere Hypokalzämie sowie eine schwere Hypoalbuminämie beobachtet. Außerdem traten bei insgesamt 2/10 Patienten (20 %) schwere Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf, davon wurde bei jeweils 1/10 Patienten (10 %) von einer Nesselsucht sowie von einem Angioödem berichtet. Jeweils 1/10 Patienten (10 %) hatten ein schweres UE im Bereich gastrointestinale Erkrankungen (PT Darmverschluss), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT Blutung an der Einstichstelle), psychiatrische Erkrankungen (PT Reizbarkeit) und Gefäßerkrankungen (PT Hypotonie).

*Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität*

Tabelle 4-217: Auftreten Therapie-assoziiertes unerwünschter Ereignisse (SOC) in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

Systemorganklasse (SOC)	LAL-CL03 (VITAL); FAS: N = 9			LAL-CL08; FAS: N = 10		
	Insgesamt n (%)	Therapie-assoziiert n (%)	Nicht Therapie-assoziiert n (%)	Insgesamt n (%)	Therapie-assoziiert n (%)	Nicht Therapie-assoziiert n (%)
Gesamtrate UE <sup>a</sup>	9 (100)	6 (67)	3 (33)	10 (100)	8 (80)	2 (20)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (67)	0 (0)	6 (67)	9 (90)	0 (0)	9 (90)
Herzerkrankungen	5 (56)	2 (22)	3 (33)	8 (80)	7 (70)	1 (10)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	2 (22)	0 (0)	2 (22)	3 (30)	0 (0)	3 (30)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (22)	0 (0)	2 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	1 (11)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankungen	2 (22)	0 (0)	2 (22)	6 (60)	1 (10)	5 (50)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	8 (89)	5 (56)	3 (33)	10 (100)	4 (40)	6 (60)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (67)	4 (44)	2 (22)	10 (100)	7 (70)	3 (30)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (22)	0 (0)	2 (22)	3 (30)	0 (0)	3 (30)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (30)	2 (20)	1 (10)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (67)	0 (0)	6 (67)	10 (100)	0 (0)	10 (100)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (56)	0 (0)	5 (56)	9 (90)	0 (0)	9 (90)
Untersuchungen	8 (89)	2 (22)	6 (67)	10 (100)	2 (20)	8 (80)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (67)	0 (0)	6 (67)	9 (90)	0 (0)	9 (90)
Erkrankungen des Muskulatur-, Skeletts- und Bindegewebes	1 (11)	0 (0)	1 (11)	1 (10)	0 (0)	1 (10)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (22)	1 (11)	1 (11)	1 (10)	0 (0)	1 (10)
Produktprobleme	2 (22)	0 (0)	2 (22)	9 (90)	0 (0)	9 (90)

Systemorganklasse (SOC)	LAL-CL03 (VITAL); FAS: N = 9			LAL-CL08; FAS: N = 10		
	Insgesamt n (%)	Therapie-assoziiert n (%)	Nicht Therapie-assoziiert n (%)	Insgesamt n (%)	Therapie-assoziiert n (%)	Nicht Therapie-assoziiert n (%)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (22)	1 (11)	1 (11)	6 (60)	6 (60)	0 (0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	1 (11)	0 (0)	1 (11)	5 (50)	1 (10)	4 (40)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (10)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums	7 (78)	1 (11)	6 (67)	9 (90)	4 (40)	5 (50)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (67)	3 (33)	3 (33)	9 (90)	5 (50)	4 (40)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (10)
Gefäßerkrankungen	4 (44)	2 (22)	2 (22)	8 (80)	1 (10)	7 (70)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; SOC: Systemorganklasse  
a: Patienten, die mehr als ein UE bzw. PT in einer SOC erlebten, wurden nur einmal je SOC gezählt.

In der Tabelle 4-217 ist dargestellt, welche UE der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 mit der Sebelipase alfa-Therapie in Verbindung gebracht wurden. Patienten, die mehr als ein UE bzw. PT je SOC erlebten, werden nur einmal je SOC gezählt.

#### Studie LAL-CL03 (VITAL)

In der Studie LAL-CL03 (VITAL) erlebten 6/9 Patienten (67 %) ein UE, das mit der Therapie mit Sebelipase alfa assoziiert wurde. Am häufigsten handelte es sich dabei um Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, die bei 5/9 Patienten (56 %) auftraten. Hier wurde bei 3/9 Patienten (33 %) Erbrechen, bei 2/9 Patienten (22 %) Durchfall und bei 1/9 Patienten (11 %) eine Refluxkrankheit mit der Therapie assoziiert.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort standen bei 4/9 Patienten (44 %) in Zusammenhang mit der Therapie. Dabei litten 4/9 Patienten (44 %) an Pyrexie und jeweils 1/9 Patienten (11 %) an Hyperthermie, Schüttelfrost bzw. einem Ödem an der Einstichstelle. Bei 3/9 Patienten (33 %) wurde eine Therapie-assoziierte Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes gemeldet, was sich bei 3/9 Patienten (33 %) als Nesselsucht und bei 1/9 Patienten (11 %) als Juckreiz an der Einstichstelle zeigte. Herzerkrankungen, Untersuchungen und Gefäßerkrankungen wurden bei jeweils 2/9 Patienten (22 %) in Verbindung mit der Therapie gebracht. In der erst genannten SOC handelte es sich bei

2/9 Patienten (22 %) um die PT Tachykardie; in der zweiten genannten SOC bei jeweils 1/9 Patienten (11 %) um eine Erhöhung der Körpertemperatur bzw. ein Rückgang der Sauerstoffsättigung; in der dritten genannten SOC bei 2/9 Patienten (22 %) um Blässe sowie bei 1/9 Patienten (11 %) um Bluthochdruck. 1/9 Patienten (11 %) mit einem Therapie-assoziierten UE im Bereich der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mittelfellraums litten unter Husten.

#### Studie LAL-CL08

In der Studie LAL-CL08 erlebten 8/10 Patienten (80 %) ein mit der Therapie mit Sebelipase alfa assoziiertes UE. Am häufigsten wurden dabei Herzerkrankungen (PT Tachykardie) mit der Therapie in Verbindung gebracht, und zwar bei 7/10 Patienten (70 %). Ebenfalls bei 7/10 Patienten (70 %) lag ein Therapie-assoziiertes UE der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort vor, was sich bei 7/10 Patienten (70 %) als Pyrexie zeigte. 6/10 Patienten (60 %) erlebten eine psychische Erkrankung, die mit der Therapie in Verbindung gebracht wurde. Diese äußerten sich bei 5/10 Patienten (50 %) als Reizbarkeit und bei 4/10 Patienten (40 %) als Agitiertheit/Unruhe. Bei 5/10 Patienten (50 %) wurde ein Therapie-assoziiertes Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes gemeldet. Hier zeigte sich bei 4/10 Patienten (40 %) eine Urtikaria, bei jeweils 2/10 Patienten (20 %) ein Juckreiz, ein juckender Hautausschlag bzw. Ausschlag sowie bei jeweils 1/10 Patienten (10 %) ein Hautausschlag makulopapulär bzw. ein Angioödem.

Bei 4/10 Patienten (40 %) gab es jeweils eine gastrointestinale Erkrankung und eine Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums, welche mit der Therapie assoziiert wurden. In der ersten genannten SOC wurden dabei bei 3/10 Patienten (30 %) Erbrechen, bei jeweils 2/10 Patienten (20 %) Durchfall bzw. Lippenschwellung und bei jeweils 1/10 Patienten (10 %) Blähungen bzw. ein Zungen-Erythem beobachtet. In der zweiten genannten SOC wurde bei jeweils 3/10 Patienten (30 %) eine Störung der Atmung bzw. eine Tachypnoe gemeldet. Jeweils 2/10 Patienten (20 %) litten unter einem Therapie-assoziierten UE aus den SOC Erkrankung des Immunsystems sowie Untersuchungen. Bei der Therapie-assoziierten Erkrankung des Immunsystems handelte es sich bei jeweils 1/10 Patienten (10 %) um eine Überempfindlichkeit sowie eine anaphylaktische Reaktion. Bei den Therapie-assoziierten UE im Bereich Untersuchungen wurden bei 1/10 Patienten (10 %) eine Erhöhung der Körpertemperatur und bei 2/10 Patienten (20 %) das Vorliegen von Medikamentenspezifischen Antikörpern festgestellt. Erkrankungen der Niere und Harnwege (PT nephrotisches Syndrom), Augenerkrankungen (PT Augenlid-Ödem) und Gefäßerkrankungen (PT Hypotonie bzw. Hitzewallung) wurden bei jeweils 1/10 Patienten (10 %) mit der Therapie in Verbindung gebracht.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-218: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SOC) in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

Systemorganklassen (SOC)	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08	
	Alle behandelten Patienten (N=9)		Alle behandelten Patienten (N=10)	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Gesamtrate SUE <sup>a</sup>	43	9 (100)	213	10 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1	1 (11)	4	4 (40)
Herzerkrankungen	2	2 (22)	10	6 (60)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	4	4 (44)	35	9 (90)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6	5 (56)	25	7 (70)
Leber- und Gallenerkrankungen	1	1 (11)	1	1 (10)
Erkrankungen des Immunsystems	0	0 (0)	1	1 (10)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21	5 (56)	83	9 (90)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0 (0)	3	3 (30)
Untersuchungen	1	1 (11)	7	5 (50)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4	3 (33)	9	5 (50)
Produktprobleme	0	0 (0)	2	2 (20)
Psychiatrische Erkrankungen	0	0 (0)	2	2 (20)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	0	0 (0)	2	2 (20)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums	0	0 (0)	12	6 (60)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	0 (0)	12	6 (60)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	0 (0)	1	1 (10)
Gefäßerkrankungen	3	2 (22)	9	6 (60)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; SOC: Systemorganklasse  
a: Erlebte ein Patient ein Ereignis in einer SOC bzw. ein PT häufiger, wurde er nur einmal für die SOC bzw. PT gezählt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sind in der Tabelle 4-218 anhand der SOC dargestellt.

#### Studie LAL-CL03 (VITAL)

Die Gesamtrate der SUE mit 43 gemeldeten Ereignissen betraf alle 9 Patienten (100 %) der Studie LAL-CL03 (VITAL). Bei 5/9 Patienten (56 %, 21/43 Ereignisse) traten schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Dabei erlebten die meisten Patienten, nämlich 4/9 Patienten (44 %) eine schwerwiegende Infektion an der Einstichstelle. Außerdem wurden bei 5/9 Patienten (56 %, 6/43 Ereignisse) schwerwiegende SUE der SOC allgemeine Erkrankung und Beschwerden am Verabreichungsort beobachtet, welche sich in erster Linie bei 3/9 Patienten (33 %) als Pyrexie zeigten.

4/9 Patienten (44 %, 4/43 Ereignisse) erlebten ein SUE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; 3/9 Patienten (33 %, 4/43 Ereignisse) wiederum erlebten ein SUE in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungserkrankung. Jeweils 2/9 Patienten (22 %) litten unter schwerwiegenden Gefäßerkrankungen (3/43 Ereignisse) bzw. Herzerkrankungen (2/43 Ereignisse) und bei jeweils 1/9 Patienten (11 % mit je 1 Ereignis) wurden SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Untersuchungen gemeldet.

Ein Patient (02-003) erlebte SUE, die mit der Therapie mit Sebelipase alfa assoziiert wurden. Dieser Patient entwickelte an Tag 84 (12. Woche) schwere infusionsassoziierte Reaktionen mit Tachykardie und Blässe des 3. Grades sowie Schüttelfrost und Pyrexie des 2. Grades, während er mit Sebelipase alfa in einer Dosis von 3 mg/kg qw behandelt wurde. Alle 4 SUE klangen am selben Tag nach Unterbrechung der IMP-Infusion und Verabreichung von Antihistaminikum (IV Dexchlorpheniramin), Antipyretikum (orales Paracetamol), IV Natriumchlorid ab. Alle anderen in dieser Studie gemeldeten SUE wurden als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet.

Vier Patienten starben aufgrund nicht Therapie-assoziiertes SUE an Herzstillstand, Leberversagen, Peritonealblutungen und plötzlichem Herztod. Die anderen 5 Patienten mit SUE wurden bis zum Ende der Studie weiterhin mit Sebelipase alfa behandelt; alle SUE hatten sich bei diesen Patienten bis zum Ende der Studie aufgelöst.

#### Studie LAL-CL08

Insgesamt wurden 213 SUE bei 10 (100%) Patienten gemeldet. Die Mehrzahl dieser Ereignisse wurde als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend bewertet. Die am häufigsten berichteten SUE waren Erbrechen (18 Ereignisse bei 7/10 Patienten, 70 %), Gastroenteritis (12 Ereignisse bei 7/10 Patienten, 70 %), Pyrexie (19 Ereignisse bei 6/10 Patienten, 60 %), Diarrhöe (9 Ereignisse bei 6/10 Patienten, 60 %) und Tachykardie (8 Ereignisse bei 5/10 Patienten, 50 %). Bei einigen Patienten kam es zu rezidivierenden Episoden dieser SUE. Andere SUE, die von mehr als einem Patienten in der Studie und im Allgemeinen (aber nicht immer) einmal pro Patient gemeldet wurden, umfassten Infektionen der oberen Atemwege, gerätebedingte Sepsis und Sepsis bei jeweils 4/10 Patienten (40 %); Dehydratation, gerätebedingte Infektion, Ernährungsstörung, Atemnot, Urtikaria und virale Infektionen der oberen Atemwege bei jeweils 3/10 Patienten (30 %); und Blutung an der

Einstichstelle, Cellulitis, Gastroenteritis-Rotavirus, Gastroenteritis-Norovirus, virale Gastroenteritis, Influenza, interstitielle Lungenerkrankung, Parainfluenzavirus-Infektion, schlechter venöser Zugang, Rhinovirus-Infektion, Stoma-Stellen-Infektion und Mandelentzündung bei jeweils 2/10 Patienten (20 %).

2/10 Patienten (20 %) verstarben aufgrund von SUE, die nicht in Zusammenhang mit der Therapie standen. Die verbleibenden 8/10 Patienten (80 %), bei denen ebenfalls SUE auftraten, wurden bis zum Ende der Studie mit Sebelipase alfa behandelt. Bei der überwiegenden Mehrheit der SUE handelte es sich um Komorbiditäten und Komplikationen des LAL-Mangels. Insgesamt wurden 32/213 SUE, die bei insgesamt 5/10 Patienten (50 %) auftraten, als mit der Therapie in Zusammenhang stehend bewertet. Die Mehrzahl dieser Ereignisse (28 Ereignisse) wurden weiter als IAR charakterisiert. Bei einem Patienten traten behandlungsbedingte SUE auf, die nicht als IAR charakterisiert wurden, darunter 3 SUE mit vorhandenen arzneimittelspezifischen Antikörpern, die im Zusammenhang mit persistierenden ADA mit hohem Titer auftraten, sowie ein nephrotisches Syndrom, das während der Nachbeobachtungszeit etwa eine Woche nach der letzten Dosis Sebelipase alfa einsetzte. Diese SUE lagen am Ende der Studie weiterhin vor.

*Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR)*

Tabelle 4-219: Übersicht aller aufgetretenen IAR in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	LAL-CL03 (VITAL); FAS, N = 9		LAL-CL08; FAS, N = 10	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
<b>Gesamtrate IAR<sup>a</sup></b>	<b>54</b>	<b>5 (56)</b>	<b>98</b>	<b>8 (80)</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>6</b>	<b>2 (22)</b>	<b>24</b>	<b>7 (70)</b>
Tachykardie	6	2 (22)	24	7 (70)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>7</b>	<b>4 (44)</b>	<b>10</b>	<b>4 (40)</b>
Durchfall	1	1 (11)	3	3 (30)
Würgereiz	1	1 (11)		
Erbrechen	5	3 (33)	10	4 (40)
Lippenschwellung	0	0 (0)	2	2 (20)
Blähungen	0	0 (0)	1	1 (10)
Zungen-Erythem	0	0 (0)	1	1 (10)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>28</b>	<b>3 (33)</b>	<b>6</b>	<b>6 (60)</b>
Schüttelfrost	4	1 (11)	0	0 (0)
Hyperthermie	2	1 (11)	0	0 (0)
Extravasation	1	1 (11)	0	0 (0)



Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	LAL-CL03 (VITAL); FAS, N = 9		LAL-CL08; FAS, N = 10	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
Ödem an der Infusionsstelle	1	1 (11)	0	0 (0)
Gereizte Haut	1	1 (11)	0	0 (0)
Fieber (Pyrexie)	19	3 (33)	6	6 (60)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>0</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2</b>	<b>1 (10)</b>
Anaphylaktische Reaktion	0	0 (0)	1	1 (10)
<b>Untersuchungen</b>	<b>2</b>	<b>2 (22)</b>	<b>0</b>	<b>0 (0)</b>
Erhöhte Körpertemperatur	1	1 (11)	0	0 (0)
Verringerte Sauerstoffsättigung	1	1 (11)	0	0 (0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>1</b>	<b>1 (11)</b>	<b>0</b>	<b>0 (0)</b>
Hypotonie	1	1 (11)	0	0 (0)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>1</b>	<b>1 (11)</b>	<b>11</b>	<b>6 (60)</b>
Reizbarkeit	0	0 (0)	5	5 (50)
Agitation	1	1 (11)	6	4 (40)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums</b>	<b>1</b>	<b>1 (11)</b>	<b>8</b>	<b>4 (40)</b>
Husten	1	1 (11)	0	0 (0)
Tachypnoe	0	0 (0)	5	3 (30)
Störung der Atmung	0	0 (0)	3	3 (30)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>5</b>	<b>3 (33)</b>	<b>21</b>	<b>5 (50)</b>
Juckreiz	1	1 (11)	6	2 (20)
Nesselsucht	4	3 (33)	9	4 (40)
Ausschlag	0	0 (0)	6	2 (20)
Juckender Hautausschlag	0	0 (0)	2	2 (20)
Angioödem	0	0 (0)	1	1 (10)
Ausschlag makulopapulär	0	0 (0)	1	1 (10)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>3</b>	<b>2 (22)</b>	<b>2</b>	<b>2 (20)</b>
Blässe	2	2 (22)	0	0 (0)
Hypertonie	1	1 (11)	0	0 (0)
Hitzewallung	0	0 (0)	1	1 (10)
Hypotonie	0	0 (0)	1	1 (10)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	LAL-CL03 (VITAL); FAS, N = 9		LAL-CL08; FAS, N = 10	
	Ereignisse n	Patienten n (%)	Ereignisse n	Patienten n (%)
N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; SOC: Systemorganklasse; PT: Bevorzugte Bezeichnung a: Erlebte ein Patient ein Ereignis in einer SOC bzw. ein PT häufiger, wurde er nur einmal für die SOC bzw. PT gezählt.				

### Studie LAL-CL03 (VITAL)

In Studie LAL-CL03 (VITAL) zeigten 5/9 Patienten (56 %) insgesamt 54 Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) (Tabelle 4-219). Am häufigsten wurden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als IAR gewertet, und zwar 7/54 Ereignisse bei 4/9 Patienten (44 %). Dabei wurde bei 3/9 Patienten (33 %) Erbrechen gemeldet. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit insgesamt 28/54 Ereignissen betrafen 3/9 Patienten (33 %), von denen alle 3/9 Patienten (33 %) mit der Infusion assoziiertes Fieber bekamen. Ebenso wurden Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit 5/54 IAR bei 3/9 Patienten (33 %) berichtet, welche sich primär als Nesselsucht bei 3/9 Patienten (33 %) zeigten. Gefäßerkrankungen traten bei 2/9 Patienten (22 %) mit 3/54 Ereignissen auf. Als IAR lag in dieser SOC die PT Blässe bei 2/9 Patienten (22 %) am häufigsten vor. IAR, die mit 2/54 Ereignissen bei 2/9 Patienten (22 %) in der SOC Untersuchung auftraten, wurden bei jeweils 1/9 Patienten (11 %) den PT erhöhte Temperatur sowie verringerte Sauerstoffsättigung zugeordnet. Herzerkrankungen in Form von Tachykardie kamen mit 6/54 IAR bei 2/9 Patienten (22 %) vor. Weitere IAR wurden bei jeweils 1/9 Patienten (11 %) in den SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums sowie bei psychiatrischen Erkrankungen gemeldet.

Vier Patienten erlebten bei 2 oder mehr Infusionen wiederkehrende IAR. Drei dieser Patienten hatten wiederkehrende IAR im Anschluss an Infusionen mit einer Dosis von 1 mg/kg und 3 mg/kg Sebelipase alfa. Darunter wurde mindestens eine IAR als moderat oder schwer eingestuft. Ein weiterer Patient entwickelte milde IAR bei 2 Infusionen mit einer Dosis von 3 mg/kg oder 5 mg/kg. Bei einem anderen Patienten trat während einer Infusion bei einer Dosis von 1 mg/kg eine einzige milde IAR in Form von Erbrechen auf.

Die meisten IAR waren mild (Grad 1) mit Ausnahme von 3 Patienten, bei denen moderate (Grad 2) bis schwere (Grad 3) IAR beobachtet wurden. Lediglich bei Patient 02-003 traten an Tag 84 als IAR klassifizierte Tachykardie, Blässe, Schüttelfrost und Pyrexie auf, die als schwerwiegend eingestuft wurden. Alle weiteren in der Studie LAL-CL03 aufgetretenen IAR waren nicht schwerwiegend. Außerdem konnten alle IAR erfolgreich durch eine Unterbrechung der Infusion, eine temporäre Reduktion der Infusionsrate und/oder durch konventionelle Maßnahmen mit Antipyretika (z.B. Paracetamol oder Ibuprofen) und Antihistaminika (z.B. Hydroxyzin HCL, Chlorphenamin, Desloratadin, Dexchlorpheniramin) kontrolliert werden. Die meisten IAR klangen innerhalb von wenigen Tagen ab. Keine der IAR führte zu einem

Studienabbruch. Damit zeigt sich Sebelipase alfa als gut verträglich und den aufgetretenen IAR konnte erfolgreich begegnet werden.

#### Studie LAL-CL08

IAR betrafen 8/10 Patienten (80 %) der Studie LAL-CL08 (Tabelle 4-219). Von den 98 IAR, die in der Studie gemeldet wurden, waren die meisten Ereignisse nicht schwerwiegend (70/98 Ereignisse, 71 %) und von mildem (54/98 Ereignisse, 55 %) oder moderatem (32/98 Ereignisse, 33 %) Schweregrad. Die Mehrheit der IAR klang zudem noch am selben Tag ab. Die häufigsten Ereignisse waren Tachykardie (bei 7/10 Patienten, 70 %), Pyrexie (bei 6/10 Patienten, 60 %), Reizbarkeit (bei 5/10 Patienten, 50 %), Agitation und Urtikaria (bei jeweils 4/10 Patienten, 40 %) sowie Atemnot, Tachypnoe und Erbrechen (bei jeweils 3/10 Patienten, 30 %). Bei diesen infusionsassoziierten Reaktionen wurde festgestellt, dass die Ereignisse von Tachykardie und Pyrexie bei einigen Patienten über mehrere Infusionen hinweg wiederkehrten, während Ereignisse von Reizbarkeit, Erregung, Urtikaria, Atemnot, Tachypnoe und Erbrechen im Allgemeinen bei nur bei einer oder gelegentlich bei zwei Infusionen eines Patienten berichtet wurden.

Schwere IAR wurden bei 5/10 Patienten (50 %) berichtet und umfassten Ereignisse wie Tachykardie (bei 4/10 Patienten, 40 %), Atemnot und Urtikaria (bei jeweils 3/10 Patienten, 30 %), Pyrexie und Erbrechen (bei jeweils 2/10 Patienten, 20 %) und Agitation, anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Diarrhöe, Hitzewallung, Reizbarkeit, Lippenschwellung, Tachypnoe und Zungenerythem (bei jeweils 1/10 Patienten, 10 %). Bei einem Patienten traten dieselben schweren IAR bei mehreren Infusionen wieder auf, einschließlich Tachykardie (4 Infusionen), anaphylaktische Reaktion (2 Ereignisse) und Tachypnoe (2 Infusionen). Andere schwerwiegende IAR wurden im Allgemeinen nur einmal bei einem Patienten berichtet.

Bei einem Patienten wurde eine Anaphylaxie festgestellt. Bei diesem Patienten traten von Woche 4 bis Woche 9 schwere IAR mit zunehmendem Schweregrad auf, darunter 2 schwere IAR einer anaphylaktischen Reaktion, die Symptome einer schweren Tachykardie in Verbindung mit moderater Hitzewallung und schwerer Atemnot einschlossen. Beide Fälle einer anaphylaktischen Reaktion klangen am selben Tag nach Abbruch der Studieninfusion und Verabreichung von Antihistaminikum, Kortikosteroid, Paracetamol, Kochsalz-/Dextrose-Lösung und/oder Adrenalin (bei Atemnot) ab. Der Patient war zum Zeitpunkt der IAR der anaphylaktischen Reaktion ADA-negativ, wurde aber anschließend ADA-positiv getestet. Der Patient unterzog sich einem Desensibilisierungsprotokoll und wurde erfolgreich mit der geplanten Dosis von 3 mg/kg qw wieder behandelt, wobei nur gelegentlich milde IAR auftraten, die sich entweder spontan oder mithilfe einer konservativen Behandlung beheben ließen. Der Patient erhielt weiterhin Sebelipase alfa für insgesamt 123 Wochen, wobei klinisch bedeutsame Verbesserungen der Leber- und Lipidparameter, TFHN, und eine anhaltende Verbesserung der WFA-Perzentile erreicht wurden, und war bei der letzten Untersuchung der Studie 30,7 Monate alt. Dieser Patient wechselte danach zu einer kommerziellen Therapie mit Sebelipase alfa.

Schwere IAR wurden bei 2/10 Patienten (20 %) berichtet. Dazu zählte die oben beschriebenen Ereignisse einer anaphylaktischen Reaktion sowie schwere IAR in Form von Tachykardie, Atemnot und Urtikaria, die bei einem weiteren Patienten während einer einzigen Infusion auftraten. Dieser Patient erhielt die ersten 4 Infusionen mit Sebelipase alfa ohne Zwischenfall. Während der fünften Infusion am Tag 34 (Woche 5), die nach der Prämedikation mit Antihistaminikum in einer Dosis von 1 mg/kg qw verabreicht wurde, erlebte der Patient IAR mit Tachykardie, Atemnot und Urtikaria, die alle als schwer und schwerwiegend eingestuft wurden. Diese IAR klangen noch am selben Tag nach Absetzen der Infusion und Verabreichung von Adrenalin (bei Atemnot), Natriumchlorid IV und Kortikosteroid IV ab. Der Patient setzte die Behandlung in der Studie bis zur Woche 156 fort. Während 7 nachfolgenden Studieninfusionen wurde von intermittierenden IAR, die alle nicht schwerwiegend und von milder oder moderater Schwere waren, berichtet.

#### *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Immunogenität*

Tabelle 4-220: Bildung von ADA zu irgendeinem Zeitpunkt in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

<b>Ergebnis</b>	<b>LAL-CL03 (VITAL); FAS, N=9</b>	<b>LAL-CL08; FAS, N=10</b>
	<b>Anzahl Patienten mit Antikörperstatus n (%)</b>	<b>Anzahl Patienten n (%)</b>
N getestet	7	10
Positiv	4 (57)	6 (60)
davon neutralisierend	2 (29)	6 (100)
Negativ	3 (43)	4 (40)
Unbekannt	2 (29)	0 (0)
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten		

#### Studie LAL-CL03 (VITAL)

In der Studie LAL-CL03 (VITAL) wurden 7/9 Patienten auf Sebelipase alfa-spezifische Antikörper untersucht (siehe Tabelle 4-220). 4/7 Patienten (57 %) wurden im Laufe der Studie positiv auf Sebelipase alfa-spezifische Antikörper getestet, wovon 2/9 Patienten (29 %) neutralisierende ADA gebildet hatten. Die ADA zeigten keine direkte Korrelation mit der therapeutischen Wirkung von Sebelipase alfa. Die neutralisierende Potenz dieser Antikörper stand in keinem Zusammenhang mit der Schwere der beobachteten unerwünschten Ereignisse.

Die Antikörper wurden erstmals in Studienwoche 5 (Patient 01-002), Studienwoche 8 (Patient 01-003 und 02-003) oder Studienwoche 59 (Patient 02-001) identifiziert. Zu diesem Zeitpunkt erhielten drei der Patienten eine Sebelipase alfa-Dosis von 1 mg/kg und ein Patient von 3 mg/kg. Ein fortbestehender positiver Antikörperbefund wurde für drei Patienten berichtet und ein Patient (Patient 01-003) zeigte ein einmaliges positives Ergebnis in Studienwoche 8. Die drei Patienten mit mehrfach positiven Testergebnissen zeigten abnehmende Titer im Laufe der Studie und bei zweien dieser Patienten wurden am letzten erhobenen Zeitpunkt keine Antikörper mehr nachgewiesen. Die maximalen Titer lagen zwischen 223 und 4721. Obwohl

zu Beginn der Studie über die Hälfte der Patienten positiv auf Antikörper gegen Sebelipase alfa getestet wurden, konnten mit fortschreitender Therapie die Titer gesenkt bzw. die Antikörper nicht mehr nachgewiesen werden. Dies spricht für die Sicherheit einer Langzeitbehandlung mit Sebelipase alfa.

Nur zwei der untersuchten Patienten entwickelten im Studienverlauf neutralisierende Antikörper gegen Sebelipase alfa. Patient 01-002 entwickelte ab Woche 72 neutralisierende Antikörper, welche bis Studienende nachweisbar waren. Diese neutralisierenden Antikörper wurden als potenziell an der langsamen Wachstumsrate dieses Patienten beteiligt angesehen. Bei diesem Patienten wurden allerdings andere Untersuchungen nicht durch das Vorhandensein neutralisierender Antikörper beeinflusst. So waren die Serum-Transaminasen ALT und AST über den größten Zeitraum der Studie hinweg niedrig. Patient 01-003 entwickelte ab Woche 23 neutralisierende Antikörper, welche ab Woche 228 nicht mehr nachweisbar waren. Bei diesem Patienten wurden nur zwei milde IAR beobachtet, welche nach dem erstmaligen Nachweis der neutralisierenden Antikörper auftraten.

#### Studie LAL-CL08

Alle 10 Patienten der Studie LAL-CL08 wurden auf Sebelipase alfa-spezifische Antikörper untersucht (siehe Tabelle 4-220). Im Laufe der Studie entwickelten 6/10 Patienten (60 %) ADA gegen Sebelipase alfa. Diese wurden erstmalig in den Wochen 5, 8 (2 Patienten), 12, 20 oder 60 nachgewiesen. Vier Patienten, die in Woche 12 oder davor ADA entwickelten, wiesen alle hohe Antikörpertiter auf, wobei die maximalen Titer zwischen 46.774 und 302.963 lagen. Der Patient, der in Woche 20 ADA entwickelte, hatte einen mäßigen Antikörpertiter, der bei 2.958 seinen Höhepunkt erreichte. Der Patient, der in Woche 60 einen verzögerten Beginn der Entwicklung von ADA aufwies, hatte während der gesamten Behandlung weiterhin ADA mit niedrigem Titer sowie mit einem Spitzentiter von 292 bei der Nachuntersuchung. Alle 6/10 Patienten (60 %) wurden auch positiv auf neutralisierende Antikörper getestet, die die LAL-Enzymaktivität und/oder die zelluläre Aufnahme hemmten.

Die Entwicklung von Sebelipase alfa-spezifischen Antikörpern schien das Sicherheitsprofil von Sebelipase alfa nicht zu beeinflussen. Für die gesamte Population wurden sowohl bei ADA-positiven als auch bei ADA-negativen Patienten IAR berichtet, die sich in Art und Schweregrad ähnelten, wobei bei ADA-positiven Patienten möglicherweise mehr rezidivierende IAR auftraten. Eine Überprüfung der Daten von Patienten mit hochtitrigen ADA ergab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen ADA-Titer und dem Risiko von IAR.

Eine Auswirkung der neutralisierenden ADA auf das klinische Ansprechen wurde bei 3/10 Patienten (30 %) beobachtet. Diese 3 Patienten hatten deutlich höhere ADA-Titer als andere Patienten in der Studie (Spitzentiter zwischen 222.070 und 302.963). Während die Patienten eine gewisse anfängliche Verbesserung unter Sebelipase alfa zeigten, war der Anstieg des ADA-Titers stark mit einer verminderten klinischen Wirksamkeit, einschließlich einer Verminderung der WFA-Perzentile, verbunden. Dieser Wirksamkeitsverlust führte zu einer Eskalation der Sebelipase alfa-Dosis und anderen klinischen Maßnahmen, einschließlich einer immunmodulatorischen Therapie (z.B. Rituximab oder Bortezomib). Eine Verbesserung

und/oder Stabilisierung des klinischen Ansprechens wurde beobachtet, wenn die ADA-Titer nach der Initiierung einer Immunmodulationstherapie oder nach erfolgreicher hämatopoetischer Stammzelltransplantation sanken.

### **ALX-LALD-501 (Patientenregister)**

#### *Überblick über unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-221: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Unerwünschtes Ereignis	Globale Patienten (N=18)			Europäische Patienten (N=15)		
	n (%)	E	IR (95 %-KI)	n (%)	E	IR (95 %-KI)
<b>UE</b>	9 (50,0 %)	124	0,14 (0,06; 0,27)	6 (40,0 %)	46	0,11 (0,04; 0,24)
Schwer	2 (11,1 %)	13	–	1 (6,7 %)	4	–
Nicht schwer	9 (50,0 %)	109	0,14 (0,06; 0,27)	6 (40,0 %)	42	0,11 (0,04; 0,24)
Zusammenhängend	5 (27,8 %)	17	0,07 (0,02; 0,17)	3 (20,0 %)	15	–
Nicht zusammenhängend	9 (50,0 %)	107	0,14 (0,06; 0,26)	6 (40,0 %)	31	0,10 (0,04; 0,23)
<b>SUE</b>	6 (33,3 %)	32	0,09 (0,03; 0,19)	4 (26,7 %)	22	–
Schwer	1 (5,6 %)	4	–	1 (6,7 %)	4	–
Nicht schwer	5 (27,8 %)	27	0,07 (0,02; 0,16)	3 (20,0 %)	18	–
Zusammenhängend	2 (11,1 %)	5	–	1 (6,7 %)	4	–
Nicht zusammenhängend	6 (33,3 %)	27	0,09 (0,03; 0,19)	4 (26,7 %)	18	–
<b>Behandlungsabbruch aufgrund von UE</b>	1 (5,6 %)	1	–	1 (6,7 %)	1	–
<b>Tod</b>	1 (5,6 %)	1	–	1 (6,7 %)	1	–
<b>UE von besonderem Interesse</b>	5 (27,8 %)	29	0,07 (0,02; 0,17)	4 (26,7 %)	26	–
<b>IAR</b>	4 (22,2 %)	16	–	4 (26,7 %)	16	–
Anaphylaxie	0 (0,0 %)	0	–	0 (0,0 %)	0	–
Hypersensitivität	0 (0,0 %)	0	–	0 (0,0 %)	0	–
Andere IAR	4 (22,2 %)	16	–	4 (26,7 %)	16	–
Mangelnde/r Wirksamkeit/therapeutischer Effekt oder Verlust des klinischen Ansprechens	3 (16,7 %)	6	–	2 (13,3 %)	3	–
Fehler bei der Medikation und	0 (0,0 %)	0	–	0 (0,0 %)	0	–

Unerwünschtes Ereignis	Globale Patienten (N=18)			Europäische Patienten (N=15)		
	n (%)	E	IR (95 %-KI)	n (%)	E	IR (95 %-KI)
anderer nicht vorgesehener Gebrauch einschließlich Fehlanwendung, Missbrauch oder Überdosis						
Krankheitsprogression	2 (11,1 %)	7	–	2 (13,3 %)	7	–
<b>Immunogenität (N)</b>	17		–	14		
Patienten mit Proben, n (%)	5 (29,4 %)	22	–	4 (28,6 %)	21	–
ADA-negativ	1 (20,0 %)	1	–	0 (0,0 %)	0	–
ADA-positiv	3 (60,0 %)	17	–	3 (75,0 %)	17	–
Fehlendes Ergebnis	2 (40,0 %)	4	–	2 (50,0 %)	4	–
Falls ADA-positiv						
Neutralisierende ADA	3 (60,0 %)	8	–	3 (75,0 %)	8	–
Aufnahme in die Zelle negativ	1 (20,0 %)	1	–	1 (25,0 %)	1	–
Aufnahme in die Zelle positiv	3 (60,0 %)	7	–	3 (75,0 %)	7	–
Die Inzidenzrate ist die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis dividiert durch die Personenjahre der Exposition bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses oder, falls bei keinem Patienten das Ereignis eintrat, dem Tag der letzten Behandlung im Nachbeobachtungszeitraum. E bezeichnet die Anzahl der Ereignisse.						

Die Gesamtraten der bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter aufgetretenen UE waren generell gering, wie sich auch anhand der niedrigen Inzidenzraten zeigt (siehe Tabelle 4-221). So waren bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes lediglich 9/18 globale Patienten (50,0 %) bzw. 6/15 europäische Patienten (40,0 %) von UE betroffen. Insgesamt wurden dabei in der globalen Patientenkohorte 124 Ereignisse und in der europäischen Patientenkohorte 46 Ereignisse gemeldet. Die Mehrzahl der UE war zudem nicht schwer (global: 109/124 Ereignisse, Europa: 42/46 Ereignisse) und stand in keinem Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa (global: 107/124 Ereignisse, Europa: 31/46 Ereignisse). SUE traten bei 6/18 globalen Patienten (33,3 %) bzw. bei 4/15 europäischen Patienten (26,7 %) auf. Auch hier war die Mehrzahl der UE nicht schwer (global: 27/32 Ereignisse, Europa: 18/22 Ereignisse) und stand nicht in Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa (global: 27/32 Ereignisse, Europa: 18/22 Ereignisse). Lediglich bei einem Patienten wurde die Behandlung mit Sebelipase alfa aufgrund eines Leberversagens abgebrochen. Dieser Patient verstarb im Alter von 3,8 Jahren in Folge des Leberversagens.

IAR traten bei vier Registerpatienten auf (global: 4/18 Patienten bzw. 22,2 %; Europa: 4/15 Patienten bzw. 26,7 %), wobei Anaphylaxie und Hypersensitivität bei keinem Patienten dokumentiert wurden. Eine mangelnde Wirksamkeit bzw. ein unzureichender therapeutischer Effekt oder der Verlust des klinischen Ansprechens auf die Behandlung mit Sebelipase alfa war bei 3/18 globalen Patienten (16,7 %) bzw. bei 2/15 europäischen Patienten (13,3 %) zu

beobachten. Fehler bei der Medikation sind dagegen nicht aufgetreten. Bei jeweils zwei Registerpatienten (global: 2/18 Patienten bzw. 11,1 %, Europa: 2/15 bzw. 13,3 %) traten UE im Rahmen der Krankheitsprogression auf.

Proben zur Bestimmung der Immunogenität von Sebelipase alfa lagen von 5/17 globalen bzw. von 4/14 europäischen Patienten vor. Dabei wurden drei Registerpatienten (global: 3/5 Patienten bzw. 60 %; Europa: 3/4 Patienten bzw. 75,0 %) positiv auf ADA getestet. Bei derselben Anzahl an Patienten wurden neutralisierende ADA nachgewiesen.

Tabelle 4-222: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach SOC im Patientenregister ALX-LALD-501

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=18)		Europäische Patienten (N=15)	
	n (%)	E	n (%)	E
Herzerkrankungen	1 (5,6 %)	2	1 (6,7%)	2
Augenerkrankungen	1 (5,6 %)	1	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (33,3 %)	25	4 (26,7%)	12
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (38,9 %)	13	4 (26,7%)	8
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (5,6 %)	2	1 (6,7%)	2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (33,3 %)	23	3 (20,0%)	17
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (11,1%)	2	1 (6,7%)	1
Untersuchungen	2 (11,1%)	35	1 (6,7%)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (16,7 %)	3	1 (6,7%)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (5,6 %)	1	–	–
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (5,6 %)	1	1 (6,7%)	1
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,6 %)	1	–	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (5,6 %)	12	–	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (5,6 %)	1	–	–
Fehlende Bezeichnung des Körpersystems	2 (11,1%)	2	1 (6,7%)	1
E bezeichnet die Anzahl der Ereignisse.				

Tabelle 4-222 zeigt die im Patientenregister ALX-LALD-501 bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter



aufgetretenen UE nach SOC. Die Mehrzahl der UE war den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (global: 6/18 Patienten, 33,3 %, 25/124 Ereignisse; Europa: 4/15 Patienten, 26,7 %, 12/46 Ereignisse), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (global: 7/18 Patienten, 38,9 %, 13/124 Ereignisse; Europa: 4/15 Patienten, 26,7 %, 8/46 Ereignisse) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (global: 6/18 Patienten, 33,3 %, 23/124 Ereignisse; Europa: 4/15 Patienten, 26,7 %, 8/46 Ereignisse) zuzuordnen. Bei 2/18 globalen Patienten (11,1 %) traten außerdem 35/124 Ereignisse der SOC Untersuchungen auf.

Die am häufigsten berichteten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren Diarrhoe (global: 6/18 Patienten, 33,3 %, 12/124 Ereignisse; Europa: 4/15 Patienten, 26,7 %, 5/46 Ereignisse), Erbrechen (global: 4/18 Patienten, 22,2 %, 10/124 Ereignisse; Europa: 2/15 Patienten, 13,3 %, 4/46 Ereignisse). In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort trat am häufigsten Pyrexie auf (global: 7/18 Patienten, 38,9 %, 12/124 Ereignisse; Europa: 4/15 Patienten, 26,7 %, 7/46 Ereignisse). In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten vorwiegend vereinzelt UE bei jeweils einem bis zwei Patienten auf. Darunter zählten u.a. gerätebezogene Infektionen (global: 2/18 Patienten, 11,1 %, 2/124 Ereignisse; Europa: 2/15 Patienten, 13,3 %, 2/46 Ereignisse), Gastroenteritis (global: 2/18 Patienten, 11,1 %, 2/124 Ereignisse; Europa: 1/15 Patienten, 6,7 %, 1/46 Ereignissen) und Infektionen der oberen Atemwege (global: 2/18 Patienten, 11,1 %, 2/124 Ereignisse; Europa: 2/15 Patienten, 13,3 %, 2/46 Ereignisse).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad und Kausalität*

Tabelle 4-223: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach Schweregrad im Patientenregister ALX-LALD-501

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=18)				Europäische Patienten (N=15)			
	Schwer		Nicht schwer		Schwer		Nicht schwer	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Herzerkrankungen	0	–	1 (5,6%)	2	0	–	1 (6,7%)	2
Augenerkrankungen	0	–	1 (5,6%)	1	–	–	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (5,6%)	1	6 (33,3%)	24	1 (6,7%)	1	4 (26,7%)	11
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	–	7 (38,9%)	13	0	–	4 (26,7%)	8
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (5,6%)	2	0	–	1 (6,7%)	2	0	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	–	5 (27,8%)	22	0	–	3 (20,0%)	17
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	–	2 (11,1%)	2	0	–	1 (6,7%)	1
Untersuchungen	1 (5,6%)	9	2 (11,1%)	26	0	–	1 (6,7%)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	–	3 (16,7%)	3	0	–	1 (6,7%)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	–	1 (5,6%)	1	–	–	–	–
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (5,6%)	1	0	–	1 (6,7%)	1	0	–
Erkrankungen des Nervensystems	0	–	1 (5,6%)	1	–	–	–	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	–	1 (5,6%)	12	–	–	–	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	–	1 (5,6%)	1	–	–	–	–
Fehlende Bezeichnung des Körpersystems	0	–	1 (5,6%)	1	0	–	1 (6,7%)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=18)				Europäische Patienten (N=15)			
	Schwer		Nicht schwer		Schwer		Nicht schwer	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
E bezeichnet die Anzahl der Ereignisse.								

In Tabelle 4-223 ist das Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach Schweregrad im Patientenregister ALX-LALD-501 dargestellt. Schwere UE traten nur vereinzelt auf. Dabei erlitt ein Registerpatient (global: 1/18 Patienten bzw. 5,6 %; Europa: 1/15 Patienten bzw. 6,7 %) ein schweres UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT obere gastrointestinale Blutung). Ebenso trat bei einem Registerpatienten (global: 1/18 Patienten bzw. 5,6 %; Europa: 1/15 Patienten bzw. 6,7 %) ein schweres UE der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf (PT hepatisches Adenom). Außerdem wurden bei einem Registerpatienten (global: 1/18 Patienten bzw. 5,6 %; Europa: 1/15 Patienten bzw. 6,7 %) zwei schwere UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen dokumentiert (PT Leberzirrhose und PT Leberversagen). Bei 1/18 globalen Patienten (5,6 %) traten zudem insgesamt neun schwere UE der SOC Untersuchungen auf (6 Ereignisse der PT ALT erhöht, 3 Ereignisse der PT AST erhöht).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-224: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach Kausalität im Patientenregister ALX-LALD-501

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=18)				Europäische Patienten (N=15)			
	Zusammenhängend		Nicht zusammenhängend		Zusammenhängend		Nicht zusammenhängend	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Herzerkrankungen	1 (5,6%)	2	0	–	1 (6,7%)	2	0	–
Augenerkrankungen	0	–	1 (5,6%)	1	–	–	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (11,1%)	7	5 (27,8%)	18	2 (13,3%)	7	3 (20,0%)	5
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (16,7%)	5	5 (27,8%)	8	3 (20,0%)	5	2 (13,3%)	3
Leber- und Gallenerkrankungen	0	–	1 (5,6%)	2	0	–	1 (6,7%)	2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (5,6%)	1	5 (27,8%)	22	0	–	1 (6,7%)	1
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	–	2 (11,1%)	2	0	–	1 (6,7%)	1
Untersuchungen	0	–	2 (11,1%)	35	0	–	1 (6,7%)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (5,6%)	1	2 (11,1%)	2	1 (6,7%)	1	0	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	–	1 (5,6%)	1	–	–	–	–
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	–	1 (5,6%)	1	0	–	1 (6,7%)	1
Erkrankungen des Nervensystems	0	–	1 (5,6%)	1	–	–	–	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	–	1 (5,6%)	12	–	–	–	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	–	1 (5,6%)	1	–	–	–	–
Fehlende Bezeichnung des Körpersystems	1 (5,6%)	1	1 (5,6%)	1	0	–	1 (6,7%)	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=18)				Europäische Patienten (N=15)			
	Zusammenhängend		Nicht zusammenhängend		Zusammenhängend		Nicht zusammenhängend	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
E bezeichnet die Anzahl der Ereignisse.								

In Tabelle 4-224 ist das Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach Kausalität im Patientenregister ALX-LALD-501 dargestellt. In der SOC Herzerkrankungen traten bei einem Registerpatienten (global: 1/18 Patienten bzw. 5,6 %; Europa: 1/15 Patienten bzw. 6,7 %) insgesamt zwei UE auf, die vom Arzt als in Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa stehend bewertet wurden (PT Tachykardie). Jeweils zwei Registerpatienten (global: 2/18 Patienten bzw. 11,1 %; Europa: 2/15 Patienten bzw. 13,3 %) erlitten insgesamt sieben mit der Behandlung mit Sebelipase alfa zusammenhängende UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT Diarrhoe und PT Erbrechen) und bei drei Registerpatienten (global: 3/18 Patienten bzw. 16,7 %; Europa: 3/15 Patienten bzw. 20,0 %) wurden insgesamt fünf mit der Behandlung mit Sebelipase alfa in Zusammenhang stehende UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort dokumentiert (PT Pyrexie). Außerdem trat bei einem Registerpatienten (global: 1/18 Patienten bzw. 5,6 %; Europa: 1/15 Patienten bzw. 6,7 %) ein mit der Sebelipase alfa-Behandlung zusammenhängendes UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf (PT Dehydrierung). Bei jeweils 1/18 globalen Patienten wurde zudem eine Gastroenteritis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) und ein weiteres UE als in Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa stehend eingeschätzt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-225: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach SOC im Patientenregister ALX-LALD-501

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=18)		Europäische Patienten (N=15)	
	n (%)	E	n (%)	E
Herzerkrankungen	1 (5,6%)	2	1 (6,7%)	2
Augenerkrankungen	–	–	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (11,1%)	5	1 (6,7%)	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (16,7%)	5	2 (13,3%)	4
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (5,6%)	2	1 (6,7%)	2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (22,2%)	13	2 (13,3%)	10
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (5,6%)	1	1 (6,7%)	1
Untersuchungen	1 (5,6%)	1	1 (6,7%)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (5,6%)	1	–	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	–	–	–	–
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (5,6%)	1	1 (6,7%)	1
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,6%)	1	–	–

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=18)		Europäische Patienten (N=15)	
	n (%)	E	n (%)	E
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	–	–	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	–	–	–	–
Fehlende Bezeichnung des Körpersystems	–	–	–	–
E bezeichnet die Anzahl der Ereignisse.				

Das Auftreten von SUE bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter nach SOC im Patientenregister ALX-LALD-501 ist in Tabelle 4-225 dargestellt. SUE traten in den SOC Herzerkrankungen (global: 1/18 Patienten, 5,6 %, 2/32 Ereignisse; Europa: 1/15 Patienten, 6,7 %, 2/22 Ereignisse), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (global: 2/18 Patienten, 11,1 %, 5/32 Ereignisse; Europa: 1/15 Patienten, 6,7 %, 1/22 Ereignissen), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (global: 3/18 Patienten, 16,7 %, 5/32 Ereignisse; Europa: 2/15 Patienten, 13,3 %, 4/22 Ereignisse), Leber- und Gallenerkrankungen (global: 1/18 Patienten, 5,6 %, 2/32 Ereignisse; Europa: 1/15 Patienten, 6,7 %, 2/22 Ereignisse), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (global: 4/18 Patienten, 22,2 %, 13/32 Ereignisse; Europa: 2/15 Patienten, 13,3 %, 10/22 Ereignisse), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (global: 1/18 Patienten, 5,6 %, 1/32 Ereignisse; Europa: 1/15 Patienten, 6,7 %, 1/22 Ereignisse), Untersuchungen (global: 1/18 Patienten, 5,6 %, 1/32 Ereignisse; Europa: 1/15 Patienten, 6,7 %, 1/22 Ereignisse), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (global: 1/18 Patienten, 5,6 %, 1/32 Ereignisse), Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) und Erkrankungen des Nervensystems (global: 1/18 Patienten, 5,6 %, 1/32 Ereignisse; Europa: 1/15 Patienten, 6,7 %, 1/22 Ereignisse) auf.

Bei 2/18 globalen Patienten (11,1 %) wurden insgesamt 5/32 SUE und bei 1/15 europäischen Patienten insgesamt 4/22 SUE als mit der Behandlung mit Sebelipase alfa in Zusammenhang stehend bewertet. Dabei handelte es sich um die PT Tachykardie (SOC Herzerkrankungen), Pyrexie (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) und Gastroenteritis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen).

### **Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse**

Bei den Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) wurden bei allen 9 Patienten (100 %) UE und SUE gemeldet, wobei bei 6/9 Patienten (67 %) mit der Therapie assoziierte UE auftraten. Die Mehrzahl der UE war mild (Grad 1, 497/621 Ereignisse, 80 %) bzw. moderat (Grad 2, 95/621 Ereignisse, 15,3 %). Bei insgesamt 4/9 Patienten (44 %) traten insgesamt 20 schwere UE (20/621 Ereignisse, 3,2 %) auf. 5 Ereignisse, die bei 1/9 Patienten (11 %) gemeldet wurden, waren lebensbedrohlich. Bei keinem Patienten führten UE zu einem Therapieabbruch. 4/9 Patienten (44 %) verstarben aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit oder einem nicht studienbezogenen Verfahren. Bei 5/9 Patienten



der Studie (56 %; 54/621 Ereignisse, 8,7 %) wurden IAR festgestellt. Zudem traten bei allen 9 Patienten (100 %) insgesamt 43 SUE auf (43/621 Ereignisse, 6,9 %) auf. Dabei erlitt jedoch nur ein Patient SUE in Form von IAR, die mit der Therapie mit Sebelipase alfa assoziiert wurden. Alle IAR konnten erfolgreich durch eine Unterbrechung der Infusion gestoppt werden und klangen in wenigen Tagen ab. 4/7 Patienten (57 %) wurden im Laufe der Studie positiv auf Sebelipase alfa-spezifische Antikörper getestet, wovon 2/9 Patienten (29 %) neutralisierende ADA gebildet hatten.

In der Studie LAL-CL08 lagen ebenfalls bei allen 10 Patienten (100 %) UE und SUE vor. 8/10 Patienten (80 %) erlebten dabei ein UE, welches mit der Therapie in Verbindung gebracht wurde. Bei 7/10 Patienten (70 %) wurden schwere UE dokumentiert. 2/10 Patienten (20 %) waren während der Studie aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit verstorben. Bei der überwiegenden Mehrheit der SUE handelte es sich um Komorbiditäten und Komplikationen des LAL-Mangels. Insgesamt wurden 32/213 SUE, die bei insgesamt 5/10 Patienten (50 %) auftraten, als mit der Therapie in Zusammenhang stehend bewertet. Die Mehrzahl dieser Ereignisse (28 Ereignisse) wurden weiter als IAR charakterisiert. Von den 98 IAR, die in der Studie gemeldet wurden, waren die meisten Ereignisse nicht schwerwiegend (70/98 Ereignisse, 71 %). Die Mehrheit der IAR klang am selben Tag ab. 6/10 Patienten (60 %) bildeten im Laufe der Studie Antikörper gegen Sebelipase alfa, bei 3/10 Patienten (30 %) wurde deren neutralisierende Wirkung nachgewiesen.

Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde bei 6/15 europäischen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter von UE berichtet. Die Mehrzahl der UE war nicht schwer (42/46 Ereignissen) und stand in keinem Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa (31/46 Ereignissen). SUE traten bei 4/15 europäischen Patienten (26,7 %) auf und wurden bei 18/22 Ereignissen nicht in Verbindung mit der Therapie gebracht. Bei einem Patienten wurde die Behandlung mit Sebelipase alfa aufgrund eines Leberversagens abgebrochen. Dieser Patient verstarb in Folge des Leberversagens. Lediglich 4/15 europäischen Patienten (26,7 %) erlebten eine IAR. 3/4 europäische Patienten (75,0 %) wurden positiv auf ADA sowie deren neutralisierende Wirkung getestet.

Insgesamt traten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa somit bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter überwiegend nicht schwere UE auf, die gut behandelbar waren und nicht zu einem Abbruch der Therapie führten. Auch die unter der Behandlung aufgetretenen IAR waren gut kontrollierbar, sodass Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

**Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter****Studie LAL-CL06***Übersicht über unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-226: Auftreten von unerwünschten Ereignissen in der LAL-CL06-Studie (FAS, N = 31)

<b>Unerwünschtes Ereignis</b>	<b>Anzahl der Patienten, n (%)</b>	<b>Anzahl der Ereignisse (E)</b>
<b>Gesamtrate UE</b>	31 (100)	773
Therapie-assoziierte UE	10 (32)	46
IAR <sup>a</sup>	3 (10)	26
Milde UE	8 (26)	654
Moderate UE	19 (61)	108
Schwere UE	4 (13)	11
UEs, die zum Therapieabbruch führten	1 (3)	1
<b>Gesamtrate SUE</b>	10 (32)	21
Therapie-assoziierte SUE	1 (3)	2
Milde SUE	1 (3)	1
Moderate SUE	6 (19)	11
Schwere SUE	3 (10)	9
SUE, die zum Therapieabbruch führten	1 (3)	1
Tod	0 (0)	0
<p>N: Anzahl der Patienten der jeweiligen Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; IAR: Infusions-assoziierte Reaktion(en)</p> <p>a: IAR schließt alle Ereignisse ein, die während einer Sebelipase alfa-Infusion oder innerhalb von vier Stunden nach einer Sebelipase alfa-Infusion auftraten und die durch einen Prüfarzt als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden.</p> <p>Therapie-assoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die durch einen Prüfarzt als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden.</p>		

In der Studie LAL-CL06 wurden bei allen 31 Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) festgestellt, von denen die Mehrzahl (752/773 Ereignisse, 97,3 %) nicht schwerwiegend war (Tabelle 4-226). Insgesamt teilten sich die UE wie folgt auf: schwere UE traten bei 4/31 Patienten (13 %, 11/773 Ereignisse, 1,4 %), moderate UE bei 19/31 Patienten (61 %, 108/773 Ereignisse, 14 %) und milde UE bei 8/31 Patienten (26 %, 654/773 Ereignisse, 84,6 %) auf.

Schwerwiegende UE (SUE) kamen bei 10/31 Patienten (32 %) vor (21/773 Ereignisse, 2,7 %). Dabei traten bei 1/31 Patienten (3 %) ein mildes SUE, bei 6/31 Patienten (19 %) insgesamt 11 moderate SUE und bei 3/31 Patienten (10 %) insgesamt 9 schwere SUE auf. Während der gesamten Studie ist kein Patient verstorben.

Nur bei 1/31 Patienten (3 %) führte ein UE zu einem Therapieabbruch. Dieser Patient brach die Studienbehandlung aufgrund eines SUE einer Lebertransplantation ab, die als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Der Patient wurde bei Studienbeginn aufgrund einer durch Biopsie bestätigten Zirrhose (Ishak- Score von 6) und des Vorhandenseins von Ösophagusvarizen mit fortgeschrittener Lebererkrankung diagnostiziert und war ein Kandidat für eine Lebertransplantation. Der Patient wurde bis zur 136. Woche mit Sebelipase alfa behandelt. Während der Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine Verbesserung der Leberfunktionstests und der hepatischen Steatose beobachtet, zeigte eine ungeplante Leberbiopsie in Woche 138 keine Veränderung des Ishak- Scores. Der Patient wurde noch am selben Tag für eine Lebertransplantation ins Krankenhaus eingeliefert.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse zum Auftreten von UE in der Studie LAL-CL06 für eine allgemein gute Verträglichkeit von Sebelipase alfa. Dabei wurden kaum Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen beobachtet.

Tabelle 4-227: Auflistung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in der Studie LAL-CL06 auftraten

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Alle behandelten Patienten (FAS, N=31)	
	Ereignisse E	Patienten n (%)
<b>Gesamtrate UEs</b>	<b>773</b>	<b>31 (100)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>199</b>	<b>30 (97)</b>
Nasen-Rachenentzündung	15	14 (45)
Infektion der oberen Atemwege	13	10 (32)
Atemwegsinfekt	16	7 (23)
Rachenentzündung	12	7 (23)
Gastroenteritis	12	7 (23)
Konjunktivitis	4	4 (13)
Rhinitis	11	3 (10)
Influenza	5	3 (10)
Augenentzündungen	5	3 (10)
Bronchitis	4	3 (10)
Sinusitis	4	3 (10)
Ohrenentzündungen	3	3 (10)
Akute Mittelohrentzündung	3	3 (10)
Infektion des Harntrakts	3	3 (10)
Oraler Herpes	3	3 (10)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>128</b>	<b>22 (71)</b>
Durchfall	28	13 (42)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Alle behandelten Patienten (FAS, N=31)	
	Ereignisse E	Patienten n (%)
Schmerzen Abdomen	22	12 (39)
Erbrechen	23	10 (23)
Oberbauchschmerzen	10	6 (19)
Übelkeit	8	3 (10)
Verstopfung	6	3 (10)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>62</b>	<b>22 (71)</b>
Fieber (Pyrexie)	31	17 (55)
Müdigkeit	4	3 (10)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums</b>	<b>92</b>	<b>20 (65)</b>
Husten	15	8 (26)
Nasenbluten	35	7 (23)
Oropharyngealer Schmerz	5	5 (16)
Rhinorrhoe	8	3 (10)
Katarrh (Schleimhautentzündung)	7	3 (10)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>84</b>	<b>16 (52)</b>
Ekchymose	20	4 (13)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>41</b>	<b>13 (42)</b>
Kopfschmerzen	27	10 (32)
Schwindel	4	3 (10)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>17</b>	<b>13 (42)</b>
Vitamin D Mangel	7	6 (19)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>42</b>	<b>12 (39)</b>
Prellung	12	6 (19)
Gliedmaßenverletzung	3	3 (10)
<b>Untersuchungen</b>	<b>28</b>	<b>9 (29)</b>
Erhöhte Körpertemperatur	5	3 (10)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>9</b>	<b>7 (23)</b>
<b>Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes</b>	<b>11</b>	<b>6 (19)</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>11</b>	<b>6 (19)</b>
Hämatom	6	3 (10)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>6</b>	<b>5 (16)</b>
Harninkontinenz	2	2 (6)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Alle behandelten Patienten (FAS, N=31)	
	Ereignisse E	Patienten n (%)
Leber- und Gallenerkrankungen	5	5 (16)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11	4 (13)
Erkrankungen des Immunsystems	6	4 (13)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8	4 (13)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	3	2 (6)
Probleme mit Geräten und Produkten	3	2 (6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2	2 (6)
Herzerkrankungen	2	1 (3)
Erkrankungen des Ohr- und Labyrinths	1	1 (3)
Endokrine Erkrankungen	1	1 (3)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1	1 (3)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; SOC: Systemorganklasse; PT: Bevorzugte Bezeichnung

Alle 10 Patienten der Studie (100 %) erlebten mindestens eines von insgesamt 1202 UE, wobei bei 8/10 Patienten (80 %) Therapie-assoziierte UE berichtet wurden. Auch wenn die Patienten mehrere UE erlebten, wurden sie bei der Auswertung nur einmalig gezählt und dem Schweregrad des jeweils schwersten UE zugeordnet. Bei 3/10 Patienten (30 %) waren die schwersten UE von moderatem Schweregrad, bei 7/10 Patienten (70 %) waren die schwersten UE vom Schweregrad schwer. SUE wurden bei allen 10 Patienten (100 %) festgestellt.

IAR traten bei 8/10 Patienten (80 %) auf. Bei 7/10 Patienten (70 %) musste die Dosierung aufgrund von UE angepasst werden. In der Regel waren diese Maßnahmen zum Management von IAR nötig. Dazu gehörten eine Unterbrechung oder Abbruch der Infusion sowie eine Änderung der Infusionsrate. Bei 6/10 Patienten (60 %) wurde die Therapie mit Sebelipase alfa aufgrund von UE unterbrochen. Es war jedoch bei keinem Patienten eine dauerhafte Dosisreduktion aufgrund von UE oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung notwendig. Ein Patient unterzog sich zum Management von IAR einem Desensibilisierungsprotokoll (vorübergehende Dosisreduktion) (siehe unten) und bei 2 Patienten wurde eine Dosisreduktion vorgenommen, nachdem sich die hohen ADA-Titer, die zuvor die Wirksamkeit von Sebelipase alfa eingeschränkt hatten, nach erfolgreicher hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder Knochenmarktransplantation reduziert hatten.

2/10 Patienten (20 %) waren während der Studie aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit verstorben. Ein Patient erhielt 4 Infusionen von Sebelipase alfa, alle in einer Dosis von 1 mg/kg qw, bevor er im Alter von

4,9 Monaten aufgrund eines Perikardergusses verstarb. Der andere Patient erhielt 41 Infusionen Sebelipase alfa (2 Infusionen zu 1 mg/kg qw, 4 Infusionen zu 3 mg/kg qw und 35 Infusionen zu 3 mg/kg qw), bevor er im Alter von 13,8 Monaten an Sepsis starb. Beide Todesfälle wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend bewertet.

Keiner der 8/10 überlebenden Patienten wurde aufgrund eines Therapie-assoziierten UE, SUE oder IAR dauerhaft aus der Studienbehandlung oder aus der Studie genommen. Nach Abschluss der Studie erhielten alle 8/10 überlebenden Patienten weiterhin die Behandlung mit Sebelipase alfa.

#### *Auflistung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT*

Tabelle 4-227 fasst die in der Studie LAL-CL06 bei mindestens 10 % der Patienten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zusammen. Am häufigsten traten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (bei 30/31 Patienten, 97 %) auf. Hierbei wurden bei 14/31 Patienten (45 %) eine Nasen-Rachenentzündung und bei 10/31 Patienten (32 %) eine Infektion der oberen Atemwege diagnostiziert. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, die bei 22/31 Patienten (71 %) auftraten, äußerten sich in erster Linie bei 13/31 Patienten (42 %) durch Durchfall, bei 12/31 Patienten (39 %) durch abdominelle Schmerzen und bei 10/31 Patienten (23 %) durch Erbrechen. Oberbauchschmerzen traten bei 6/31 Patienten (19 %) auf.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (bei 22/31 Patienten, 71 %) wurden bei 17/31 Patienten (55 %) mit Fieber und bei 3/31 Patienten (10 %) mit Müdigkeit in Verbindung gebracht. Husten wurde bei 8/31 Patienten (26 %) als häufigste PT der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums (bei 20/31 Patienten, 65 %) genannt. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes betrafen 16/31 Patienten (52 %) und zeigten sich am häufigsten als Ekchymose (4/31 Patienten, 13 %).

Seltener traten unerwünschte Ereignisse in folgenden SOC auf: Erkrankungen des Nervensystems sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (bei jeweils 13/31 Patienten, 42 %), Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen (bei 12/31 Patienten, 39 % Patienten), Untersuchungen (bei 9/31 Patienten, 29 %) und Augenerkrankungen (bei 7/31 Patienten, 23 %). Bei jeweils 6/31 Patienten (19 %) wurden Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes und Gefäßerkrankungen gemeldet. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Leber- und Gallenerkrankungen betrafen jeweils 5/31 Patienten (16 %). Jeweils 4/31 Patienten (13 %) litten unter Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Immunsystems sowie unter gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen). Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, Probleme mit Geräten und Produkt und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse kamen bei 2/31 Patienten (6 %) vor. Bei jeweils 1/31 Patienten (3 %) wurden Herzerkrankungen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, endokrine Erkrankungen und chirurgische und medizinische Eingriffe gemeldet.

*Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad*

Tabelle 4-228: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad in der Studie LAL-CL06

Systemorganklassen (SOC)	Anzahl der Patienten n (%); FAS = 31			
	mild	moderat	schwer	insgesamt
Gesamtrate UE	8 (26)	19 (61)	4 (13)	31 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (58)	12 (39)	0 (0)	30 (97)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (32)	9 (29)	3 (10)	22 (71)
Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort	17 (55)	5 (16)	0 (0)	22 (71)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (58)	2 (6)	0 (0)	20 (65)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (42)	3 (10)	0 (0)	16 (52)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (32)	2 (6)	1 (3)	13 (42)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (32)	3 (10)	0 (0)	13 (42)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (32)	2 (6)	0 (0)	12 (39)
Untersuchungen	5 (16)	3 (10)	1 (3)	9 (29)
Augenerkrankungen	6 (19)	1 (3)	0 (0)	7 (23)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (13)	2 (6)	0 (0)	6 (19)
Gefäßerkrankungen	5 (16)	0 (0)	1 (3)	6 (19)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (10)	2 (6)	0 (0)	5 (16)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	3 (10)	2 (6)	0 (0)	5 (16)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (13)	0 (0)	0 (0)	4 (13)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (6)	2 (6)	0 (0)	4 (13)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (10)	1 (3)	0 (0)	4 (13)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	2 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Probleme mit Geräten und Produkten	1 (3)	1 (3)	0 (0)	2 (6)

Systemorganklassen (SOC)	Anzahl der Patienten n (%); FAS = 31			
	mild	moderat	schwer	insgesamt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
Erkrankungen des Ohr- und Labyrinths	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Endokrine Erkrankungen	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (3)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; FAS: Full analysis set; SOC: Systemorganklasse; PT: Bevorzugte Bezeichnung; UE: unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-228 zeigt eine Aufteilung der eingetretenen unerwünschten Ereignisse nach SOC und Schweregrad in der Studie LAL-CL06. Insgesamt waren bei allen Patienten (100 %) UE aufgetreten, von denen 4/31 Patienten (13 %) mindestens ein schweres UE erlebten. Bei 3/31 Patienten (10 %) waren schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gemeldet worden. Dabei berichteten 2/31 Patienten (6 %) von Schmerzen im Unterbauch und 1/31 Patienten (3 %) hatte eine gastrointestinale Blutung. 1/31 Patienten (3 %) litt unter einer schweren Stoffwechsel- und Ernährungsstörung, die sich als Flüssigkeitsüberschuss äußerte. Bei 1/31 Patienten (3 %) gab es schwere UE der SOC Untersuchungen, weil die Körpertemperatur angestiegen war. 1/3 Patienten (3 %) erlebte einen schweren Schock, was zur SOC Gefäßerkrankungen zählte. Bei den schweren chirurgischen und medizinischen Eingriffen, die 1/31 Patienten (3 %) betrafen, handelte es sich um eine Lebertransplantation.

#### *Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität*

Tabelle 4-229: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach Kausalität (nach SOC) in der Studie LAL-CL06

Systemorganklassen (SOC)	Anzahl der Patienten n (%); FAS = 31	
	Zusammenhängend	Nicht zusammenhängend
Gesamtrate UE	10 (32)	21 (68)
Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort	5 (16)	22 (71)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (13)	22 (71)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (13)	14 (45)
Untersuchungen	3 (10)	7 (23)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (3)	12 (39)
Infektionen und parasitäre	1 (3)	30 (97)



Systemorganklassen (SOC)	Anzahl der Patienten n (%); FAS = 31	
	Zusammenhängend	Nicht zusammenhängend
Erkrankungen		
Augenerkrankungen	1 (3)	6 (19)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (3)	3 (10)
Zusammenhängende UE beinhalten UE, die vom Prüfarzt als zusammenhängend oder wahrscheinlich zusammenhängend mit der Therapie beurteilt wurden.		

In der Tabelle 4-229 ist das Auftreten unerwünschter Ereignisse nach SOC und Kausalität bei Patienten der Studie LAL-CL06 dargestellt. Bei 10/31 Patienten (32 %) sind Therapie-assoziierte UE gemeldet worden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden bei 5/31 Patienten (16 %) mit der Therapie in Verbindung gebracht. Hierbei traten bei jeweils 1/31 Patienten (3 %) Pyrexie, Unterkühlung und Mikrolithiasis auf. Bei zwei weiteren Patienten (2/31 Patienten, 6 %) wurde eine Therapie-assoziierte Fatigue gemeldet. Bei 4/31 Patienten (13 %) traten mit der Behandlung mit Sebelipase alfa zusammenhängende gastrointestinale Erkrankungen auf, die sich bei 2/31 Patienten (6 %) als abdominelle Schmerzen und bei jeweils 1/31 Patienten (3 %) als Durchfall bzw. Lippenschwellung äußerten. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden bei 4/31 Patienten (13 %) als mit der Therapie assoziiert eingeschätzt. Hierzu zählten bei jeweils 1/31 Patienten (3%) ein Ekzem, ein Hautausschlag, eine Hautläsion, eine Blase, trockene Haut, ein juckender Hautausschlag sowie eine Hautreaktion. Außerdem waren 2/31 Patienten (6 %) von Urtikaria betroffen. Therapie-assoziierte UE der SOC Untersuchungen betrafen 3/31 Patienten (10 %). Dabei war bei jeweils 1/31 Patienten (3 %) die Körpertemperatur, Cholesterin im Blut bzw. die LDL-Konzentration erhöht. Außerdem wies 1/31 Patienten (3 %) eine mit der Behandlung assoziierte Erhöhung des Blutdrucks auf.

Bei 3/31 Patienten (10 %) traten mit der Behandlung in Zusammenhang stehende UE auf, die als IAR klassifiziert wurden. Eine Stoffwechsel- und Ernährungsstörung trat bei 1/31 Patienten (3 %) aufgrund der Therapie mit Sebelipase alfa auf. Hierbei handelte es sich um eine Dyslipidämie. 1/31 Patient (3 %) erlebte eine mit der Behandlung zusammenhängende Infektion und parasitäre Erkrankung in Form einer gerätebedingten Infektion sowie einer Sepsis. Eine Augenerkrankung war ebenfalls bei 1/31 Patienten (3 %) mit der Therapie assoziiert, wobei eine konjunktivale Hyperämie diagnostiziert wurde. Außerdem trat bei 1/31 Patienten (3 %) eine mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Erkrankung des Immunsystems in Form einer anaphylaktischen Reaktion auf.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-230: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Studie LAL-CL06

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Alle behandelten Patienten (N = 31)	
	Ereignisse E	Anzahl der Patienten n (%)
<b>Gesamtrate SUE</b>	21	10 (32)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>9</b>	<b>5 (16)</b>
Abdominelle Schmerzen	3	3 (10)
Unterbauchschmerzen	1	1 (3)
Gastrointestinale Blutung	5	1 (3)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>2</b>	<b>2 (6)</b>
Pneumonie	2	2 (6)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>2</b>	<b>2 (6)</b>
Schlüsselbeinfraktur	1	1 (3)
Radiusfraktur	1	1 (3)
<b>Leber- und Gallenerkrankung</b>	<b>1</b>	<b>1 (3)</b>
Abnormale Leberfunktion	1	1 (3)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>2</b>	<b>1 (3)</b>
Anaphylaktische Reaktion	2	1 (3)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1</b>	<b>1 (3)</b>
Flüssigkeitsüberschuss	1	1 (3)
<b>Probleme mit Geräten und Produkten</b>	<b>1</b>	<b>1 (3)</b>
Gerätebruch	1	1 (3)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums</b>	<b>1</b>	<b>1 (3)</b>
Pneumothorax	1	1 (3)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	<b>1</b>	<b>1 (3)</b>
Lebertransplantation	1	1 (3)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>1</b>	<b>1 (3)</b>
Schock	1	1 (3)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; FAS: Full analysis set; SOC: Systemorganklasse; PT: Bevorzugte Bezeichnung; UE: unerwünschte Ereignisse

In der Tabelle 4-230 sind die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) in der Studie LAL-CL06 zusammengefasst. Insgesamt wurden bei 10/31 Patienten (32 %) SUE gemeldet. Am häufigsten wurden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gemeldet, und zwar bei 5/31 Patienten (16 %). Am häufigsten traten dabei abdominelle Schmerzen auf (3/31 Patienten,

10 %). SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen lagen bei 2/31 Patienten (6 %) vor. Beide Patienten litten unter Pneumonie. Ebenfalls 2/31 Patienten (6 %) hatten jeweils ein SUE in Form von Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Bei jeweils 1/31 Patienten (3 %) wurden folgende SUE gemeldet: Leber- und Gallenerkrankung (PT abnormale Leberfunktion), Erkrankungen des Immunsystems (PT anaphylaktische Reaktion), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (PT Flüssigkeitsüberschuss), Probleme mit Geräten und Produkten (PT Gerätebruch), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mittelfellraums (PT Pneumothorax), chirurgische und medizinische Eingriffe (PT Lebertransplantation) sowie Gefäßerkrankungen (PT Schock).

Nur bei einem Patienten der Studie traten SUE auf, die vom Prüfarzt als Therapie-assoziiert bewertet wurden. Bei diesem Patienten traten während der Infusionen der Studienwoche 12 und 14 behandlungsbedingte SUE mit anaphylaktischen Reaktionen auf. Die anaphylaktischen Reaktionen wurden als schwerwiegende IAR klassifiziert. Der Patient wurde in der Studie weiter behandelt, wobei alle Infusionen von Woche 16 bis Woche 96 nach einem Desensibilisierungsprotokoll mit Prämedikation verabreicht wurden.

#### *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

#### Infusions-assoziierte Reaktionen (IAR)

Tabelle 4-231: Übersicht aller aufgetretenen IAR in der Studie LAL-CL06

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Alle behandelten Patienten (N=31)	
	Ereignisse E	Anzahl der Patienten n (%)
<b>Gesamtrate IAR</b>	<b>26</b>	<b>3 (10)</b>
Mild	20	1 (3)
Moderat	6	2 (6)
Schwer	0	0 (0)
Schwerwiegende IAR	2	1 (3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		<b>2 (6)</b>
Hyperthermie	6	1 (3)
Pyrexie	1	1 (3)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>12</b>	<b>2 (6)</b>
Nesselsucht	10	2 (6)
Juckender Hautausschlag	1	1 (3)
Hautreaktion	1	1 (3)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>1</b>	<b>1 (3)</b>
Konjunktivale Hyperämie	1	1 (3)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>1</b>	<b>1 (3)</b>
Lippenschwellung	1	1 (3)

Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Alle behandelten Patienten (N=31)	
	Ereignisse E	Anzahl der Patienten n (%)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>2</b>	<b>1 (3)</b>
Anaphylaktische Reaktion	2	1 (3)
<b>Untersuchungen</b>	<b>3</b>	<b>1 (3)</b>
Erhöhter Blutdruck	3	1 (3)

N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation; n: Anzahl der Patienten; SOC: Systemorganklasse; PT: Bevorzugte Bezeichnung; IAR: Infusions-assoziierte Reaktion

Infusions-assoziierte Reaktionen wurden in der Studie LAL-CL06 lediglich bei 3/31 Patienten (10 %) berichtet (siehe Tabelle 4-231). Dabei traten keine schweren IAR auf. Bei jeweils 2/31 Patienten (6 %) traten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Diese Reaktionen umfassten Hypothermie und erhöhten Blutdruck bei jeweils 1/31 Patienten (3 %). Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden ebenfalls bei 2/31 Patienten (6 %) gemeldet. Bei 2/31 Patienten (6 %) wurde eine Nesselsucht und bei jeweils 1/31 Patienten (3 %) juckender Hautausschlag sowie eine Hautreaktion diagnostiziert. Weitere jeweils 1/31 Patienten (3 %) erlebten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa Augenerkrankungen (PT konjunktivale Hyperämie), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT Lippenschwellung), Erkrankungen des Immunsystems (PT anaphylaktische Reaktion) und Untersuchungen (PT erhöhter Blutdruck).

Lediglich die zwei Ereignisse einer anaphylaktischen Reaktion, die bei 1/31 Patienten (3 %) auftraten, wurden als schwerwiegende IAR eingestuft. Diese wurden durch eine Studienunterbrechung und die Verabreichung von Antihistamin und Kortikosteroiden behandelt. Anschließend wurde die Therapie nach einem Desensibilisierungsprotokoll mit Prämedikation und einer Dosisreduktion fortgesetzt. Die, bei den zwei weiteren Patienten, aufgetretenen IAR wurden als mild oder moderat eingeschätzt und wurden bei einem der Patienten mit einem Antipyretikum behandelt. In beiden Fällen wurde keine Anpassung der Dosis- oder Infusionsrate erforderlich. Bei keinem Patienten wurde Sebelipase alfa dauerhaft abgesetzt. Auch musste kein Patient aufgrund einer IAR vorzeitig die Studie verlassen. Damit stellt sich Sebelipase alfa als sicher dar, denn den im überwiegenden Fall milden IAR (20/26 IAR, 76,9 %) konnte wirkungsvoll begegnet werden.

Immunogenität

Tabelle 4-232: Bildung von ADA zu irgendeinem Zeitpunkt in der LAL-CL06-Studie

Anzahl Patienten n (%)	
N	31 (100)
Positiv	2 (6)
davon neutralisierend	0 (0)
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten	

In der Studie LAL-CL06 wurden für alle 31/31 Patienten routinemäßige Immunogenitätstests auf Antikörper gegen Sebelipase alfa durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4-232 dargestellt. Lediglich bei 2/31 Patienten (6 %) wurden Antikörper gegen Sebelipase alfa nachgewiesen, welche jedoch kein neutralisierendes Potenzial besaßen. Beide Patienten hatten einen niedrigen ADA-Titer von <20. Bei Patient 1101-010 wurde der Nachweis der Antikörper in Studienwoche 4 und bei Patient 1601-012 in Woche 12 erbracht. Die Behandlung mit Sebelipase alfa konnte trotzdem ohne Unterbrechung fortgesetzt werden und bei allen nachfolgenden Bewertungen bis Woche 144 wurden keine Antikörper gegen Sebelipase alfa gemessen.

In Anbetracht der Tatsache, dass nur zwei Patienten positiv auf Antikörper getestet wurden, konnten keine endgültigen Schlussfolgerungen hinsichtlich der potenziellen Auswirkungen von ADA auf das klinische Ansprechen oder die Sicherheit gezogen werden. Es gab jedoch keinen Hinweis auf einen Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignisse bei den beiden Patienten, die ADA-positiv getestet wurden. Bei keinem der beiden ADA-positiven Patienten wurden schwere unerwünschte Ereignisse festgestellt.

Während der ersten beiden Infusionswochen wurde bei dem Patienten 1101-010 zwei IAR beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt war der ADA-Status des Patienten unbekannt, da keine ADA-Tests durchgeführt wurden. Diese Reaktionen (erhöhter Blutdruck und Hypothermie) wurden als mild und nur möglicherweise mit der Behandlung mit Sebelipase alfa zusammenhängend bewertet. Nach vorübergehender positiver Testung auf Antikörper in Woche 4 erhielt der Patient die Behandlung mit Sebelipase alfa bis Woche 144 ohne erneutes Auftreten von IAR. Bei dem anderen Patienten mit positivem Antikörpernachweis (Patient 1601-012) wurden während der gesamten Studiendauer keine IAR beobachtet.

**ALX-LALD-501 (Patientenregister)***Überblick über unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-233: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter im Patientenregister ALX-LALD-501

Unerwünschtes Ereignis	Globale Patienten (N=118)			Europäische Patienten (N=89)		
	n (%)	E	IR (95 %-KI)	n (%)	E	IR (95 %-KI)
<b>UE</b>	41 (34,7 %)	84	0,10 (0,07; 0,14)	28 (31,5 %)	61	0,09 (0,06; 0,13)
Schwer	2 (1,7 %)	2	–	2 (2,2 %)	2	–
Nicht schwer	39 (33,1 %)	79	0,10 (0,07; 0,13)	26 (29,2 %)	56	0,08 (0,05; 0,12)
Zusammenhängend	9 (7,6 %)	16	0,02 (0,01; 0,04)	4 (4,5 %)	6	–
Nicht zusammenhängend	37 (31,4 %)	68	0,09 (0,06; 0,12)	26 (29,2 %)	55	0,08 (0,05; 0,12)
<b>SUE</b>	10 (8,5 %)	11	0,02 (0,01; 0,04)	6 (6,7 %)	6	0,02 (0,01; 0,04)
Schwer	2 (1,7 %)	2	–	2 (2,2 %)	2	–
Nicht schwer	8 (6,8 %)	9	0,02 (0,01; 0,04)	4 (4,5 %)	4	–
Zusammenhängend	1 (0,8 %)	1	–	0 (0 %)	0	–
Nicht zusammenhängend	9 (7,6 %)	10	0,02 (0,01; 0,04)	6 (6,7 %)	6	0,02 (0,01; 0,04)
<b>Behandlungsabbruch aufgrund von UE</b>	0 (0 %)	0	–	0 (0 %)	0	–
<b>Tod</b>	0 (0 %)	0	–	0 (0 %)	0	–
<b>UE von besonderem Interesse</b>	9 (7,6 %)	16	0,02 (0,01; 0,04)	2 (2,2 %)	4	–
<b>IAR</b>	5 (4,2 %)	11	0,01 (0,00; 0,03)	2 (2,2 %)	4	–
Anaphylaxie	1 (0,8 %)	1	–	0 (0 %)	0	–
Hypersensitivität	1 (0,8 %)	4	–	0 (0 %)	0	–
Andere IAR	4 (3,4 %)	6	–	2 (2,2 %)	4	–
Mangelnde/r Wirksamkeit/therapeutischer Effekt oder Verlust des klinischen Ansprechens	1 (0,8 %)	1	–	0 (0 %)	0	–
Fehler bei der Medikation und anderer nicht vorgesehener Gebrauch	0 (0,0 %)	0	–	0 (0 %)	0	–

Unerwünschtes Ereignis	Globale Patienten (N=118)			Europäische Patienten (N=89)		
	n (%)	E	IR (95 %-KI)	n (%)	E	IR (95 %-KI)
einschließlich Fehlanwendung, Missbrauch oder Überdosis						
Krankheitsprogression	4 (3,4 %)	4	–	0 (0 %)	0	–
<b>Immunogenität (N)</b>	118	–	–	89	–	–
Patienten mit Proben, n (%)	8 (6,8 %)	11	–	1 (1,1 %)	1	–
ADA-negativ	7 (87,5 %)	9	–	1 (100 %)	1	–
ADA-positiv	1 (12,5 %)	1	–	0 (0 %)	0	–
Fehlendes Ergebnis	1 (12,5 %)	1	–	0 (0 %)	0	–
Falls ADA-positiv						
Neutralisierende ADA	0 (0,0 %)	0	–	–	–	–
Aufnahme in die Zelle negativ	0 (0,0 %)	0	–	–	–	–
Aufnahme in die Zelle positiv	1 (12,5 %)	1	–	–	–	–
Die Inzidenzrate ist die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis dividiert durch die Personenjahre der Exposition bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses oder, falls bei keinem Patienten das Ereignis eintrat, dem Tag der letzten Behandlung im Nachbeobachtungszeitraum. E bezeichnet die Anzahl der Ereignisse.						

Auch die Gesamtraten der bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter aufgetretenen UE waren generell gering, wie sich auch anhand der niedrigen Inzidenzraten zeigt (siehe Tabelle 4-233). So waren bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes lediglich 41/118 globale Patienten (34,7 %) bzw. 28/89 europäische Patienten (31,5 %) mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter von UE betroffen. Auch hier war die Mehrzahl der UE nicht schwer (global: 79/84 Ereignisse, Europa: 56/61 Ereignisse) und stand in keinem Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa (global: 68/84 Ereignisse, Europa: 55/61 Ereignisse). SUE traten bei 10/118 globalen Patienten (8,5 %) bzw. bei 6/89 europäischen Patienten (6,7 %) auf, wobei auch die Mehrzahl der SUE nicht schwer war (global: 9/11 Ereignisse, Europa: 4/6 Ereignisse) und nicht in Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa stand (global: 10/11 Ereignisse, Europa: 6/6 Ereignisse). Bei keinem Patienten wurde die Behandlung mit Sebelipase alfa aufgrund von UE abgebrochen und bis zum Datenschnitt war kein Patient verstorben.

Bei 5/118 globalen Patienten (4,2 %) traten insgesamt 11 IAR auf, wobei es sich bei jeweils 1/18 globalen Patienten (0,8 %) um eine Anaphylaxie (1 Ereignis) und eine Hypersensitivität (4 Ereignisse) handelte. Bei 4/118 globalen Patienten (3,4 %) wurden andere IAR dokumentiert. In der europäischen Kohorte waren 2/89 Patienten von insgesamt 4 IAR

betroffen. Dabei traten jedoch keine Anaphylaxie oder Hypersensitivität auf. Eine mangelnde Wirksamkeit bzw. ein unzureichender therapeutischer Effekt oder der Verlust des klinischen Ansprechens auf die Behandlung mit Sebelipase alfa war lediglich bei 1/118 globalen Patienten (0,8 %) zu beobachten. Fehler bei der Medikation sind nicht aufgetreten. Bei 4/118 globalen Patienten (3,4 %) traten zudem insgesamt 4 UE auf, die auf die Krankheitsprogression zurückzuführen waren.

Proben zur Bestimmung der Immunogenität von Sebelipase alfa lagen von 8/118 globalen bzw. von 1/89 europäischen Patienten vor. Dabei wurden bei 1/8 globalen Patienten (12,5 %) und bei keinem europäischen Patienten ADA nachgewiesen.

Tabelle 4-234: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach SOC im Patientenregister ALX-LALD-501

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=118)		Europäische Patienten (N=89)	
	n (%)	E	n (%)	E
Herzerkrankungen	4 (3,4 %)	4	–	–
Endokrine Erkrankungen	2 (1,7 %)	2	2 (2,2%)	2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (3,4 %)	9	4 (4,5%)	9
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (6,8%)	8	5 (5,6%)	5
Erkrankungen des Immunsystems	2 (1,7%)	5	1 (1,1%)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (15,3%)	22	14 (15,7%)	18
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (3,4%)	4	2 (2,2%)	2
Untersuchungen	2 (1,7%)	6	1 (1,1%)	5
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,8%)	1	1 (1,1%)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (3,4%)	4	4 (4,5%)	4
Erkrankungen des Nervensystems	4 (3,4%)	4	2 (2,2%)	2
Produktprobleme	1 (0,8%)	1	1 (1,1%)	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,8%)	1	1 (1,1%)	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (2,5%)	4	3 (3,4%)	4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,7%)	2	2 (2,2%)	2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (3,4%)	5	2 (2,2%)	3
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (0,8%)	1	1 (1,1%)	1
Fehlende Bezeichnung des Körpersystems	1 (0,8%)	1	–	–



Systemorganklasse	Globale Patienten (N=118)		Europäische Patienten (N=89)	
	n (%)	E	n (%)	E
E bezeichnet die Anzahl der Ereignisse.				

Tabelle 4-234 zeigt die im Patientenregister ALX-LALD-501 bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter aufgetretenen UE nach SOC. Am häufigsten wurden UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen dokumentiert (global: 18/118 Patienten, 15,3 %, 22/84 Ereignisse; Europa: 14/89 Patienten, 15,7 %, 18/61 Ereignisse). Dabei traten vorwiegend jeweils einzelne UE bei einzelnen Patienten auf, darunter u.a. die PT Nasopharyngitis und Tonsillitis. Jeweils vier Registerpatienten (global: 4/118 Patienten bzw. 3,4 %; Europa: 4/89 Patienten bzw. 4,5 %) erlitten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (u.a. PT abdominelle Schmerzen und PT Diarrhoe) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Außerdem wurden bei 4/118 globalen Patienten (3,4 %) UE der SOC Herzerkrankungen (PT supra-avalvuläre Aortenstenose) dokumentiert.

*Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad*

Tabelle 4-235: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach Schweregrad im Patientenregister ALX-LALD-501

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=118)				Europäische Patienten (N=89)			
	Schwer		Nicht schwer		Schwer		Nicht schwer	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Herzerkrankungen	0	–	4 (3,4%)	4	–	–	–	–
Endokrine Erkrankungen	0	–	2 (1,7%)	2	0	–	2 (2,2%)	2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,8%)	1	4 (3,4%)	8	1 (1,1%)	1	4 (4,5%)	8
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	–	8 (6,8%)	8	0	–	5 (5,6%)	5
Erkrankungen des Immunsystems	0	–	2 (1,7%)	5	0	–	1 (1,1%)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,8%)	1	15 (12,7%)	19	1 (1,1%)	1	11 (12,4%)	15
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	–	4 (3,4%)	4	0	–	2 (2,2%)	2
Untersuchungen	0	–	2 (1,7%)	6	0	–	1 (1,1%)	5
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	–	1 (0,8%)	1	0	–	1 (1,1%)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	–	4 (3,4%)	4	0	–	4 (4,5%)	4
Erkrankungen des Nervensystems	0	–	4 (3,4%)	4	0	–	2 (2,2%)	2
Produktprobleme	0	–	1 (0,8%)	1	0	–	1 (1,1%)	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	–	1 (0,8%)	1	0	–	1 (1,1%)	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	–	3 (2,5%)	4	0	–	3 (3,4%)	4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	–	2 (1,7%)	2	0	–	2 (2,2%)	2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=118)				Europäische Patienten (N=89)			
	Schwer		Nicht schwer		Schwer		Nicht schwer	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	–	4 (3,4%)	5	0	–	2 (2,2%)	3
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	–	0	–	0	–	0	–
Fehlende Bezeichnung des Körpersystems	0	–	1 (0,8%)	1	–	–	–	–
E bezeichnet die Anzahl der Ereignisse.								

Das Auftreten von UE bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach Schweregrad im Patientenregister ALX-LALD-501 ist in Tabelle 4-235 dargestellt. Lediglich bei jeweils einem Registerpatienten (global: 1/118 Patienten bzw. 0,8 %; Europa: 1/89 Patienten bzw. 1,1 %) trat nur jeweils ein schweres UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bzw. Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Dabei handelte es sich bei dem einen Patienten um schwere abdominelle Schmerzen und bei dem anderen Patienten um eine perforierte Appendizitis.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität*

Tabelle 4-236: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach Kausalität im Patientenregister ALX-LALD-501

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=118)				Europäische Patienten (N=89)			
	Zusammenhängend		Nicht zusammenhängend		Zusammenhängend		Nicht zusammenhängend	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Herzerkrankungen	0	–	4 (3,4%)	4	–	–	–	–
Endokrine Erkrankungen	0	–	2 (1,7%)	2	0	–	2 (2,2%)	2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	–	4 (3,4%)	9	0	–	4 (4,5%)	9
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,5%)	3	5 (4,2%)	5	2 (2,2%)	2	3 (3,4%)	3
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,8%)	4	1 (0,8%)	1	0	0	1 (1,1%)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	–	18 (15,3%)	22	0	–	14 (15,7%)	18
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,7%)	2	2 (1,7%)	2	1 (1,1%)	1	1 (1,1%)	1
Untersuchungen	1 (0,8%)	1	1 (0,8%)	5	0	–	1 (1,1%)	5
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	–	1 (0,8%)	1	0	–	1 (1,1%)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	–	4 (3,4%)	4	0	–	4 (4,5%)	4
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,7%)	2	2 (1,7%)	2	1 (1,1%)	1	1 (1,1%)	1
Produktprobleme	0	–	1 (0,8%)	1	0	–	1 (1,1%)	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	–	1 (0,8%)	1	0	–	1 (1,1%)	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	–	3 (2,5%)	4	0	–	3 (3,4%)	4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	–	2 (1,7%)	2	0	–	2 (2,2%)	2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=118)				Europäische Patienten (N=89)			
	Zusammenhängend		Nicht zusammenhängend		Zusammenhängend		Nicht zusammenhängend	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (2,5%)	4	1 (0,8%)	1	1 (1,1%)	2	1 (1,1%)	1
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	–	1 (0,8%)	1	0	–	1 (1,1%)	1
Fehlende Bezeichnung des Körpersystems	0	–	1 (0,8%)	1	–	–	–	–
E bezeichnet die Anzahl der Ereignisse.								

Tabelle 4-236 ist das Auftreten von UE bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach Kausalität im Patientenregister ALX-LALD-501 dargestellt. Generell traten mit der Behandlung mit Sebelipase alfa in Zusammenhang stehende UE nur vereinzelt auf.

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (global: 3/118 Patienten, 2,5 %, 3/84 Ereignisse; Europa: 2/89 Patienten, 2,2 %, 2/61 Ereignisse) wurden die PT Unwohlsein, Influenza-ähnliche Erkrankung und Pyrexie als mit der Sebelipase alfa-Behandlung zusammenhängend beurteilt. In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (global: 3/118 Patienten, 2,5 %, 4/84 Ereignisse; Europa: 1/89 Patienten, 1,1 %, 2/61 Ereignisse) traten die PT Erythem, Juckreiz und Urtikaria und in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (global: 2/118 Patienten, 1,7 %, 2/84 Ereignisse; Europa: 1/89 Patienten, 1,1 %, 1/61 Ereignisse) die PT Kopfschmerzen in Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa auf.

In der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (global: 2/118 Patienten, 1,7 %, 2/84 Ereignisse; Europa: 1/89 Patienten, 1,1 %, 1/61 Ereignisse) wurden IAR und eine thermische Verbrennung in Zusammenhang als mit der Behandlung mit Sebelipase alfa zusammenhängend bewertet. In der SOC Erkrankungen des Immunsystems traten bei 1/118 globalen Patienten (0,8 %) eine anaphylaktische Reaktion und Hypersensitivität auf (4/84 Ereignisse). In der SOC Untersuchungen wurde ebenfalls bei 1/118 globalen Patienten (0,8 %) die PT LDL erhöht (1/84 Ereignisse) in Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa gebracht.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-237: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach SOC im Patientenregister ALX-LALD-501

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=118)		Europäische Patienten (N=89)	
	n (%)	E	n (%)	E
Herzerkrankungen	–	–	–	–
Endokrine Erkrankungen	–	–	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,8%)	1	1 (1,1%)	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,7%)	2	–	–
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,8%)	1	–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (5,1%)	6	4 (4,5%)	4
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	–	–	–	–
Untersuchungen	–	–	–	–
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	–	–	–	–

Systemorganklasse	Globale Patienten (N=118)		Europäische Patienten (N=89)	
	n (%)	E	n (%)	E
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	–	–	–	–
Erkrankungen des Nervensystems	–	–	–	–
Produktprobleme	–	–	–	–
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,8%)	1	1 (1,1%)	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	–	–	–	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	–	–	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	–	–	–	–
Chirurgische und medizinische Eingriffe	–	–	–	–
Fehlende Bezeichnung des Körpersystems	–	–	–	–
E bezeichnet die Anzahl der Ereignisse.				

Das Auftreten von SUE bei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nach SOC im Patientenregister ALX-LALD-501 ist in Tabelle 4-237 dargestellt. Die meisten SUE traten in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (global: 6/118 Patienten, 5,1 %, 6/11 Ereignisse; Europa: 4/89 Patienten, 4,5 %, 4/6 Ereignisse). Darüber hinaus wurden SUE in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (global: 1/118 Patienten, 0,8 %, 1/11 Ereignissen; Europa: 1/89 Patienten, 1,1 %, 1/6 Ereignissen), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (global: 2/118 Patienten, 1,7 %, 2/11 Ereignisse), Erkrankungen des Immunsystems (global: 1/118 Patienten, 0,8 %, 1/11 Ereignissen) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (global: 1/118 Patienten, 0,8 %, 1/11 Ereignissen; Europa: 1/89 Patienten, 1,1 %, 1/6 Ereignissen) dokumentiert. Jedoch wurde nur bei 1/118 globalen Patienten (0,8 %) eine anaphylaktische Reaktion (SOC Erkrankungen des Immunsystems) als mit der Behandlung mit Sebelipase alfa in Zusammenhang stehend bewertet.

### **Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse**

In der Studie LAL-CL06 wurden bei allen 31 Patienten (100 %) UE gemeldet, wobei bei 10/31 Patienten (32 %) mit der Therapie assoziierte UE auftraten. Die Mehrzahl der UE wurde als mild (654/773 Ereignisse, 84,6 %) und nicht schwerwiegend (752/773 Ereignisse, 97,3 %) eingestuft. SUE wurden bei 10/31 Patienten (32 %) dokumentiert und lediglich bei 3/31 Patienten (10 %) traten IAR auf. Nur bei 1/31 Patienten (3 %) führte ein UE zu einem Therapieabbruch und während der gesamten Studie ist kein Patient verstorben. Außerdem wurden nur bei 2/31 Patienten (6 %) Antikörper gegen Sebelipase alfa nachgewiesen, welche jedoch kein neutralisierendes Potenzial besaßen.



Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden nur bei 28/89 europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (31,5 %) UE gemeldet. Dabei traten nur bei 2/89 Patienten (2,2 %) schwere UE auf. Bei 6/89 Patienten (6,7 %) wurden SUE dokumentiert, die jedoch in keinem Fall als mit der Therapie assoziiert eingestuft wurden. Lediglich bei 2/89 Patienten (2,2 %) traten IAR auf und nur 1/89 Patienten (1,1 %) bildete Antikörper gegen Sebelipase alfa, die wie in der Studie LAL-CL06 nicht neutralisierend waren. Keiner der Patienten des Registers ALX-LALD-501 war während der Beobachtungsdauer verstorben.

Insgesamt weist Sebelipase alfa damit bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter eine gutes Sicherheitsprofil auf und wurde von den Patienten gut vertragen.

#### **4.3.2.3.3.13 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Die im Abschnitt 4.2.5.5 gelisteten a priori geplanten Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Dossier nicht berichtet, da aufgrund der geringen Patientenzahlen eine sehr geringe Aussagekraft der Subgruppenanalysen zu erwarten ist und das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in der Regel nicht erfüllt wurde.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

- Studie LAL-CL03 (VITAL) (110-114, 137)
- Studie LAL-CL06 (115-117, 125, 126, 138)
- Studie LAL-CL08 (118-121, 127-129, 139)
- Studie LAL-1-NH01 (56, 130)
- Patientenregister ALX-LALD-501 (122, 123, 131, 140-142)

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Bei Sebelipase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Somit gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen daher nicht erbracht werden (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurden die Ergebnisse der offenen, einarmigen Interventionsstudien der Phase 2 LAL-CL03 (VITAL) und Phase 2/3 LAL-CL08 herangezogen und bei Verfügbarkeit entsprechender Daten mit der historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01 verglichen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter basierte auf den Studienunterlagen der randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten klinischen Zulassungsstudie der Phase 3 LAL-CL02 (ARISE). Zur weiteren Beurteilung des Ausmaßes wurden außerdem die Ergebnisse der offenen, einarmigen Interventionsstudie der Phase 2 LAL-CL06 betrachtet.

Entsprechend des G-BA Beschlusses vom 17. März 2016 wurden zur weiteren Bewertung des Zusatznutzens beider Patientengruppen die Analysen der Daten der im Patientenregister ALX-LALD-501 beobachteten Patienten berücksichtigt.

##### **Evidenzstufe**

Die Studie LAL-CL02 (ARISE) ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Interventionsstudie und entspricht damit der besten verfügbaren Evidenzstufe (Ib). Dies trifft insbesondere für die Doppelblindphase zu, in der die Patienten insgesamt 20 Wochen nach randomisierter Zuteilung verblindet entweder mit Sebelipase alfa oder mit Placebo behandelt wurden. Aufgrund der sich aus dem Studiendesign ergebenden hohen qualitativen Ergebnissicherheit liefern die Ergebnisse der Studie LAL-CL02 (ARISE) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Sebelipase alfa gegenüber Placebo.

Die weiteren Untersuchungen LAL-CL06 (Phase 2), LAL-CL03 (VITAL) (Phase 2), LAL-CL08 (Phase 2/3), LAL-1-NH01 (retrospektive historische Kohortenstudie) und ALX-LALD-501 (Patientenregister) entsprechen aufgrund des jeweils offenen bzw. nicht-interventionellen Studiendesigns der Evidenzstufe IV. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten jedoch deutliche gleichgerichtete Effekte einer Behandlung mit Sebelipase alfa und liefern in der Gesamtschau somit einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sebelipase alfa.

### **Studienqualität und Verzerrungspotenzial**

Die Studie LAL-CL02 (ARISE) ist eine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase 3. Die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität wurde anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und für hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurde anhand der Cochrane-Kriterien im Anhang 4-F überprüft. Die Studie war innerhalb der Doppelblindphase in den ersten 20 Wochen doppelt verblindet. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für diese Phase insgesamt als gering eingeschätzt. Während der offenen Extensionsphase wurden alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für diese Phase insgesamt als hoch eingeschätzt.

Die weiteren Studien LAL-CL06, LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 und die retrospektive historische Kohortenstudie LAL-1-NH01 sowie das Register ALX-LALD-501 wurden nach bester klinischer Praxis laut Studienprotokoll durchgeführt. Damit ist die Studienqualität als hoch einzuschätzen. Aufgrund des offenen, nicht randomisierten Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzuschätzen.

### **Validität der Endpunkte**

Die Validität der im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch einzuschätzen. So wird das Überleben als zentraler Endpunkt bei Patienten mit einer schweren und häufig letal verlaufenden Erkrankung wie rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter angesehen. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie LAL-Mangel ohne Perspektive auf Heilung.

Die Schädigung der Leber, gemessen anhand der Endpunkte Leberzirrhose, hepatische Steatose, Hepatomegalie und ALT-Konzentration, bildet ein charakteristisches Merkmal des LAL-Mangels sowie eine direkte Konsequenz des Pathomechanismus der Erkrankung. Aufgrund der Auswirkungen der Leberschäden auf die Morbidität und Prognose der Patienten sind diese Endpunkte ebenfalls patientenrelevant. Hepato- und Splenomegalie können bei bis zu 99 % bzw. 74 % der Patienten mit LAL-Mangel beobachtet werden (20). Die vergrößerte Leber und Milz drücken auf andere innere Organe wie Magen, Darm und Lunge und können so weitere klinisch relevante Symptome wie u. a. Oberbauchbeschwerden, Bauchdehnung (abdominale Distension) sowie Diarrhö verursachen (19, 20, 52). Eine Abmilderung dieser fortschreitenden Vergrößerung stellt somit eine hohe Relevanz in der Behandlung der Krankheit dar, denn die Leberpathologie bei LAL-Mangel kann bei Patienten jeden Alters bis zur Leberzirrhose fortschreiten und letztlich zum Tod führen (19). In den vorliegenden prospektiven Studien wurde die Messung des Leber- und Milzvolumens mittels Ultraschall und/oder MRT erhoben. Zusammenfassend ist die klinisch relevante Reduktion des Leber- und Milzvolumens somit ein patientenrelevantes Behandlungsziel bei Patienten mit LAL-Mangel.

Altersabhängiges Gewicht (WFA) wurde für alle Patienten der Studien LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 und der retrospektiven historischen Kohortenstudie LAL-1-NH01 erhoben. In der

Studie LAL-CL06 sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde der Endpunkt bei Patienten bis einschließlich 18 Jahre ermittelt. Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, weisen häufig Malabsorption, Erbrechen und Diarrhö auf, die mit der ausgeprägten frühen Gedeihstörung sowie einer verzögerten Gewichtsentwicklung in Zusammenhang stehen (54). Eine Verbesserung der frühen Gedeihstörung resultiert aus einer relevanten Verbesserung der gastrointestinalen Symptome, wie z.B. Malabsorption, was wiederum die Lebenserwartung erhöht. Daher ist eine Verbesserung der frühen Gedeihstörung im Sinne einer altersangemessenen Gewichtszunahme für die Säuglinge von sehr hoher Relevanz. Die Gewichtsmessung zur Bestimmung des WFA wurde in den interventionellen Studien mittels entsprechend kalibrierter Geräte durchgeführt. Um die Werte vergleichen zu können, wurden sie in Z-Werte überführt und die entsprechenden Perzentile mithilfe von normativen Daten der WHO bestimmt (57).

Die im Zuge des LAL-Mangels ausgeprägte Dyslipidämie manifestiert sich nicht nur in einer Akkumulation von Cholesterinestern und Triglyzeriden in Organen, sondern auch in einem gestörten Cholesterinspiegel in der Zirkulation betroffener Patienten. Verringerte HDL-C-Konzentrationen sowie insbesondere erhöhte LDL-C-Konzentrationen korrelieren direkt mit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, welches sich nachweislich mit deren Normalisierung verbessert (77, 78). Daher ist die Reduktion von LDL-C-Werten in der Zirkulation das primäre Behandlungsziel bei Hypercholesterinämien (81). Auch von der FDA und dem CFSAN (Center for Food Safety and Applied Nutrition) wird LDL-C als valides Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankung bzw. der Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Ereignisse angesehen (82-84). Außerdem ist auch eine Erhöhung der Konzentration von HDL-C aufgrund der atheroprotektiven Funktion patientenrelevant (89, 91).

Anhaltend erhöhte Werte für Transaminasen, wie z.B. ALT, werden einheitlich in der Literatur für den LAL-Mangel beschrieben und sind ein klares Indiz für Leberschädigungen (20, 62, 63). Aus diesem Grund wurde die Konzentration von ALT im Serum für Patienten mit LAL-Mangel in allen Studien ermittelt. Außerdem ist festzuhalten, dass eine Leberfehlfunktion eines der vorrangigen klinischen Symptome des LAL-Mangels ist, welches entscheidend zur Krankheitsprogression und frühen Mortalität beiträgt. Eine klinisch relevante Normalisierung von ALT als Hinweis auf eine Verringerung der Leberschädigung stellt dementsprechend ein patientenrelevantes Behandlungsziel bei Patienten mit LAL-Mangel dar.

Zur Erfassung von Fatigue wurde mit FACIT-Fatigue ein validiertes und anerkanntes Messinstrument eingesetzt (60). Die Validität des Fragebogens wurde auch für den deutschen Kontext bestätigt (61). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei Patienten im Alter von 5 bis einschließlich 18 Jahren der Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 und des Registers ALX-LALD-501 mithilfe des PedsQL™-Fragebogens gemessen. Erwachsene Patienten im Alter von mindestens 17 Jahren der Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 sowie des Registers ALX-LALD-501 berichteten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CLDQ-Fragebogens, welcher ein validiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität für Patienten mit chronischer Lebererkrankung darstellt (85, 93). Damit wurden auch für die Erhebung der im Nutzendossier

dargestellten Ergebnisse zur Lebensqualität ausschließlich etablierte valide und etablierte Messinstrumente verwendet.

### **Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen**

Die Studie LAL-CL02 (ARISE) ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Interventionsstudie und entspricht damit der besten verfügbaren Evidenzstufe. Die lange Behandlungszeit von bis zu 256 Wochen (ca. 5 Jahre) ermöglicht zudem Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter. Damit ist die Aussagekraft der Nachweise aus der Studie LAL-CL02 (ARISE) für einen Zusatznutzen von Sebelipase alfa als hoch einzuschätzen.

Die offene, einarmige Interventionsstudie LAL-CL06 diene der weiteren Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sebelipase alfa bei 31 Patienten mit LAL-Mangel mit einem Alter von mindestens 8 Monaten. Mit einer Dauer der Behandlung mit Sebelipase alfa von 144 Wochen liefert die Studie supportive Evidenz für den Zusatznutzen von Sebelipase alfa.

In den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter untersucht. Da diese Patientengruppe durch einen schnell progredienten und fatalen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist und betroffene Säuglinge ohne Behandlung in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten versterben, wurde aufgrund von ethischen Aspekten in diesen Studien auf eine parallele Kontrollgruppe verzichtet (54-56). Die Forderung nach (parallel) vergleichenden Studien ist bei dieser spezifischen Krankheitskonstellation unangemessen (92). Auch laut der EMA (ICH E10) ist eine Verwendung einer externen Kontrolle nur in Situationen indiziert, in denen die Behandlung einen dramatischen Effekt hat und der natürliche Krankheitsverlauf in hohem Maße vorhersehbar ist. Die Verwendung externer Kontrollen sollte sich auf objektive Endpunkte beschränken, die verlässlich für jeden Patienten vorhergesagt werden können. Zusätzlich sollten mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt werden (z.B. Baseline-Charakteristika, Diagnostik und Begleittherapie) und nur sehr wenige oder keine Vergleichstherapien vorhanden sein (132).

Um dennoch einen Vergleich der Effekte von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter mit jenen ohne Behandlung zu ermöglichen, wurden die Daten aus den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 zu den Endpunkten Gesamtüberleben und altersabhängiges Gewicht mit den Daten der Patienten aus der retrospektiven historischen Kohortenstudie LAL-1-NH01 zum natürlichen Krankheitsverlauf statistisch verglichen. So waren auch für die einarmigen Studien Vergleiche mit einer nicht mit Sebelipase alfa behandelten Kontrollgruppe möglich. Außerdem wurden in der Studie LAL-CL03 (VITAL) die Patienten bis zu 6 Jahre bzw. in der Studie LAL-CL08 bis zu 3 Jahre lang behandelt. Diese langen Beobachtungszeiten ermöglichen valide Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter. Somit wird im Nutzendossier die bestverfügbare Evidenz für die Population der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-

Mangel im Säuglingsalter vorgelegt und die Aussagekraft der in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 gewonnenen Ergebnisse ist als hoch einzuschätzen.

Im Patientenregister ALX-LALD-501 sind sowohl mit Sebelipase alfa behandelte Patienten als auch Patienten, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, eingeschlossen. Alle Patienten wurden im Rahmen regulärer ärztlicher Konsultationen untersucht und nach Entscheidung des behandelnden Arztes gemäß der aktuell gültigen Fachinformation mit Sebelipase alfa behandelt. Um etwaige Unterschiede in der Versorgung der weltweit behandelten Patienten gegenüber europäischen Patienten zu berücksichtigen, wurden die mithilfe des Registers gewonnenen Daten im Nutzendossier sowohl für globale als auch nur für europäische Patienten dargestellt. Damit liefern auch die Daten des Registers ALX-LALD-501 Nachweise mit hoher Aussagekraft für einen Zusatznutzen.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-238: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Sebelipase alfa

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter				Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		
			LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01	ALX-LALD-501	LAL-CL02 (ARISE)	LAL-CL06	ALX-LALD-501
<b>Mortalität</b>	Gesamtüberleben	Todesalter	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 12 Monaten	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 24 Monaten	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 36 Monaten	X	X	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 48 Monaten	X	-	X	-	-	-	-
		Gesamtüberleben nach 60 Monaten	X	-	X	-	-	-	-
<b>Morbidität</b>	Leberzirrhose	Ishak-Score	-	-	-	X	X	X	X
		Child-Pugh-Klasse	-	-	-	-	-	X	-
	Hepatische Steatose	Leberfettanteil	-	-	-	-	X	X	-
		Anteil Patienten mit einer Fettleber	-	-	-	X	-	-	X
	Hepatomegalie	Lebervolumen	X	X	-	X	X	X	X
		Anteil Patienten mit Hepatomegalie	-	-	X	X	-	-	X
	Splénomegalie	Milzvolumen	X	X	-	X	X	X	X
		Anteil Patienten mit Splénomegalie	-	-	X	X	-	-	X
	Altersabhängiges	Perzentile	X	X	X	X	-	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter				Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		
			LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01	ALX-LALD-501	LAL-CL02 (ARISE)	LAL-CL06	ALX-LALD-501
	Gewicht								
	Allgemeine kindliche Entwicklung	Denver II-Entwicklungstest	X	X	-	-	-	X <sup>b</sup>	-
	Fatigue	FACIT-Fatigue	-	-	-	-	X	X	-
	ALT-Konzentration	ALT-Konzentration	X	X	X	X	X	X	X
		ALT-Normalisierung	-	-	-	X	X	X	X
	Cholesterinspiegel	LDL-C-Konzentration	-	-	-	X	X	X	X
		HDL-C-Konzentration	-	-	-	X	X	X	X
<b>Lebensqualität</b>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	CLDQ	-	-	-	-	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>
		PedsQL™	-	-	-	-	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>
		SF-36	-	-	-	-	-	-	X <sup>e</sup>
<b>Sicherheit</b>	Unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad	X	X	-	X	X	X	X
		Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität	X	X	-	X	X	X	X
		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	X	X	-	X	X	X	X
		Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:	X	X	-	X	X	X	X



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter				Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		
			LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-1-NH01	ALX-LALD-501	LAL-CL02 (ARISE)	LAL-CL06	ALX-LALD-501
		Infusionsassoziierte Reaktionen  Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Immunogenität	X	X	-	X	X	X	X

FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ALT: Alanin-Aminotransferase; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol; CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory; SF-36: Short Form Health 36

- a: Das altersabhängige Gewicht (WFA) wurde in der Studie LAL-CL06 bei Patienten < 18 Jahre erhoben.
- b: Die allgemeine kindliche Entwicklung wurde in der Studie LAL-CL06 bei Patienten beurteilt, die nicht älter als 6 Jahre waren.
- c: Der CLDQ-Fragebogen wurde von Patienten ≥ 17 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor.
- d: Der PedsQL™-Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von zwei jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der globalen Patientenkohorte sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor. In der europäischen Kohorte konnten bei keinem Patienten Daten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung erhoben werden.
- e: Der SF-36-Fragebogen wurde bei Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor.

**Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter****Mortalität**

Tabelle 4-239: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

Studie	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Todesalter</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	4/9 (44)	25/25 (100)	-	-
	MW (SD)	6,27 (5,848)	4,249 (3,4348)	-	
	Median (Min; Max)	3,63 (2,8; 15,0)	3,020 (1,44; 19,34)	-	
LAL-CL08	n/N (%)	2/10 (20)	25/25 (100)	-	
	MW (SD)	9,33 (6,319)	4,249 (3,4348)	-	
	Median (Min; Max)	9,33 (4,9; 13,8)	3,020 (1,44; 19,34)	-	
<b>Anzahl der Todesfälle nach 12 Monaten</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	3/9 (33)	24/25 (96)	-	Erheblich
	Kaplan-Meier- Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,67 (0,28; 0,88)	0,04 (0,00; 0,18)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,17 (0,05; 0,59) p-Wert <sup>c</sup> 0,0017	
LAL-CL08	n/N (%)	1/9 (10)	24/25 (96)	-	
	Kaplan-Meier- Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,90 (0,47; 0,99)	0,04 (0,00; 0,18)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,04 (0,01; 0,29) p-Wert <sup>c</sup> <0,0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anzahl der Todesfälle nach 24 Monaten</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	4/9 (44)	25/25 (100)	-	Erheblich
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,17 (0,06; 0,53) p-Wert <sup>c</sup> 0,0008	
LAL-CL08	n/N (%)	2/10 (20)	25/25 (100)	-	
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,80 (0,41; 0,95)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,05 (0,01; 0,24) p-Wert <sup>c</sup> <0,0001	
<b>Anzahl der Todesfälle nach 36 Monaten</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	4/9 (44)	25/25 (100)	-	Erheblich
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,17 (0,06; 0,53) p-Wert <sup>c</sup> 0,0008	
LAL-CL08	n/N (%)	2/10 (20)	25/25 (100)	-	
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,80 (0,41; 0,95)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,05 (0,01; 0,24) p-Wert <sup>c</sup> <0,0001	
<b>Anzahl der Todesfälle nach 48 Monaten</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	4/9 (44)	25/25 (100)	-	Erheblich
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> 0,17 (0,06; 0,53)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
				p-Wert <sup>c</sup> 0,0008	
<b>Anzahl der Todesfälle nach 60 Monaten</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	n/N (%)	4/10 (44)	25/25 (100)	-	Erheblich
	Kaplan-Meier-Schätzer (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,56 (0,20; 0,80)	0,00 (NA; NA)	Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>c</sup> 0,17 (0,06; 0,53) p-Wert <sup>d</sup> 0,0008	
<p>MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen</p> <p>a: Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>b: Das Hazard Ratio wurde anhand der Cox-Methode bestimmt. Dabei zeigt ein Hazard-Ratio &lt; 1 einen Überlebensvorteil für die in den Studien LAL-CL03 bzw. LAL-CL08 mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe an.</p> <p>c: Der p-Wert wurde durch einen Log-Rank Test bestimmt.</p> <p>d: Bei der Kontrollgruppe zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 handelt es sich um die historische Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01. Es handelte sich um unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.</p>					

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter untersucht. Für diese Studien wird jeweils ein historischer Vergleich mit der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie LAL-1-NH01 zum natürlichen Krankheitsverlauf herangezogen (Tabelle 4-239).

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

Da sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf in den beiden Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter zeigte, lässt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten.

### **Morbidität**

#### *Leberzirrhose*

Tabelle 4-240: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Leberzirrhose der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>f</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b><i>Ishak-Score<sup>a</sup></i></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>e</sup> /N	0/13	-	-	-
	Ishak-Score 0 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	0 (0)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>f</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Ishak-Score 3 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>e</sup> /N	3/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	Ishak-Score 0 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	1 (33,3)	-	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	2 (66,7)	-	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	0 (0)	-	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten</p> <p>a: Die Einordnung der Fibrose-Stadien erfolgte anhand des Ishak-Scores – einer 7-Punkte-Skala – bei der die Expansion der Fibrose, strukturelle Veränderungen sowie Zirrhose berücksichtigt werden: Ishak-Score 0 = Keine Fibrose; Ishak-Score 1 = Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten; Ishak-Score 2 = Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten; Ishak-Score 3 = Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelter portoportalen (P-P) Septen; Ishak-Score 4 = Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen; Ishak-Score 5 = Ausgeprägte Septenbildung (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten (inkomplette Zirrhose); Ishak-Score 6 = Zirrhose, wahrscheinlich oder definitiv</p>					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>f</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
b: Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.					
c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.					
d: Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.					
e: Anzahl der untersuchten Patienten					
f: Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.					

Der Endpunkt Leberzirrhose wurde im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter anhand von Leberbiopsien erhoben (Tabelle 4-240). In dieser Patientengruppe wurden alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt, sodass keine Daten aus der Gruppe der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten vorliegen. Zur letzten verfügbaren Messung lagen von 3 europäischen Patienten Leberbiopsiedaten vor. Dabei wurde bei einem Patienten (33,3 %) ein Ishak-Score von 2 und bei den verbleibenden 2 Patienten ein Ishak-Score von 3 ermittelt. Eine Leberzirrhose (Ishak-Score 6) lag bei keinem der untersuchten Patienten vor.

Aufgrund der fehlenden Daten zur Baseline ist die Veränderung des Ishak-Scores und damit die Veränderung des Ausmaßes der Leberfibrose relativ zur Baseline für die europäischen Patienten nicht darstellbar. Daher ist für den Endpunkt Leberzirrhose ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa für diese Patientengruppe nicht belegt.

### Hepatische Steatose

Tabelle 4-241: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt hepatische Steatose der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von CT</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	0/13	-	-	-
	n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	2/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	n (%)	1 (50)	-	-	
<b>Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von Ultraschallmessungen</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-	N <sup>d</sup> /N	4/13	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LALD-501 <sup>b</sup>	n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	11/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	n (%)	0 (0)	-	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; CT: Computertomographie  a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.  b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501  c: Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.  d: Anzahl der untersuchten Patienten  e: Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.</p>					

Der Endpunkt hepatische Steatose wurde bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel ebenfalls im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 erhoben (Tabelle 4-241). Zur letzten Nachuntersuchung wurde bei 1/2 europäischen mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (50 %) eine Fettleber mittels CT nachgewiesen. Da jedoch keine CT-Daten zur Baseline vorlagen, ist eine Veränderung der hepatischen Steatose relativ zur Baseline nicht darstellbar.

Ultraschalluntersuchungen konnten sowohl zur Baseline (bei 4/13 europäischen Patienten) als auch zur letzten Nachuntersuchung (bei 11/13 europäischen Patienten) keine hepatische Steatose bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten nachweisen, sodass insgesamt für den Endpunkt hepatische Steatose ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

### *Hepatomegalie*

Tabelle 4-242: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Hepatomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Lebervolumen<sup>a</sup> (in MN) mittels Ultraschall</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	3/9	-	-	-
	MW (SD)	3,355 (0,8642)	-	-	
	Median	3,434	-	-	
	Min; Max	2,45; 4,18	-	-	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	6/10	-	-	
	MW (SD)	3,24 (0,924)	-	-	
	Median	3,25	-	-	
	Min; Max	2,0; 4,4	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	5/13	-	-	
	MW (SD)	2,227 (1,2875)	-	-	
	Median	2,447	-	-	
	Min; Max	0,12; 3,34	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	5/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	2,009 (1,1412)	-	-	
	Median	2,190	-	-	
	Min; Max	0,34; 3,43	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	7/10	-	-	
	MW (SD)	1,92 (0,431)	-	-	
	Median	1,93	-	-	
	Min; Max	1,3; 2,5	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	5/13	-	-	
	MW (SD)	1,615 (0,9550)	-	-	
	Median	1,926	-	-	
	Min; Max	0,04; 2,40	-	-	
<b>Absolute Änderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	3/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-1,975 (0,1452)	-	-	
	Median	-1,986	-	-	
	Min; Max	-2,11; -1,82	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	5/10	-	-	
	MW (SD)	-1,02 (0,874)	-	-	
	Median	-1,07	-	-	
	Min; Max	-2,0; 0,2	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	5/13	-	-	
	MW (SD)	-0,612 (0,8119)	-	-	
	Median	-0,520	-	-	
	Min; Max	-1,73; 0,33	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Prozentuale Änderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	3/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-62,29 (20,873)	-	-	
	Median	-53,14	-	-	
	Min; Max	-86,2; -47,6	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	5/10	-	-	
	MW (SD)	-28,82 (24,194)	-	-	
	Median	-31,99	-	-	
	Min; Max	-54,7; 8,1	-	-	
<b>Lebervolumen<sup>a</sup> (in MN) mittels MRT</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	1/13	-	-	-
	MW (SD)	5,044 (-)	-	-	
	Median	5,044	-	-	
	Min; Max	5,04; 5,04	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	1/13	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	1,781 (-)	-	-	
	Median	1,781	-	-	
	Min; Max	1,78; 1,78	-	-	
<b>Änderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	1/13	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-3,263 (-)	-	-	
	Median	-3,263	-	-	
	Min; Max	-3,26; -3,26	-	-	
<b>Anteil an Patienten mittels Ultraschall nachgewiesener Hepatomegalie<sup>e</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	4/13	-	-	-
	n (%)	2 (50,0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>e</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	11/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	n (%)	6 (54,5)	-	-	
<b>Anteil an Patienten mit mittels CT nachgewiesener Hepatomegalie<sup>e</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-	N <sup>f</sup> /N	0	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LALD-501 <sup>c</sup>	n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>e</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	2	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	n (%)	1 (50,0)	-	-	
<b>Anteil an Patienten mit mittels MRT nachgewiesener Hepatomegalie<sup>e</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	0	-	-	-
	n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>e</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	6	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	n (%)	6 (100,0)	-	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of Normal); CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomografie.</p> <p>a: Für das Lebertumoren wird 2,5 % des Körpergewichts als normal definiert. Es wird als Vielfaches des Normalwertes (MN) angegeben.</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Bei der letzten verfügbaren Messung der Studien und des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>e: Hepatomegalie liegt vor, wenn das Lebertumoren mehr als das 1,25-fache der normalen Lebertumoren (MN) übersteigt.</p> <p>f: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>g: In der historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01, die zum Vergleich zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 herangezogen wird, wurde der patientenrelevante Endpunkt Hepatomegalie nicht erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.</p>					

Die Vergrößerung der Leber ist ein wesentliches Merkmal des LAL-Mangels insbesondere bei Patienten im Säuglingsalter, das auf ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung hindeutet. Der Endpunkt Hepatomegalie wurde sowohl in den klinischen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 als auch im nicht-interventionellen Patientenregister ALX-LALD-501 anhand von bildgebenden Verfahren erhoben (Tabelle 4-242).

Im Verlauf der beiden klinischen Studien konnte jeweils unter Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Verringerung des Lebertumoren verzeichnet werden. In der LAL-CL03 (VITAL)-Studie lag das Lebertumoren zur Baseline bei durchschnittlich 3,3 MN (SD = 0,9; Median = 3,4), während bei der letzten Erhebung ein durchschnittliches Lebertumoren von 2,0 MN (SD = 1,1; Median = 2,2) ermittelt wurde. Die Reduktion des Lebertumoren betrug im Mittel -2,0 MN (SD = 0,2; Median = -2,0) bzw. -62,3 % (SD = 20,9; Median = -53,1), was

eine deutliche Reduktion des Lebervolumens unter Behandlung mit Sebelipase alfa darstellt. In der Studie LAL-CL08 hatte sich das Lebervolumen von durchschnittlich 3,3 MN (SD = 0,9; Median = 3,3) zur Baseline auf 1,9 MN (SD = 0,4; Median = 1,9) zur letzten Messung und damit im Durchschnitt um -1,0 MN (SD = 0,9; Median = -1,1) bzw. -28,8 % (SD = 24,3; Median = -32,0) reduziert.

Auch bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 beobachtet wurden, zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion des Lebervolumens von durchschnittlich 2,2 MN (SD = 1,3; Median = 2,4) zur Baseline auf 1,6 MN (SD = 1,0; Median = 1,9) zur letzten Nachuntersuchung und somit um durchschnittlich -0,6 MN (SD = 0,8; Median = -0,5). Diese Reduktion wurde bei einem Patienten auch anhand von MRT-Messungen bestätigt. Hier reduzierte sich das Lebervolumen des Patienten von 5 MN zur Baseline auf 1,8 MN und damit um -3,3 MN. Darüber hinaus wurden im Rahmen des Patientenregisters die Anzahl und der Anteil von Patienten mit Hepatomegalie ermittelt. Dabei wiesen 2/4 europäische jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (50,0 %) bei der Ultraschalluntersuchung zur Baseline eine Hepatomegalie auf. Zur letzten Nachuntersuchung lag bei 6/11 (54,4 %) europäischen Patienten eine Hepatomegalie vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse konnte somit insgesamt anhand von bildgebenden Verfahren unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter eine deutliche Reduktion des Lebervolumens beobachtet werden. Da für diesen Endpunkt keine Kontrollgruppe untersucht werden konnte, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich, sodass für den Endpunkt Hepatomegalie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sebelipase alfa abgeleitet wird.

### *Splenomegalie*

Tabelle 4-243: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Splenomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Milzvolumen<sup>a</sup> (in MN) mittels Ultraschall</i>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	2/9	-	-	-
	MW (SD)	7,004 (5,0689)	-	-	
	Median	7,004	-	-	
	Min; Max	3,42; 10,59	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	6/10	-	-	
	MW (SD)	8,32 (5,136)	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	7,83	-	-	
	Min; Max	1,1; 15,1	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	6/13	-	-	
	MW (SD)	4,594 (4,6271)	-	-	
	Median	3,458	-	-	
	Min; Max	0,71; 12,67	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	4/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	3,555 (2,0899)	-	-	
	Median	2,619	-	-	
	Min; Max	2,32; 6,67	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	7/10	-	-	
	MW (SD)	3,96 (2,200)	-	-	
	Median	4,20	-	-	
	Min; Max	1,4; 7,3	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	6/13	-	-	
	MW (SD)	2,402 (2,3250)	-	-	
	Median	1,680	-	-	
	Min; Max	0,21; 6,17	-	-	
<b>Absolute Änderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	2/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-4,407 (4,6717)	-	-	
	Median	-4,407	-	-	
	Min; Max	-7,71; -1,10	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	5/10	-	-	
	MW (SD)	-3,92 (4,260)	-	-	
	Median	-3,99	-	-	
	Min; Max	-8,5; 0,7	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	6/13	-	-	
	MW (SD)	-2,192 (3,4783)	-	-	
	Median	-0,680	-	-	
	Min; Max	-8,47; 0,71	-	-	
<b>Prozentuale Änderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>f</sup> /N	2/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-52,54 (28,676)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	-52,54	-	-	
	Min; Max	-72,8; -32,3	-	-	
LAL-CL08	N <sup>f</sup> /N	5/10	-	-	
	MW (SD)	-25,12 (58,923)	-	-	
	Median	-51,77	-	-	
	Min; Max	-73,5; 67,0	-	-	
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Splenomegalie</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	4/13	-	-	-
	n (%)	2 (50,0)	-	-	-
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX- LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	11/13	-	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	3 (27,3)	-	-	Nicht quantifizierbar
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of normal)</p> <p>a: Für das Milzvolumen wird 0,2 % des Körpergewichts als normal definiert. Es wird als Vielfaches des Normalwertes (MN) angegeben.</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Bei der letzten verfügbaren Messung der Studien und des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>e: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>g: In der historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01, die zum Vergleich zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 herangezogen wird, wurde der patientenrelevante Endpunkt Splenomegalie nicht erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.</p>					

Zum Endpunkt Splenomegalie liegen von den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sowie vom nicht-interventionellen Patientenregister ALX-LALD-501 Ergebnisse für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter vor (Tabelle 4-243).

Während das Milzvolumen mit durchschnittlich 7,0 MN (SD = 5,1; Median = 7,0) mit einer Spannweite von 3,4 bis 10,6 MN zur Baseline der LAL-CL03 (VITAL)-Studie deutlich vergrößert war, lag es bei der letzten Messung im Mittel bei 3,6 MN (SD = 2,1; Median = 2,6) mit einer Spannweite von 2,3 bis 6,7 MN. Es konnte somit eine deutliche Reduktion des Milzvolumens von durchschnittlich -4,4 MN (SD = 4,7; Median = -4,4) bzw. -52,5 % (SD = 28,68; Median = -52,5) verzeichnet werden. In der LAL-CL08-Studie war das durchschnittliche Milzvolumen mit 8,3 MN (SD = 5,1; Median = 7,8) mit einer Spannweite

von 1,1 bis 15,1 MN zur Baseline ebenfalls stark vergrößert. In dieser Studie hatte sich das Milzvolumen bis zur letzten Messung im Durchschnitt auf 4,0 MN (SD = 2,2; Median = 4,2) und damit im Mittel um -3,9 MN (SD = 4,3; Median = -4,0) reduziert.

Bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa ein Rückgang des Anteils der Patienten mit Splenomegalie beobachtet. Während zur Baseline bei 2/4 europäischen Patienten (50 %) anhand von Ultraschallmessungen Splenomegalie nachgewiesen werden konnte, waren es zur letzten Nachuntersuchung nur noch 3/11 Patienten (27,3 %). Auch das absolute Milzvolumen hatte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa positiv verändert. Das mittlere Milzvolumen der europäischen Patienten von 4,6 MN (SD = 4,6; Median = 3,5) zur Baseline reduzierte sich um durchschnittlich -2,2 MN (SD = 3,5; Median = -0,7) auf durchschnittlich 2,4 MN (SD = 2,3; Median = 1,7) zur letzten Nachuntersuchung.

Somit war insgesamt unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter auch eine deutliche Reduktion des Milzvolumens und damit eine Verbesserung der Splenomegalie zu beobachten. Da für diesen Endpunkt keine Kontrollgruppe untersucht werden konnte, wird für den Endpunkt Splenomegalie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter abgeleitet.

#### Altersabhängiges Gewicht (WFA)

Tabelle 4-244: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt altersabhängiges Gewicht (WFA) der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Perzentile</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N°/N	8/9	25/25	-	-
	MW (SD)	12,74 (26,227)	41,46 (27,862)	-	
	Median	3,08	43,25	-	
	Min; Max	0,0; 77,0	0,0; 90,8	-	
LAL-CL08	N°/N	10/10	25/25	-	
	MW (SD)	12,51 (25,269)	41,46 (27,862)	-	
	Median	1,06	43,25	-	
	Min; Max	0,00; 80,0	0,0; 90,8	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N°/N	12/13	-	-	
	MW (SD)	34,7 (32,21)	-	-	
	Median	29,2	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min; Max	0,0; 85,8	-	-	
	Unterhalb des 3. Perzentils n (%)	3 (25,0)	-	-	
<b>Woche 52 bzw. vor dem Tod<sup>c</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N°/N	4/9	24/25	-	Beträchtlich
	MW (SD)	31,70 (36,103)	5,11 (16,321)	-	
	Median	16,92	0,16	-	
	Min; Max	7,6; 85,3	0,0; 79,4	-	
LAL-CL08	N°/N	8/10	24/25	-	
	MW (SD)	49,17 (25,049)	5,11 (16,321)	-	
	Median	40,58	0,16	-	
	Min; Max	22,1; 92,9	0,0; 79,4	-	
<b>Änderung der Woche 52 bzw. vor dem Tod<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N°/N	4/9	24/25	-	Beträchtlich
	MW (SD)	10,38 (4,097)	-35,41 (30,869)	-	
	Median	8,71	-33,28	-	
	Min; Max	7,6; 16,5	-89,9; 32,2	-	
	Hedges' g (SE) <sup>f</sup>	-	-	-1,47 (0,575)	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0043	
LAL-CL08	N°/N	8/10	24/25	-	
	MW (SD)	33,55 (14,707)	-35,41 (30,869)	-	
	Median	32,92	-33,28	-	
	Min; Max	13,0; 55,1	-89,9; 32,2	-	
	Hedges' g (SE) <sup>f</sup>	-	-	-2,33 (0,501)	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	<0,0001	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N°/N	2/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	43,71 (47,482)	-	-	
	Median	43,71	-	-	
	Min; Max	(10,71; 77,29)	-	-	
LAL-CL08	N°/N	10/10	-	-	
	MW (SD)	56,49 (33,333)	-	-	
	Median	67,71	-	-	



	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min; Max	(0,34; 95,15)	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>e</sup> /N	12/13	-	-	
	MW (SD)	50,0 (30,19)	-	-	
	Median	51,9	-	-	
	Min; Max	2,7; 92,0	-	-	
	Unterhalb des 3. Perzentils n (%)	1 (8,3)	-	-	
<b>Änderung der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>e</sup> /N	2/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	42,52 (45,796)	-	-	
	Median	42,52	-	-	
	Min; Max	(10,14; 74,90)	-	-	
LAL-CL08	N <sup>e</sup> /N	10/10	-	-	
	MW (SD)	43,98 (32,765)	-	-	
	Median	46,35	-	-	
	Min; Max	(0,31; 95,01)	-	-	
ALX- LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	12/13	-	-	
	MW (SD)	15,3 (32,73)	-	-	
	Median	16,1	-	-	
	Min; Max	-25,8; 71,4	-	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; Min: Minimum; Max: Maximum; SD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>c: In der Studie LAL-1-NH01 entspricht die letzte verfügbare Messung dem letzten gemessenen altersabhängigen Gewicht der Patienten vor ihrem Tod. Zum Vergleich wurden die Ergebnisse der Studienwoche 52 für die Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL03 herangezogen.</p> <p>d: Die letzte verfügbare Messung wurde in der Studie LAL-CL03 (VITAL) in Studienwoche 260 durchgeführt. Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>e: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>f: Die Effektgröße wird mit Hilfe von Hedges' g, korrigierter Stichprobengröße, geschätzt, wobei die Studie LAL-CL03 (VITAL) bzw. LAL-CL08 mit der historischen Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 verglichen wird.</p> <p>g: Der p-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Rangsummentest.</p> <p>h: Bei der Kontrollgruppe zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 handelt es sich um die historische Kohorte der Studie LAL-1-NH01, die unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische</p>					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür) beinhaltete, die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.					

Das altersabhängige Gewicht (WFA) der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sowie in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 anhand der Perzentile dargestellt. Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde dieser Endpunkt erhoben, wobei alle im Rahmen des Registers beobachteten Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden (Tabelle 4-244).

Die Ergebnisse der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 zeigen, dass unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Verbesserung des altersabhängigen Gewichts von Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter erfolgte. Im Gegensatz zur historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01 nahmen die Patienten, die zur Baseline im Mittel Untergewicht aufwiesen, unter der Behandlung mit Sebelipase alfa an Gewicht zu und erreichten während des Studienverlaufs ein normales altersabhängiges Gewicht. So wurde ausgehend von einem mittleren Perzentil zur Baseline von 12,7 (SD = 26,2; Median = 3,1) in der Studie LAL-CL03 (VITAL) eine durchschnittliche Erhöhung des altersabhängigen Gewichts um 42,5 Perzentile (SD = 55,8; Median = 42,5) auf im Mittel 43,7 Perzentile (SD = 47,5; Median = 43,7) zu Studienwoche 260 beobachtet. In der Studie LAL-CL08 betrug der Anstieg des altersabhängigen Gewichts ausgehend von durchschnittlich 12,5 Perzentilen (SD = 25,3; Median = 1,1) zur Baseline im Mittel 44,0 Perzentile (SD = 32,8; Median = 46,4), sodass zur letzten Messung ein mittleres Perzentil von 56,5 (SD = 33,3; Median = 67,7) vorlag.

Im Gegensatz dazu wiesen die unbehandelten Patienten der Studie LAL-1-NH01 zur Baseline zwar im Durchschnitt ein normales altersabhängiges Gewicht auf, nahmen im weiteren Beobachtungszeitraum bis zur letzten Messung vor ihrem Tod jedoch deutlich an Gewicht ab. Bei den Kontrollpatienten mit oder ohne Gedeihstörung wurde zur letzten Messung ein mittleres altersabhängiges Gewicht von 5,1 Perzentilen (SD = 16,3; Median = 0,2) ermittelt, sodass im Schnitt eine Reduktion von -35,4 Perzentilen (SD = 30,9; Median = -33,3) im Vergleich zur Baseline vorlag. Die Unterschiede in der Veränderung des altersabhängigen Gewichts relativ zur Baseline zwischen den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der beiden Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 und den historischen Kontrollpatienten waren statistisch signifikant ( $p \leq 0,0043$ ). Zudem waren die beobachteten therapeutischen Effekte von Sebelipase alfa von großem Ausmaß (Hedges'  $g$  von -1,47 bzw. -2,33) und sind somit als relevant zu bewerten.

Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde in der europäischen Patientenkohorte bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter ein Anstieg des altersabhängigen Gewichts um durchschnittlich 15,3 Perzentile (SD = 32,7; Median = 16,1) beobachtet. Zudem reduzierte sich der Anteil der Patienten mit

einem altersabhängigen Gewicht unterhalb des 3. Perzentils von 25,0 % zur Baseline auf 8,3 % zur letzten Nachuntersuchung. Somit trat auch bei den im Patientenregister ALX-LALD-501 beobachteten Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine Verbesserung des altersabhängigen Gewichts ein.

Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa konnte bei dem Endpunkt altersabhängiges Gewicht bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter somit insgesamt studienübergreifend und im Patientenregister eine bedeutsame Verbesserung des altersabhängigen Gewichts und damit eine bedeutsame Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels beobachtet werden. Die Unterschiede im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe waren statistisch signifikant und klinisch relevant, was eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bedeutet. Hieraus lässt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten.

### Allgemeine kindliche Entwicklung

Tabelle 4-245: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung anhand des Denver II Entwicklungstest der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anzahl und Anteil der Patienten im Testbereich Feinmotorik und Adaption des Denver II-Entwicklungstest<sup>a</sup></b>					
<b>Screening</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	3/9	-	-	-
	Normal n (%)	2 (67)	-	-	
	Auffällig n (%)	1 (33)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	4/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normal n (%)	4 (100)	-	-	
	Auffällig n (%)	0 (0)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anzahl und Anteil der Patienten im Testbereich Grobmotorik des Denver II Entwicklungstest<sup>a</sup></b>					
<b>Screening</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	3/9	-	-	-
	Normal n (%)	1 (33)	-	-	
	Auffällig n (%)	1 (33)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	1 (33)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	4/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normal n (%)	4 (100)	-	-	
	Auffällig n (%)	0 (0)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Anzahl und Anteil der Patienten im Testbereich Sprachfähigkeit des Denver II Entwicklungstest<sup>a</sup></b>					
<b>Screening</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	3/9	-	-	-
	Normal n (%)	2 (67)	-	-	
	Auffällig n (%)	1 (33)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>c</sup> /N	4/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normal n (%)	4 (100)	-	-	
	Auffällig n (%)	0 (0)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anzahl und Anteil der Patienten im Testbereich soziale Kontakte des Denver II Entwicklungstest<sup>a</sup></b>					
<b>Screening</b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>e</sup> /N	3/9	-	-	-
	Normal n (%)	1 (33)	-	-	
	Auffällig n (%)	1 (33)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	1 (33)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>e</sup> /N	4/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normal n (%)	4 (100)	-	-	
	Auffällig n (%)	0 (0)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Anzahl und Anteil der Patienten des Gesamtscores des Denver II Entwicklungstests<sup>a</sup></b>					
<b>Screening</b>					
LAL-CL08	N <sup>e</sup> /N	7/10	-	-	-
	Normal n (%)	2 (29)	-	-	
	Auffällig n (%)	4 (57)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	1 (14)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>					
LAL-CL08	N <sup>e</sup> /N	7/10	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normal n (%)	3 (43)	-	-	
	Auffällig n (%)	4 (57)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>d</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Die allgemeine kindliche Entwicklung wurde anhand des Denver II Entwicklungstest bei Patienten im Alter von 1 Monaten bis 6 Jahre erhoben. Der Test umfasst 105 Items, die sich in die vier Bereiche „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „Sprachfähigkeit“ und „soziale Kontakte“ sowie dem Gesamtscore unterteilen. Die Testbereiche wurden hierbei als „normal“, „auffällig“ oder „nicht prüfbar“ eingestuft.</p> <p>b: In den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL03 handelt sich bei der letzten verfügbaren Messung um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>c: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>d: In der historischen Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.</p>					

Bei dem Denver II-Entwicklungstest handelt es sich um einen standardisierten, altersentsprechenden Test, um die Entwicklung von Kindern im Alter von 1 Monat bis zum 6. Lebensjahr in den Bereichen Feinmotorik und Adaption, Grobmotorik, Sprachfähigkeit und soziale Kontakte zu erfassen und zu bewerten. Der Test wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 an Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter erhoben (siehe Tabelle 4-245).

Während zum Screening der LAL-CL03 (VITAL)-Studie ein Patient (33 %) einen auffälligen Entwicklungsstand in allen Bereichen aufwies, wiesen am Ende der Studie alle vier getesteten Patienten (100 %) eine altersentsprechende normale Entwicklung auf. In der LAL-CL08-Studie war mit 4/7 Patienten (57 %) der Anteil an Patienten mit auffälligem Entwicklungsstand beim Screening deutlich größer als in der LAL-CL03 (VITAL)-Studie. Dabei zeigten zur letzten verfügbaren Messung 3/7 Patienten (43 %) eine normale kindliche Entwicklung. Verschlechterungen der Entwicklung der Patienten wurden nicht beobachtet, was vor dem Hintergrund der progressiven Natur des LAL-Mangels als eine positive Entwicklung der Symptomatik zu werten ist. Aufgrund der limitierten Datenlage sowie der fehlenden Möglichkeit zum Vergleich mit einer Kontrollgruppe ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa im Hinblick auf den Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung jedoch nicht möglich, sodass ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet wird.

*ALT-Konzentration*

Tabelle 4-246: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt ALT-Konzentration der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>ALT-Konzentration (U/L)</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>d</sup> /N	9/9	18/25	-	-
	MW (SD)	130,1 (95,51)	161,6 (240,79)	-	
	Median	145,0	56,0	-	
	Min; Max	16; 297	23; 851	-	
LAL-CL08	N <sup>d</sup> /N	9/10	18/25	-	-
	MW (SD)	76,7 (74,66)	161,6 (240,79)	-	
	Median	37,0	56,0	-	
	Min; Max	28; 248	23; 851	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	9/13	-	-	-
	MW (SD)	90,33 (85,969)	-	-	
	Median	50,0	-	-	
	Min; Max	32,0; 248,0	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>d</sup> /N	5/9	19/25	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	27,2 (7,56)	203,7 (248,60)	-	
	Median	28,0	77,0	-	
	Min; Max	16; 34	23; 851	-	
LAL-CL08	N <sup>d</sup> /N	7/10	19/25	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	MW (SD)	36,3 (11,67)	203,7 (248,60)	-	Nicht quantifizierbar	
	Median	38,0	77,0	-		
	Min; Max	21; 55	23; 851	-		
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	9/13	-	-		
	MW (SD)	50,44 (48,073)	-	-		
	Median	33,0	-	-		
	Min; Max	15,0; 175,0	-	-		
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>						
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>d</sup> /N	5/9	4/25	-		
	MW (SD)	-36,4 (46,31)	128,5 (206,64)	-		
	Median	-16,0	33,0	-		
	Min; Max	-115; 0	11; 437	-		
LAL-CL08	N <sup>d</sup> /N	6/10	4/25	-		
	MW (SD)	-8,8 (26,12)	128,5 (206,64)	-		
	Median	1,5	33,0	-		
	Min; Max	-46; 23	11; 437	-		
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	9/13	-	-		
	MW (SD)	-39,89 (103,779)	-	-		
	Median	-17,0	-	-		
	Min; Max	-202,0; 128,0	-	-		



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL03 (VITAL)	N <sup>d</sup> /N	5/9	-	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-39,9 (29,47)	-	-	
	Median	-32,0	-	-	
	Min; Max	-77,2; 0,0	-	-	
LAL-CL08	N <sup>d</sup> /N	6/10	-	-	
	MW (SD)	-7,2 (51,55)	-	-	
	Median	4,1	-	-	
	Min; Max	-68,7; 71,9	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	9/13	-	-	
	MW (SD)	-0,42 (112,911)	-	-	
	Median	-34,0	-	-	
	Min; Max	-87,1; 272,3	-	-	
<b>ALT-Normalisierung: Anzahl und Anteil der Patienten</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	Patienten mit Angabe des Referenzbereichs, n	8	-	-	-
	≥ ULN, n (%)	5 (62,5)	-	-	
	≥ 1,5*ULN, n (%)	2 (25,0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	Patienten mit Angabe des	9	-	-	Nicht quantifizierbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Referenzbereichs, n				
	≥ ULN, n (%)	3 (33,3)	-	-	
	≥ 1,5*ULN, n (%)	1 (11,1)	-	-	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; U/L: Units per Liter; Min: Minimum; Max: Maximum; ALT: Alanin-Aminotransferase; ULN: obere Normwertgrenze

a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.

b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.

c: In den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL03 und im Patientenregister ALX-LALD-501 handelt sich bei der letzten verfügbaren Messung um die letzte Nachuntersuchung. Bei der historischen Kontrollkohorte der Studie LAL-1-NH01 handelt es sich um die letzte Messung vor dem Tod.

d: Anzahl der untersuchten Patienten

e: Bei der Kontrollgruppe zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 handelt es sich um die historische Kohorte der Studie LAL-1-NH01, die unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür) beinhaltete, die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.

Der Endpunkt ALT-Konzentration wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter erhoben (Tabelle 4-246). Da die ALT-Konzentration als Maß für die Schädigung der Leber auf zellulärer Ebene im natürlichen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels permanent erhöht ist, ist es notwendig, diesen Parameter kontinuierlich zu überwachen. Bei der Behandlung des LAL-Mangels wird daher eine Reduktion, im besten Fall eine Normalisierung der ALT-Konzentration angestrebt.

Bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa sowohl in der Studie LAL-CL03 (VITAL) als auch in der Studie LAL-CL08 eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentration über den Studienverlauf beobachtet. In der Studie LAL-CL03 reduzierte sich die mittlere ALT-Konzentration von 130,1 U/L (SD = 95,51; Median = 145,0) zur Baseline auf 27,2 U/L (SD = 7,56; Median = 28,0) zur letzten Messung. Die durchschnittliche Reduktion der ALT-Konzentration betrug damit -36,4 U/L (SD = 46,31; Median = -16,0) bzw. -39,9 % (SD = 29,5; Median = -32,0). In der Studie LAL-CL08 reduzierte sich die mittlere ALT-Konzentration von 76,7 U/L (SD = 74,66; Median = 37,0) zur Baseline auf 44,0 U/L (SD = 22,42; Median = 38,5) zur letzten Messung. Hier lag die durchschnittliche Reduktion der ALT-Konzentration bei -8,8 U/L (SD = 26,12; Median = 1,5) bzw. -7,2 % (SD = 51,6; Median = 4,1). In der historischen Kontrollgruppe der Studie LAL-1-NH01 hingegen wurde ein Anstieg der durchschnittlichen ALT-Konzentration von 161,6 U/L (SD = 240,79; Median = 56,0) zur Baseline auf 203,7 U/L (SD = 248,6; Median = 77,0) zur letzten Messung beobachtet.

Auch bei den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter, die im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 beobachtet wurden, wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Reduktion der ALT-Konzentration beobachtet. Auch hier lag die mittlere ALT-Konzentration der Patienten zur Baseline deutlich oberhalb des Normbereichs. Die durchschnittliche ALT-Konzentration der europäischen Patienten von 90,3 U/L (SD = 85,97; Median = 50,0) zur Baseline hatte sich zur letzten Nachuntersuchung im Mittel auf 50,44 U/L (SD = 48,073; Median = 33,0) reduziert. Im Vergleich zur Baseline hatte sich die ALT-Konzentration der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten bei der letzten Nachuntersuchung deutlich verbessert. Nur noch bei 3/9 der europäischen Patienten (33,3 %) lag die ALT-Konzentration am oberen Ende des Normbereichs oder darüber und nur noch bei 1/9 europäischen Patienten (11,1 %) war sie um mindestens das 1,5-Fache der oberen Normgrenze erhöht.

Bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde somit sowohl in der Reduktion als auch in der Normalisierung der ALT-Konzentration studienübergreifend und im Patientenregister unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche Verbesserung beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigte sich im natürlichen Krankheitsverlauf eine anhaltende Erhöhung der ALT-Konzentration. Insgesamt lässt sich für den Endpunkt ALT-Konzentration daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

*Cholesterinspiegel*

Tabelle 4-247: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Cholesterinspiegel der Kategorie Morbidität für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>LDL-C-Konzentration [mg/dL]</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	4/13	-	-	-
	MW (SD)	106,7 (42,09)	-	-	
	Median	118,7	-	-	
	Min; Max	46; 143	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	1/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	59,2 (-)	-	-	
	Median	59,2	-	-	
	Min; Max	59, 59	-	-	
<b>HDL-C-Konzentration [mg/dL]</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	3/13	-	-	-
	MW (SD)	13,9 (5,41)	-	-	
	Median	11,6	-	-	
	Min; Max	10; 20	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	1/13	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	22,4 (-)	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	22,4	-	-	
	Min; Max	22, 22	-	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin</p> <p>a: das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>c: Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um Woche 108.</p> <p>d: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>e: Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.</p>					

Aufgrund der teilweise stark limitierten Blutmenge, die den Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter pro Untersuchung entnommen werden kann, lagen Verlaufswerte von LDL-C und HDL-C nur von vereinzelt europäischen Patienten im Patientenregister ALX-LALD-501 vor (Tabelle 4-247).

Bei den 4/13 europäischen Patienten mit verfügbaren Daten lag die mittlere LDL-C-Konzentration zur Baseline bei 106,7 mg/dL (SD = 42,1, Median = 118,7). Zur letzten verfügbaren Messung lagen von 1/13 Patienten Werte vor. Dieser Patient wies einen deutlich reduzierten LDL-C-Wert von 59,2 mg/dL auf. Die durchschnittliche HDL-C-Konzentration zur Baseline betrug bei den 4/13 europäischen Patienten 13,9 mg/dL (SD = 5,41; Median = 11,6), die sich bei der letzten verfügbaren Messung bei dem 1/13 Patienten mit verfügbaren Werten auf 22,4 mg/dL erhöhte.

Insgesamt wurde somit unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine Verbesserung im Endpunkt Cholesterinspiegel und der für die Erkrankung LAL-Mangel charakteristischen Dyslipidämie beobachtet: Die durch den LAL-Mangel bedingte erhöhte LDL-C-Konzentration reduzierte sich, während sich die durch den LAL-Mangel bedingte erniedrigte HDL-C-Konzentration erhöhte. Aufgrund der sehr limitierten Datenlage bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter sind valide Aussagen zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa im Hinblick auf den Cholesterinspiegel jedoch nicht möglich und ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa ist nicht belegt.

**Sicherheit***Unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-248: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Sicherheit für Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter

	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08		ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	
	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>
	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)
N	9	15	10	25	15	-
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>						
Gesamtrate UE <sup>a</sup>	<b>621 9 (100)</b>	-	<b>- 10 (100)</b>	-	<b>46 6 (40)</b>	-
Mild	497 0 (0)	-	- 0 (0)	-	-	-
Moderat	95 0 (0)	-	- 3 (30)	-	-	-
Schwer	20 4 (44)	-	- 7 (70)	-	1 1 (6,7)	-
Nicht schwer	-	-	-	-	42 6 (40)	-
Lebensbedrohliche UE	5 1 (11)	-	-	-	-	-
Tod	4 4 (44)	25 25 (100)	- 2 (20)	25 25 (100)	1 1 (6,7)	-
Therapie-assoziierte UE	54 6 (67)	-	- 8 (80)	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08		ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	
	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>
	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)
Zusammenhängend	-	-	-	-	15 3 (20)	-
Nicht zusammenhängend	-	-	-	-	31 6 (40)	-
Anpassung der Dosierung aufgrund von UE <sup>b</sup>	29 7 (78)	-	- 7 (70)	-	-	-
UE, die zum Therapieabbruch führten	0 0 (0)	-	- 6 (60)	-	1 1 (6,7)	-
<b>Gesamtrate SUE<sup>a</sup></b>	<b>43 9 (100)</b>	-	<b>- 10 (100)</b>	-	<b>22 4 (26,7)</b>	-
Schwer	-	-	-	-	4 1 (6,7)	-
Nicht schwer	-	-	-	-	18 3 (20)	-
Zusammenhängend	-	-	-	-	4 1 (6,7)	-
Nicht zusammenhängend	-	-	-	-	18 4 (26,7)	-
<b><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: IAR</i></b>						
IAR <sup>c</sup>	54 5 (56)	-	- 8 (80)	-	16 4 (26,7)	-
Mangelnde/r	-	-	-	-	3	-



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08		ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	
	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>
	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)
Wirksamkeit/ therapeutischer Effekt oder Verlust des klinischen Ansprechens					2 (13,3)	
Fehler bei der Medikation und anderer nicht vorgesehener Gebrauch einschließlich Fehlanwendung, Missbrauch oder Überdosis	-	-	-	-	0 0 (0)	-
Krankheitspro- gression	1 1 (11)	-	- 0 (0)	-	7 2 (13,3)	-
<b><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Immunogenität</i></b>						
N getestet	7	-	10	-	21 4 (28,6)	-
ADA positiv	- 4 (57)	-	- 6 (60)	-	17 3 (75)	-
davon neutralisierend	- 2 (29)	-	- 6 (100)	-	8 3 (75)	-
ADA negativ	- 3 (43)	-	- 4 (40)	-	0 0 (0)	-
Unbekannt bzw. fehlendes Ergebnis	- 2 (29)	-	- 0 (0)	-	4 2 (50)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	LAL-CL03 (VITAL)		LAL-CL08		ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	
	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>	Sebelipase alfa	Kontrolle <sup>d</sup>
	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)	Ereignis n (%)
Aufnahme in die Zelle negativ	-	-	-	-	1 1 (25)	-
Aufnahme in die Zelle positiv	-	-	-	-	7 3 (75)	-

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; IAR: Infusions-assoziierte Reaktion(en); ADA: anti-drug antibody

a: Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, n (%), werden dem schwersten erlebten Ereignis zugeordnet; während die Anzahl der Ereignisse je Schweregrad insgesamt angegeben werden.

b: Anpassungen in der Dosierung umfassen eine Verminderung der Dosis, eine Unterbrechung der Dosierung sowie ein dauerhaftes Einstellen der Infusionen.

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

d: Bei der Kontrollgruppe zu den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 handelt es sich um die historische Kohorte der Studie LAL-1-NH01, die unbehandelte Patienten (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür) beinhaltet, die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden alle Patienten dieser Patientengruppe mit Sebelipase alfa behandelt.

e: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.

In der Kategorie Sicherheit wurden die unerwünschten Ereignisse (UE) und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bei Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter dargestellt. Es liegen die Ergebnisse der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sowie des Patientenregisters ALX-LALD-501 vor (Tabelle 4-248). In der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie LAL-1-NH01 war eine systematische Erfassung unerwünschter Ereignisse nicht möglich. Aus diesem Grund wurde hier nur das UE Tod dokumentiert.

Bei den Patienten der Studie LAL-CL03 (VITAL) wurden bei allen 9 Patienten (100 %) UE und SUE gemeldet, wobei bei 6/9 Patienten (67 %) mit der Therapie assoziierte UE auftraten. Die Mehrzahl der UE war mild (Grad 1, 497/621 Ereignisse, 80 %) bzw. moderat (Grad 2, 95/621 Ereignisse, 15,3 %). Bei insgesamt 4/9 Patienten (44 %) traten insgesamt 20 schwere UE (20/621 Ereignisse, 3,2 %) auf. 5 Ereignisse, die bei 1/9 Patienten (11 %) gemeldet wurden, waren lebensbedrohlich. Bei keinem Patienten führten UE zu einem Therapieabbruch. 4/9 Patienten (44 %) verstarben aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit oder einem nicht studienbezogenen Verfahren. Bei 5/9 Patienten der Studie (56%; 54/621 Ereignisse, 8,7 %) wurden IAR festgestellt. Zudem traten bei allen 9 Patienten (100 %) insgesamt 43 SUE auf (43/621 Ereignisse, 6,9 %) auf. Dabei erlitt jedoch nur ein Patient SUE in Form von IAR, die mit der Therapie mit Sebelipase alfa assoziiert wurden. Alle IAR konnten erfolgreich durch eine Unterbrechung der Infusion gestoppt werden und klangen in wenigen Tagen ab. 4/7 Patienten (57 %) wurden im Laufe der Studie positiv auf Sebelipase alfa-spezifische Antikörper getestet, wovon 2/9 Patienten (29 %) neutralisierende ADA gebildet hatten.

In der Studie LAL-CL08 lagen ebenfalls bei allen 10 Patienten (100 %) UE und SUE vor. 8/10 Patienten (80 %) erlebten dabei ein UE, welches mit der Therapie in Verbindung gebracht wurde. Bei 7/10 Patienten (70 %) wurden schwere UE dokumentiert. 2/10 Patienten (20 %) waren während der Studie aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit verstorben. Bei der überwiegenden Mehrheit der SUE handelte es sich um Komorbiditäten und Komplikationen des LAL-Mangels. Insgesamt wurden 32/213 SUE, die bei insgesamt 5/10 Patienten (50 %) auftraten, als mit der Therapie in Zusammenhang stehend bewertet. Die Mehrzahl dieser Ereignisse (28 Ereignisse) wurden weiter als IAR charakterisiert. Von den 98 IAR, die in der Studie gemeldet wurden, waren die meisten Ereignisse nicht schwerwiegend (70/98 Ereignisse, 71 %). Die Mehrheit der IAR klang am selben Tag ab. 6/10 Patienten (60 %) bildeten im Laufe der Studie Antikörper gegen Sebelipase alfa, bei 3/10 Patienten (30 %) wurde deren neutralisierende Wirkung nachgewiesen.

Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde bei 6/15 europäischen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter von UE berichtet. Die Mehrzahl der UE war nicht schwer (42/46 Ereignissen) und stand in keinem Zusammenhang mit der Behandlung mit Sebelipase alfa (31/46 Ereignissen). SUE traten bei 4/15 europäischen Patienten (26,7 %) auf und wurden bei 18/22 Ereignissen nicht in Verbindung mit der Therapie gebracht. Bei einem Patienten wurde die Behandlung mit Sebelipase alfa aufgrund eines Leberversagens abgebrochen. Dieser Patient verstarb in Folge des Leberversagens. Lediglich 4/15 europäischen

Patienten (26,7 %) erlebten eine IAR. 3/4 europäische Patienten (75,0 %) wurden positiv auf ADA sowie deren neutralisierende Wirkung getestet.

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

## Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

### Morbidität

#### Leberzirrhose

Tabelle 4-249: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Leberzirrhose der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Ishak-Score<sup>a</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	19/36	13/30	-	-
	Ishak-Score 0 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	1 (5)	1 (8)	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	3 (16)	2 (15)	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	9 (47)	4 (31)	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	1 (5)	1 (8)	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	1 (5)	1 (8)	-	
	Ishak-Score 6	4 (21)	4 (31)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)				
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	30/31	-	-	-
	Ishak-Score 0 n (%)	2 (7)	-	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	4 (13)	-	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	3 (10)	-	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	12 (40)	-	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	1 (3)	-	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	0 (0)	-	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	8 (27)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	32/85	4/34	-	-
	Ishak-Score 0 n (%)	1 (3,1)	1 (25)	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	6 (18,8)	3 (75)	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	7 (21,9)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	11 (34,4)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	3 (9,4)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	4 (12,5)	0 (0)	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	16/36	10/30	-	Nicht quantifizierbar
	Ishak-Score 0 n (%)	0 (0)	1 (10)	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	0 (0)	2 (20)	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	4 (25)	0 (0)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Ishak-Score 3 n (%)	5 (31)	3 (30)	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	1 (6)	1 (10)	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	1 (6)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	5 (31)	3 (30)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	12/36	8/30	-	Nicht quantifizierbar
	Ishak-Score 0 n (%)	4 (33)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	3 (25)	1 (13)	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	2 (17)	3 (38)	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	0 (0)	1 (13)	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	1 (8)	2 (25)	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	2 (17)	1 (13)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	17/31	-	-	Nicht quantifizierbar
	Ishak-Score 0 n (%)	1 (6)	-	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	4 (24)	-	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	3 (18)	-	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	2 (12)	-	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	3 (18)	-	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	2 (12)	-	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	2 (12)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	7/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	Ishak-Score 0 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 1 n (%)	3 (42,9)	1 (100)	-	
	Ishak-Score 2 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 3 n (%)	3 (42,9)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 4 n (%)	1 (14,3)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 5 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Ishak-Score 6 n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
<b>Änderung des Ishak-Scores von der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> relativ zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	16/36	10/30	-	Nicht quantifizierbar
	Reduktion um ≥ 2 Punkte n (%)	0 (0)	1 (10)	-	
	Reduktion um 1 Punkt n (%)	3 (19)	1 (10)	-	
	Keine Veränderung n (%)	10 (63)	7 (70)	-	
	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	1 (6)	1 (10)	-	
	Erhöhung um ≥ 2 Punkte n (%)	2 (13)	0 (0)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	12/36	8/30	-	Nicht quantifizierbar
	Reduktion um ≥ 2 Punkte n (%)	6 (50)	0 (0)	-	
	Reduktion um 1 Punkt n (%)	2 (17)	3 (38)	-	
	Keine Veränderung	3 (25)	4 (50)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)				
	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	1 (8)	0 (0)	-	
	Erhöhung um ≥ 2 Punkte n (%)	0 (0)	1 (13)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	16/31	-		Nicht quantifizierbar
	Reduktion um ≥ 2 Punkte n (%)	2 (13)	-	-	
	Reduktion um 1 Punkt n (%)	1 (6)	-	-	
	Keine Veränderung n (%)	7 (44)	-	-	
	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	5 (31)	-	-	
	Erhöhung um ≥ 2 Punkte n (%)	1 (6)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	1/85	0/34	-	Nicht quantifizierbar
	Reduktion um ≥ 2 Punkte n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Reduktion um 1 Punkt n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Keine Veränderung n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Erhöhung um 1 Punkt n (%)	0 (0)	0 (0)	-	
	Erhöhung um ≥ 2 Punkte n (%)	1 (100)	0 (0)	-	
<b>Child-Pugh-Klasse<sup>e</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	28/31	-	-	-



	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Klasse A n (%)	25 (89)	-	-	
	Klasse B n (%)	2 (7)	-	-	
	Klasse C n (%)	1 (4)	-	-	
<b>Studienwoche 144</b>					
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	18/31	-	-	Nicht quantifizierbar
	Klasse A n (%)	16 (89)	-	-	
	Klasse B n (%)	2 (11)	-	-	
	Klasse C n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Verbesserung der Child-Pugh-Klasse<sup>e</sup> von Studienwoche 144 relativ zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>g</sup> /N	1/31	-	-	Nicht quantifizierbar
	Von B nach A n (%)	0 (0)	-	-	
	Von C nach B n (%)	0 (0)	-	-	
	Von C nach A n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Keine Änderung der Child-Pugh-Klasse<sup>e</sup> von Studienwoche 144 relativ zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>h</sup> /N	18/31	-	-	Nicht quantifizierbar
	Klasse A n (%)	16 (89)	-	-	
	Klasse B n (%)	1 (6)	-	-	
	Klasse C n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Verschlechterung der Child-Pugh-Klasse<sup>e</sup> von Studienwoche 144 relativ zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>i</sup> /N	18/31	-	-	Nicht quantifizierbar
	Von A nach B n (%)	1 (6)	-	-	
	Von A nach C n (%)	0 (0)	-	-	
	Von B nach C n (%)	0 (0)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>j</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; FAS: full analysis set; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.</p> <p>a: Die Einordnung der Fibrose-Stadien erfolgte anhand des Ishak-Scores - einer 7-Punkte-Skala – bei der die Expansion der Fibrose, strukturelle Veränderungen sowie Zirrhose berücksichtigt werden: Ishak-Score 0 = Keine Fibrose; Ishak-Score 1 = Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten; Ishak-Score 2 = Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten; Ishak-Score 3 = Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelter portoportalen (P-P) Septen; Ishak-Score 4 = Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P Septen sowie portozentralen (P-C) Septen; Ishak-Score 5 = Ausgeprägte Septenbildung (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten (inkomplette Zirrhose); Ishak-Score 6 = Zirrhose, wahrscheinlich oder definitiv</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL02 (ARISE – offene Extensionsphase) fand in Studienwoche 52 und in der Studie LAL-CL06 in Studienwoche 96 statt. Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>e: Child-Pugh-Klassen orientieren sich an dem ermittelten Child-Pugh-Gesamtscore. Klasse A: Punktzahl von 5 oder 6; Klasse B: Punktzahl von 7 bis 9; Klasse C: Punktzahl von 10 bis 15. Je höher die Punktzahl bzw. Einteilung in die Child-Pugh-Klasse ausfällt, desto schlechter wurde der Zustand der Leber beurteilt.</p> <p>f: Anzahl der untersuchten Patienten.</p> <p>g: n bezieht sich auf die Patienten der Population, die zur Baseline in die Klassen B und C eingestuft worden waren.</p> <p>h: n bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, von denen zur Baseline und entsprechenden Studienwoche Ergebnisse vorlagen.</p> <p>i: n bezieht sich auf die Patienten der Population, die zur Baseline in die Klassen A und B eingestuft worden waren.</p> <p>j: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt; die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

In der Patientengruppe LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde der Endpunkt Leberzirrhose im Rahmen der Doppelblindphase und offenen Extensionsphase der randomisierten Studie LAL-CL02 (ARISE), der Studie LAL-CL06 und im Patientenregister ALX-LALD-501 erhoben (Tabelle 4-249). Fehlfunktionen der Leber sind maßgebliche Faktoren, die zu dem fatalen Krankheitsverlauf des LAL-Mangels beitragen. Zu den ersten Anzeichen der Lebererkrankung zählen eine starke Vergrößerung des Lebervolumens und eine Zunahme des Leberfettanteils, im weiteren Krankheitsverlauf treten eine Leberfibrose und eine Leberzirrhose auf. Bei einer effizienten Therapie der Grunderkrankung kann sich die Prognose der Leberzirrhose deutlich verbessern. Das Ziel besteht darin, die Progression der Leberschädigung zu verhindern.

In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurden mit Hilfe des Ishak-Scores keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der mit Sebelipase alfa behandelten Patientengruppe

und der Placebogruppe festgestellt. Zu Studienwoche 20 war der Anteil der Patienten, bei denen keine Veränderung im Ishak-Score festgestellt wurde, mit 10/16 der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (63 %) und 7/10 Placebo-Patienten (70 %) am größten. Die Beobachtungszeit von 20 Wochen ist jedoch für die Beurteilung der Regeneration der Leber nicht ausreichend lang. Bei Betrachtung der Änderung des Ishak-Scores innerhalb des deutlich längeren Beobachtungszeitraums der offenen Extensionsphase im Vergleich zur Baseline zeigten sich 3/12 SA/SA-Patienten (25 %) und 4/8 PBO/SA-Patienten (50 %), die im Rahmen der Extensionsphase ebenfalls eine Behandlung mit Sebelipase alfa erhielten, mit einem unveränderten Ishak-Score und damit keiner Veränderung des Ausmaßes der Fibrose. Somit wurde bei diesen Patienten eine Progression der Leberschädigung verhindert. Darüber hinaus wurde bei 2/12 Patienten der SA/SA-Gruppe (17 %) und bei 3/8 Patienten der PBO/SA-Gruppe (38 %) eine Reduktion des Ishak-Scores um 1 Punkt und damit eine Verbesserung des Zustandes der Leber beobachtet. Bei 6/12 Patienten der SA/SA-Gruppe (50 %) reduzierte sich der Ishak-Score sogar um mindestens 2 Punkte. Über die längere Behandlungszeit mit Sebelipase alfa hatte sich somit bei der Mehrheit der Patienten das Ausmaß der Leberfibrose deutlich verbessert oder stabilisiert.

In der Studie LAL-CL06 wurde der Zustand der Leber der Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter anhand des Ishak-Scores sowie anhand der Child-Pugh-Klassifizierung beurteilt. Dabei zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa insbesondere ein Rückgang des Anteils der Patienten mit Leberzirrhose (Ishak-Score 6) von 27 % (8/30 Patienten) zur Baseline auf 12 % (2/17 Patienten) in Studienwoche 96. Die Child-Pugh-Klassifizierung ist ein etabliertes Staging-Modell für die Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose bzw. Leberzirrhose und erlaubt eine Abschätzung der Schwere der Zirrhose, des Operationsrisikos und der Gesamtprognose (Überlebenswahrscheinlichkeit). Die Mehrheit der Patienten (89 %) wies bereits zur Baseline die Child-Pugh-Klasse A auf. Beim Großteil der Patienten der Studie LAL-CL06 zeigte sich über die Zeit keine Veränderung der Child-Pugh-Klassifizierung mit gleichbleibendem Leberzustand, wobei der Anteil der Patienten, die auch im weiteren Studienverlauf weiterhin die Child-Pugh-Klasse A aufwiesen, mit 89 % gleichbleibend hoch war. Bei diesen Patienten war somit unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine gleichbleibend gute Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 100 % zu verzeichnen. Ein Patient wies zur Baseline die Child-Pugh-Klasse C und somit eine ungünstige Prognose mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 35 % im kommenden Jahr auf. Die Leberfunktion und damit die Gesamtprognose dieses Patienten verbesserte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa hin zu Child-Pugh-Klasse A.

Im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde das Ausmaß der Leberfibrose ebenfalls anhand des Ishak-Scores beurteilt. Auch hier war in der europäischen Patientenkohorte bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ein Rückgang des Anteils an Patienten mit Leberzirrhose (Ishak-Score 6) von 12,5 % zur Baseline auf 0 % zur letzten Nachuntersuchung zu beobachten.

Insgesamt deuten die Ergebnisse an, dass unter einer langfristigen Therapie mit Sebelipase alfa eine Verbesserung des Leberzustandes von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und

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

### Hepatische Steatose

Tabelle 4-250: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt hepatische Steatose der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Leberfettanteil (%) anhand von MRT</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	35/36	26/30	-	-
	MW (SD)	8,748 (3,9546)	8,155 (2,8022)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	35/36	25/30	-	
	MW (SD)	8,748 (3,9546)	8,101 (3,2635)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	28/31	-	-	
	MW (SD)	7,946 (3,7002)	-	-	
	Median	8,085	-	-	
	Min; Max	-0,95; 14,83	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	32/36	26/30	-	Gering
	MW (SD)	5,158 (1,7016)	8,079 (3,1996)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	29/30	-	Gering
	MW (SD)	7,729 (4,5306)	7,666 (4,2114)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	13/31	-	-	
	MW (SD)	7,207 (4,3193)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	8,120	-	-	
	Min; Max	-0,99; 16,32	-	-	
<b>Absolute Änderung des Leberfettanteils von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	32/36	26/30	-	Gering
	MW (SD)	-3,015 (2,7395)	-0,219 (1,1626)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	-2,796 (0,586)	
	95 %-KI	-	-	-3,971; -1,622	
	p-Wert <sup>f</sup>	-	-	p < 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI]	-	-	-1,26 [-1,79; -0,72]	
<b>Prozentuale Änderung des Leberfettanteils von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	32/36	26/30	-	Gering
	MW (SD)	-31,979 (26,7627)	-4,205 (15,5593)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	-27,774 (6,024)	
	95 %-KI	-	-	-39,85; -15,70	
	p-Wert <sup>f</sup>	-	-	p < 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI]	-	-	-1,22 [-1,75; -0,69]	
<b>Absolute Änderung des Leberfettanteils von der letzten verfügbaren Messung<sup>b</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	35/36	25/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-1,110 (2,8844)	-0,394 (3,2648)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	12/31	-	-	
	MW (SD)	-0,842 (2,4754)	-	-	
	Median	-0,540	-	-	
	Min; Max	-5,59; 4,48	-	-	
<b>Prozentuale Änderung des Leberfettanteils von der letzten verfügbaren Messung<sup>b</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase	N <sup>d</sup> /N	35/36	25/25	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-9,890 (32,8925)	-0,928 (37,2326)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
(SA/SA versus PBO/SA)					
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	11/31	-	-	
	MW (SD)	-11,61 (28,272)	-	-	
	Median	-8,01	-	-	
	Min; Max	-63,0; 37,8	-	-	
<b>Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von MRT</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>d</sup> /N	13/85	9/34	-	-
	n (%)	8 (61,5)	4 (44,4)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N/N <sup>e</sup>	26/85	13/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	10 (38,5)	4 (30,8)	-	
<b>Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von CT</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>d</sup> /N	6/85	3/34	-	-
	n (%)	4 (66,7)	2 (66,7)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>d</sup> /N	5/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	2 (40)	0 (0)	-	
<b>Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von Ultraschall</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>d</sup> /N	46/85	21/34	-	-
	n (%)	20 (43,5)	6 (28,6)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>d</sup> /N	72/85	17/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	19 (26,4)	8 (47,1)	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie; SE: Standardfehler.</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. In der SA/SA-Gruppe der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 war dies die letzte Messung vor Beginn der 20-wöchigen Doppelblindphase. In der PBO/SA-Gruppe war dies die letzte Messung am Ende der 20-wöchigen Doppelblindphase vor Beginn der Behandlung mit Sebelipase alfa. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>b: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL02 (ARISE – offene Extensionsphase) fand in</p>					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Studienwoche 52 und in der Studie LAL-CL06 in Studienwoche 96 statt. Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Anzahl der untersuchten Patienten.</p> <p>e: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>f: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>g: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt; die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

Der Ergebnisse zum Endpunkt hepatische Steatose für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter sind in der Tabelle 4-250 dargestellt. Eine Erhöhung des Leberfettanteils ist ein typisches Symptom des LAL-Mangels, was als ein frühes Anzeichen einer Leberschädigung gedeutet wird. Dieser Endpunkt wurde in den Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL06 und im Patientenregister ALX-LALD-501 mithilfe von bildgebenden Verfahren erhoben.

In der RCT-Studie LAL-CL02 (ARISE) war der durchschnittliche Leberfettanteil bei allen Patienten zur Baseline vergleichbar und betrug bei den Patienten in der Sebelipase alfa-Gruppe im Mittel 8,75 % (SD = 3,95) und bei den Patienten der Placebogruppe 8,16 % (SD = 2,80). Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde innerhalb der Doppelblindphase der Studie eine mittlere Reduktion des Leberfettanteils um -31,98 % (SD = 26,76) auf 5,16 % (SD = 1,70) erreicht, wohingegen sich der Fettanteil der Leber der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um -4,21 % (SD = 15,56) auf 8,08 % (SD = 3,20) verringerte. Daher liegt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen zugunsten einer Therapie mit Sebelipase alfa hinsichtlich des Leberfettanteils vor (MD = -27,77 %;  $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g = -1,22$ ; 95 %-KI = [-1,75; -0,69]).

Im PBO/SA-Behandlungsarm der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) ist der Leberfettgehalt zur letzten Nachuntersuchung stabil geblieben und hatte sich nur geringfügig um -0,93 % (SD = 37,23) auf 7,67 % (SD = 4,21) reduziert. Bei den SA/SA-Patienten fiel die Reduktion des Leberfettanteils mit durchschnittlich -9,89 % (SD = 32,89) größer aus, sodass der Leberfettanteil zur letzten verfügbaren Messung im Mittel bei 7,73 % (SD = 4,53) lag.

In der Studie LAL-CL06 wurde die Reduktion des Leberfettanteils unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bestätigt. Der mittlere Baseline-Wert von 7,95 % (SD = 3,70) reduzierte sich um -11,61 % (SD = 28,27) auf 7,21 % (SD = 4,32). Darüber hinaus wurde im Patientenregister ALX-LALD-501 die Anzahl der Patienten mit einer Fettleber anhand von MRT, CT und Ultraschallmessungen dokumentiert. Mit Hilfe aller drei bildgebenden Verfahren wurde gezeigt, dass sich der Anteil der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten, die unter hepatischer Steatose litten, von der Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung reduzierte. So

wiesen zur Baseline 43,5 % der europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten im Ultraschall eine Fettleber auf, während der Anteil der Patienten mit Fettleber zur letzten Nachuntersuchung nur noch 26,4 % betrug. Gleichzeitig stieg in der Patientengruppe der niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Anteil der Patienten mit hepatischer Steatose von 28,6 % zur Baseline bis zur letzten Nachuntersuchung auf 47,1 % an.

Zusammenfassend wurde bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter unter der Behandlung mit Sebelipase alfa sowohl studienübergreifend als auch im Rahmen des Patientenregisters ALX-LALD-501 eine Verbesserung der hepatischen Steatose beobachtet. In der RCT-Studie LAL-CL02 (ARISE) waren die Unterschiede zur Kontrollgruppe statistisch signifikant und klinisch relevant (Hedges'  $g = -1,22$ ), sodass sich hier eine Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels zeigte. Aufgrund dieser nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens lässt sich für den Endpunkt hepatische Steatose ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten.

### Hepatomegalie

Tabelle 4-251: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Hepatomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Lebervolumen<sup>a</sup> (in MN) mittels MRT</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	36/36	28/30	-	-
	MW (SD)	1,436 (0,412)	1,498 (0,306)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	27/30	-	
	MW (SD)	1,438 (0,4116)	1,449 (0,3013)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	27/31	-	-	
	MW (SD)	1,457 (0,4244)	-	-	
	Median	1,444	-	-	
	Min; Max	0,55; 2,36	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	30/85	0/34	-	
	MW (SD)	1,423 (0,3131)	-	-	
	Median	1,437	-	-	
	Min; Max	0,9; 2,06	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	33/36	28/30	-	Gering
	MW (SD)	1,275 (0,315)	1,447 (0,292)	-	



	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	29/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	1,056 (0,2380)	1,121 (0,2129)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	13/27	-	-	
	MW (SD)	1,309 (0,2212)	-	-	
	Median	1,309	-	-	
	Min; Max	0,99; 0,69	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	30/85	0/34	-	
	MW (SD)	1,082 (0,2514)	-	-	
	Median	1,086	-	-	
	Min; Max	0,68; 1,57	-	-	
<b>Absolute Veränderung des Lebervolumens<sup>a</sup> von Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	33/36	27/30	-	Gering
	MW (SD)	-0,171 (0,184)	-0,046 (0,157)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>g</sup> (SE)	-	-	-0,125 (0,448)	
	95 %-KI	-	-	-0,215; -0,036	
	p-Wert <sup>h</sup>	-	-	0,0141	
	Hedges' g [95 %-KI]	-	-	-0,72 [-1,22; -0,22]	
<b>Prozentuale Veränderung des Lebervolumens<sup>a</sup> von Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	33/36	27/30	-	Gering
	MW (SD)	-10,283 (10,510)	-2,661 (10,107)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>g</sup> (SE)	-	-	-7,622 (2,681)	
	95 %-KI	-	-	-12,99; -2,255	
	p-Wert <sup>h</sup>	-	-	0,0068	
	Hedges' g [95 %-KI]	-	-	-0,73 [-1,23; -0,23]	
<b>Absolute Veränderung des Lebervolumens<sup>a</sup> der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	27/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-0,382 (0,2979)	-0,327 (0,2061)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	13/27	-	-		
	MW (SD)	-0,377 (0,2394)	-	-		
	Median	-0,276	-	-		
	Min; Max	-1,01; -0,14	-	-		
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	30/85	-	-		
	MW (SD)	-0,341 (0,1692)	-	-		
	Median	-0,281	-	-		
	Min; Max	-0,71; -0,11	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung des Lebertumens<sup>a</sup> der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	27/30	-	Nicht quantifizierbar	
	MW (SD)	-24,04 (15,792)	-21,55 (11,727)	-		
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	13/27	-	-		
	MW (SD)	-21,71 (9,758)	-	-		
	Median	-19,69	-	-		
	Min; Max	-43,0; -10,0	-	-		
<b>Anteil an Patienten mit einer Normalisierung des Lebertumens<sup>a</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	Abnormales Lebertumens zur Baseline <sup>b</sup> n/N (%)	33/36 (92)	27/30 (90)	-		-
	Post-Baseline <sup>b</sup> Normalisierung zur letzten verfügbaren Messung <sup>d</sup> n/N (%)	13/33 (39)	8/27 (30)	-	Nicht quantifizierbar	
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Hepatomegalie<sup>e</sup> mittels Ultraschalluntersuchung</b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	46/85	21/34	-	-	
	n (%)	37 (80,4)	7 (33,3)	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>						
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	72/85	17/34	-	Nicht quantifizierbar	
	n (%)	46 (63,9)	7 (41,2)	-		

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontroll- gruppe <sup>i</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Hepatomegalie<sup>g</sup> mittels MRT-Untersuchung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	13/85	9/34	-	-
	n (%)	11 (84,6)	4 (44,4)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	26/85	13/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	16 (61,5)	2 (15,4)	-	
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Hepatomegalie<sup>g</sup> mittels CT-Untersuchung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	6/85	3/34	-	-
	n (%)	6 (100)	2 (66,7)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N <sup>f</sup> /N	5/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	4 (80)	1 (100)	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of normal); MRT: Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie.</p> <p>a: Für das Lebertumorenvolumen wird 2,5 % des Körpergewichts als normal definiert. Es wird als Multiples of normal (MN) angegeben.</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. In der SA/SA-Gruppe der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 war dies die letzte Messung vor Beginn der 20-wöchigen Doppelblindphase. In der PBO/SA-Gruppe war dies die letzte Messung am Ende der 20-wöchigen Doppelblindphase vor Beginn der Behandlung mit Sebelipase alfa. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung. In der Studie LAL-CL06 fand die letzte Messung in Studienwoche 144 statt.</p> <p>e: Hepatomegalie liegt vor, wenn das Lebertumorenvolumen mehr als das 1,25-Fache der normalen Lebertumorenvolumen (MN) übersteigt.</p> <p>f: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>g: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>h: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>i: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt; die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

Hepatomegalie, ein weiteres Symptom der fortschreitenden Leberschädigung beim LAL-Mangel, wurde in den Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL06 und im Patientenregister ALX-LALD-501 bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erhoben (Tabelle 4-251).

Zur Baseline war das Lebervolumen beider Patientengruppen der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) vergleichbar und lag bei durchschnittlichen 1,44 MN (SD = 0,41) bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten und bei durchschnittlichen 1,50 MN (SD = 0,31) bei den mit Placebo behandelten Patienten. Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde eine mittlere Reduktion des Lebervolumens um -10,28 % (SD = 10,51) auf 1,27 MN (SD = 0,32) erreicht, wohingegen sich das Lebervolumen der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel nur um -2,66 % (SD = 10,11) auf 1,45 MN (SD = 0,29) verringerte. Damit liegt eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen zugunsten einer Therapie mit Sebelipase alfa hinsichtlich der Hepatomegalie vor (MD = -7,62 %;  $p = 0,0068$ ; Hedges'  $g = -0,73$ ; 95 %-KI = [-1,23; -0,23]). Die Reduktion des Lebervolumens fiel in der Extensionsphase bei den SA/SA-Patienten bzw. den PBO/SA-Patienten ähnlich aus. Zur letzten verfügbaren Messung hatte sich das Lebervolumen in beiden Behandlungsgruppen deutlich reduziert, sodass sich dieses bei den SA/SA-Patienten um durchschnittlich -24,04 % (SD = 15,79) auf 1,05 MN (SD = 0,24) und bei den PBO/SA-Patienten um durchschnittlich -21,55 % (SD = 11,73) auf 1,12 MN (SD = 0,21) verringerte. Zur Baseline wiesen außerdem 33/36 SA/SA-Patienten (92 %) und 27/30 PBO/SA-Patienten (90 %) der Studie LAL-CL02 eine vergrößerte Leber auf. Über den Studienverlauf nahm der Anteil an Patienten mit einem normalisierten Lebervolumen kontinuierlich zu und lag bei der letzten verfügbaren Messung bei 13/36 SA/SA-Patienten (39 %) und bei 8/27 PBO/SA-Patienten (30 %).

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

Die Ergebnisse sprechen insgesamt für die Wirksamkeit von Sebelipase alfa hinsichtlich der Reduktion des Lebervolumens bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter. In der RCT-Studie LAL-CL02 (ARISE) waren die Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Sebelipase alfa und dem Placebo-Kontrollarm statistisch signifikant und

klinisch relevant (Hedges'  $g = -0,73$ ), sodass sich auch hier eine Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels sowie eine nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zeigte. Daher ergibt sich für den Endpunkt Hepatomegalie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa.

### Splenomegalie

Tabelle 4-252: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Splenomegalie der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Milzvolumen<sup>a</sup> (in MN) mittels MRT</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	36/36	28/30	-	-
	MW (SD)	3,368 (2,695)	3,255 (1,323)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	36/36	27/30	-	
	MW (SD)	3,343 (2,6012)	3,688 (1,9672)	-	
LAL-CL06	N°/N	27/31	-	-	
	MW (SD)	4,322 (4,5100)	-	-	
	Median	2,574	-	-	
	Min; Max	0,92; 21,30	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	30/85	2/34	-	
	MW (SD)	3,045 (1,2439)	0,167 (0,0324)	-	
	Median	2,514	0,167	-	
	Min; Max	1,79; 6,69	0,14; 0,19	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	33/36	28/30	-	Gering
	MW (SD)	3,001 (2,035)	3,740 (1,9970)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	36/36	29/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	2,360 (1,6006)	2,745 (1,3052)	-	
LAL-CL06	N°/N	12/31	-	-	
	MW (SD)	2,425 (0,8234)	-	-	
	Median	2,287	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min; Max	1,26; 3,86	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	30/85	2/34	-	
	MW (SD)	2,081 (0,8229)	0,122 (0,0245)	-	
	Median	2,075	0,122	-	
	Min; Max	0,11; 3,48	0,10; 0,14	-	
<b>Absolute Veränderung des Milzvolumens<sup>a</sup> von Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	33/36	27/30	-	Gering
	MW (SD)	-0,357 (0,918)	0,184 (0,4451)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,541 (0,193)	
	95 %-KI	-	-	-0,928; -0,155	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0004	
	Hedges' [95 %-KI]	-	-	-0,72 [-1,22; -0,22]	
<b>Prozentuale Veränderung des Milzvolumens<sup>a</sup> von Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	33/36	27/30	-	Gering
	MW (SD)	-6,753 (13,5855)	5,790 (12,2117)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-12,543 (3,370)	
	95 %-KI	-	-	-19,29; -5,797	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0002	
	Hedges' [95 %-KI]	-	-	-0,95 [-1,47; -0,44]	
<b>Absolute Veränderung des Milzvolumens<sup>a</sup> der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	36/36	27/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-0,982 (1,1648)	-0,901 (1,1745)	-	
LAL-CL06	N°/N	12/31	-	-	
	MW (SD)	-0,560 (0,8562)	-	-	
	Median	-0,404	-	-	
	Min; Max	-2,81; 0,48	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	30/85	2/34	-	
	MW (SD)	-0,964 (1,1664)	-0,045 (0,0079)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	-0,547	-0,045	-	
	Min; Max	-5,05; 0,18	-0,05; -0,04	-	
<b>Prozentuale Veränderung des Milzvolumens<sup>a</sup> der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	36/36	27/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-26,02 (16,521)	-21,02 (22,264)	-	
LAL-CL06	N°/N	12/31	-	-	
	MW (SD)	-13,55 (19,706)	-	-	
	Median	-16,77	-	-	
	Min; Max	-42,2; 25,8	-	-	
<b>Milzvolumen<sup>a</sup> (in MN) mittels Ultraschallmessung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	5/85	1/34	-	-
	MW (SD)	2,822 (3,6334)	0,536 (-)	-	
	Median	1,950	0,536	-	
	Min; Max	0,22; 9,12	0,54; 0,54	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	5/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	1,175 (1,4495)	0,529 (-)	-	
	Median	0,271	0,529	-	
	Min; Max	0,19; 3,49	0,53; 0,53	-	
<b>Absolute Veränderung des Milzvolumens<sup>a</sup> der letzten verfügbaren Messung<sup>d</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	5/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-1,647 (4,1114)	-0,007 (-)	-	
	Median	-0,229	-0,007	-	
	Min; Max	-8,93; 1,17	-0,01; -0,01	-	
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Splenomegalie mittels Ultraschalluntersuchung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	46/85	21/34	-	-
	n (%)	22 (47,8)	6 (28,6)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	72/85	17/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	17 (23,6)	8 (47,1)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Splenomegalie mittels MRT-Untersuchung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	13/85	9/34	-	-
	n (%)	3 (23,1)	0 (0)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	26/85	13/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	7 (26,9)	2 (15,4)	-	
<b>Anteil an Patienten mit nachgewiesener Splenomegalie mittels CT-Untersuchung</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	6/85	3/34	-	-
	n (%)	2 (33,3)	1 (33,3)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>d</sup></b>					
ALX-LALD-501 <sup>c</sup>	N°/N	5/85	1/34	-	Nicht quantifizierbar
	n (%)	3 (60,0)	0 (0)	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; MN: Vielfaches des Normalwertes (Multiples of normal); MRT: Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie.</p> <p>a: Für das Milzvolumen wird 0,2 % des Körpergewichts als normal definiert. Es wird als Vielfaches der Normalwertes (MN) angegeben.</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Bei der letzten verfügbaren Messung der Studien und des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung. In der Studie LAL-CL06 wurde die letzte Messung in Studienwoche 144 durchgeführt.</p> <p>e: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>f: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>g: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>h: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt; die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

Der Endpunkt Splenomegalie wurde in den Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL06 und im Patientenregister ALX-LALD-501 bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erhoben (Tabelle 4-252).



In der Studie LAL-CL02 wiesen die Patienten beider Behandlungsgruppen mit einem durchschnittlichen Milzvolumen von 3,37 MN (SD = 2,70) bzw. 3,26 MN (SD = 1,32) zur Baseline ein deutlich erhöhtes Milzvolumen auf. Unter Behandlung mit Sebelipase alfa wurde bis zum Ende der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) eine mittlere Reduktion des Milzvolumens um -6,75 % (SD = 13,59) erreicht, wohingegen das Milzvolumen der Placebo-Behandlungsgruppe im Mittel sogar um 5,79 % (SD = 12,21) anstieg. Daher liegt eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Reduktion des Milzvolumens vor (MD = -12,54 %;  $p = 0,0002$ ; Hedges'  $g = -0,95$  (95 %-KI = [-1,47; -0,44]). In der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 wurden diese Ergebnisse bestätigt. Dabei war bei der letzten verfügbaren Messung in der SA/SA-Gruppe eine mittlere Reduktion des Milzvolumens um -26,02 % (SD = 16,52) zu beobachten. In der PBO/SA-Gruppe, die in der Extensionsphase ebenfalls eine Behandlung mit Sebelipase alfa erhielten, hatte sich das Milzvolumen mit einer durchschnittlichen Reduktion um -21,02 % (SD = 22,26) im Vergleich zur Baseline ebenfalls deutlich reduziert.

Auch in der Studie LAL-CL06 konnte bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter über die gesamte Studiendauer unter der Behandlung mit Sebelipase alfa anhand von MRT-Messungen eine Reduktion des durchschnittlichen Milzvolumens im Vergleich zur Baseline beobachtet werden. So reduzierte sich das zur Baseline deutlich vergrößerte mittlere Milzvolumen von 4,32 MN (SD = 4,51 MN; Median = 2,74 MN) in Studienwoche 96 um -16,3 % (SD = 16,43 %; Median = -16,45 %) auf einen mittleren Wert von 3,57 MN (SD = 4,24 MN; Median = 2,18 MN). Eine Reduktion des Milzvolumens trat auch bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501 ein. Hier reduzierte sich das durchschnittliche mittels MRT gemessene Milzvolumen von 3,05 MN (SD = 1,43 MN; Median = 2,51 MN) zur Baseline auf durchschnittlich 2,08 MN (SD = 0,82 MN; Median = 2,08 MN) zur letzten Nachuntersuchung. Dies entsprach einer Reduktion um durchschnittlich -0,96 MN (SD = 1,17 MN; Median = -0,55 MN).

Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden zudem die Anzahl und der Anteil der Patienten ermittelt, die unter Splenomegalie litten. Anhand von Ultraschallmessungen zeigte sich, dass sich der Anteil an Patienten mit einer Splenomegalie bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten deutlich reduzierte. Zur Baseline hatten 22/46 Patienten (47,8 %) eine Splenomegalie, während der Anteil der von Splenomegalie betroffenen Patienten zur letzten Nachuntersuchung nur noch 17/72 Patienten (23,6 %) betrug. Bei den europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten stieg der Anteil der Patienten mit Splenomegalie dagegen bis zur letzten Nachuntersuchung an. So wurde in dieser Patientengruppe zur Baseline bei 6/21 Patienten (28,6 %) und zur letzten Nachuntersuchung bei 8/17 Patienten (47,1 %) eine Splenomegalie festgestellt.

Insgesamt zeigte sich studienübergreifend sowie im Patientenregister unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter eine deutliche Reduktion des Milzvolumens. Die Ergebnisse der RCT-Studie LAL-CL02 (ARISE) zeigen eine statistisch signifikante und relevante Verbesserung im Endpunkt Splenomegalie unter der

Behandlung mit Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo (Hedges'  $g = -0,95$ ). Damit zeigte sich auch hier eine Verringerung der Symptomatik des LAL-Mangels, die einer nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens entspricht. Daher ergibt sich auch für den Endpunkt Splenomegalie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa.

#### Altersabhängiges Gewicht (WFA)

Tabelle 4-253: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt altersabhängiges Gewicht (WFA) der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Perzentile</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL06 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	22/31	-	-	-
	MW (SD)	28,965 (28,6366)	-	-	
	Median	18,382	-	-	
	Min; Max	0,40; 99,60	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c, d</sup>	N <sup>f</sup> /N	47/63	5/7	-	
	MW (SD)	41,9 (28,28)	49,2 (13,08)	-	
	Median	42,2	52,0	-	
	Min; Max	0,6; 99,0	29,6; 64,3	-	
	Unterhalb des 3. Perzentils n (%)	2 (4,3)	0 (0)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>e</sup></b>					
LAL-CL06 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	17/31	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	29,696 (27,3171)	-	-	
	Median	25,957	-	-	
	Min; Max	0,04; 83,38	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>c, d</sup>	N <sup>f</sup> /N	47/63	5	-	
	MW (SD)	47,0 (30,67)	55,9 (14,68)	-	
	Median	46,1	52,8	-	
	Min; Max	1,0; 99,5	34,9; 71,9	-	
	Unterhalb des 3. Perzentils n (%)	2 (4,3%)	0 (0)	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Änderung der letzten verfügbaren Messung<sup>e</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL- CL06 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	17/31	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	3,756 (12,4299)	-	-	
	Median	0,752	-	-	
	Min; Max	-13,57; 40,27	-	-	
ALX- LALD- 501 <sup>c, d</sup>	N <sup>f</sup> /N	47/63	5/7	-	
	MW (SD)	5,1 (17,06)	6,8 (19,40)	-	
	Median	1,4	3,6	-	
	Min; Max	-31,6; 66,6	-20,7; 27,5	-	
<b>Prozentuale Änderung der letzten verfügbaren Messung<sup>e</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL- CL06 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	17/31	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	43,20 (166,061)	-	-	
	Median	1,75	-	-	
	Min; Max	-89,0; 631,7	-	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p> <p>b: Alle Patienten der Studie LAL-CL06, die <math>\leq 18</math> Jahre alt waren.</p> <p>c: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>d: Alle Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501, die <math>&lt; 18</math> Jahre alt waren.</p> <p>e: Die letzte Messung der Studie LAL-CL06 fand in Studienwoche 144 statt. Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>f: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>g: Die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

In der Tabelle 4-253 sind die Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht der Studie LAL-CL06 und des Patientenregisters ALX-LALD-501 von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter dargestellt.

In der Studie LAL-CL06 lag zur Baseline im Mittel kein Untergewicht bei den Patienten vor. Das durchschnittliche Perzentil zur Baseline von 29,0 (SD = 28,6; Median = 18,4) blieb über die gesamte Studiendauer nahezu konstant. Somit ist das mittlere altersabhängige Gewicht über die gesamte Studiendauer unter der Behandlung mit Sebelipase alfa stabil geblieben und hat sich nicht verschlechtert.

Die beobachteten Ergebnisse im Patientenregister ALX-LALD-501 untermauern die Ergebnisse der Studie LAL-CL06. Auch hier hatten die 47/63 europäischen jemals mit

Sebelipase alfa behandelten Patienten zur Baseline kein Untergewicht, da das durchschnittliche ermittelte Perzentil bei 41,9 (SD = 28,3; Median = 42,2) lag. Zum letzten berichteten Wert wurde in dieser Patientengruppe ein mittleres Perzentil von 47,0 (SD = 30,7; Median = 46,1) erreicht. Die durchschnittliche Änderung zur Baseline betrug somit 5,1 Perzentile (SD = 17,1; Median = 1,4). Somit waren keine wesentlichen Veränderungen festzustellen. Sowohl zur Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung gab es nur 2/47 Patienten (4,3 %), die mit einem altersabhängigen Gewicht unterhalb des 3. Perzentils untergewichtig waren. Unter Sebelipase alfa hatte sich somit das mittlere altersabhängige Gewicht nicht verschlechtert und ist über die gesamte Beobachtungsdauer stabil geblieben.

Aufgrund des bereits zur Baseline im Normbereich liegenden altersabhängigen Gewichts der Patienten der Studie LAL-CL06 sowie des Patientenregisters ALX-LALD-501 konnten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa keine Verbesserungen des altersabhängigen Gewichts beobachtet werden. Zudem liegen keine Daten einer Kontrollgruppe vor, sodass für den Endpunkt altersabhängiges Gewicht ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nicht belegt ist.

#### Allgemeine kindliche Entwicklung

Tabelle 4-254: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung anhand des Denver II Entwicklungstest der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anzahl und Anteil der Patienten des Gesamtscores des Denver II Entwicklungstests<sup>a</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	7/8	-	-	-
	Normal n (%)	6 (86)	-	-	
	Auffällig n (%)	1 (14)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	5/8	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	Normal n (%)	5 (100)	-	-	
	Auffällig n (%)	0 (0)	-	-	
	Nicht prüfbar n (%)	0 (0)	-	-	

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>e</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten</p> <p>a: Die allgemeine kindliche Entwicklung wurde anhand des Denver II Entwicklungstest bei Patienten bis zu 6 Jahren erhoben. Der Test umfasst 105 Items, die sich in die vier Bereiche „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „Sprachfähigkeit“ und „soziale Kontakte“ sowie dem Gesamtscore unterteilen. Die Testbereiche wurden hierbei als „normal“, „auffällig“ oder „nicht prüfbar“ eingestuft.</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion.</p> <p>c: Die letzte Messung der Studie LAL-CL06 fand in Studienwoche 144 statt.</p> <p>d: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>e: Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

Der Denver II-Entwicklungstest kann nur bei Patienten bis zu einem Alter von 6 Jahren durchgeführt werden, sodass er nur bei 8/31 Patienten der Studie LAL-CL06 erhoben wurde (Tabelle 4-254).

Bei 6/7 Patienten (86 %) dieser Studie war der Gesamtscore bereits zur Baseline normal und lediglich bei 1/7 Patienten (14 %) auffällig. In den folgenden Studienwochen zeigten alle untersuchten Patienten (100 %) einen normalen Gesamtscore, wobei von 5 Patienten Testergebnisse vorlagen. Somit blieb die normale kindliche Entwicklung der Patienten mit LAL-Mangel im Alter von bis zu 6 Jahren unter der Behandlung mit Sebelipase alfa erhalten.

Aufgrund der bereits zur Baseline normalen kindlichen Entwicklung der Patienten der Studie LAL-CL06 konnten unter der Behandlung mit Sebelipase alfa keine Verbesserungen kindlichen Entwicklung beobachtet werden. Zudem liegen keine Daten zum Denver II-Entwicklungstest einer Kontrollgruppe vor, sodass auch für den Endpunkt allgemeine kindliche Entwicklung ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter formal nicht belegt ist.

### Fatigue

Tabelle 4-255: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontroll- gruppe <sup>e</sup>	Behandlungs- effekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>FACIT-Fatigue Gesamtscore<sup>a</sup></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	-
	MW (SD)	44,3 (6,55)	38,6 (12,66)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	
	MW (SD)	44,3 (6,55)	38,6 (11,65)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
PBO/SA)					
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	9/31	-	-	
	MW (SD)	31,2 (14,97)	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	44,2 (8,01)	38,6 (11,65)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	42,8 (8,51)	40,9 (12,21)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	2/31	-	-	
	MW (SD)	48,0 (2,83)	-	-	
<b>Absolute Veränderung des FACIT-Fatigue Gesamtscores<sup>a</sup> von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-0,2 (4,62)	0,0 (2,71)	-	
	Behandlungsdifferenz <sup>e</sup>	-	-	-0,2	
	p-Wert <sup>f</sup>	-	-	0,8731	
<b>Absolute Veränderung des FACIT-Fatigue Gesamtscores<sup>a</sup> von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-1,5 (5,16)	2,3 (8,83)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	2/31	-	-	
	MW (SD)	2,0 (1,41)	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung des FACIT-Fatigue Gesamtscores<sup>a</sup> von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	2/31	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	4,3 (2,97)	-	-	
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>g</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Der Fragebogen FACIT-Fatigue wurde an Patienten im Alter von <math>\geq 17</math> Jahren erhoben. Der Score hat eine Spanne von 0 bis 52. Ein höherer Score deutet auf eine geringere Ausprägung der Fatigue hin. Eine klinisch relevante Änderung (MCID) liegt bei einem Unterschied von 3 Punkten vor (1).</p> <p>b: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa.</p> <p>c: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL06 fand in der Studienwoche 144 statt.</p> <p>d: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>e: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>f: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>g: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p>					

Der Fragebogen FACIT-Fatigue wurde nur von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Der Gesamtscore hat eine Spannweite von 0-52 Punkten, wobei höhere Punktzahlen eine geringere Ausprägung der Fatigue andeuten. Er wurde in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 erhoben (Tabelle 4-255).

In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) erreichten die mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zur Baseline durchschnittlich einen Gesamtscore von 44,3 Punkten (SD = 6,55) und die mit Placebo behandelten Patienten einen Gesamtscore von 38,6 Punkten (SD = 12,66). Damit berichteten die Patienten zur Baseline von keiner schweren Ausprägung der Fatigue. Am Ende der Doppelblindphase nach 20 Wochen wurde ein vergleichbarer FACIT-Fatigue-Gesamtscore erzielt. Die Behandlungsdifferenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung der Score-Ergebnisse zur Baseline und zur letzten Messung nach 20 Wochen von der Sebelipase alfa-Patientengruppe im Vergleich zur Placebo-Patientengruppe betrug -0,2 Punkte und war nicht statistisch signifikant. In der offenen Extensionsphase wird ebenfalls deutlich, dass die Patienten zur Baseline im Mittel keine schwere Ausprägung der Fatigue empfanden. Im Verlauf der Behandlung mit Sebelipase alfa wurden keine wesentlichen Veränderungen der Fatigue in beiden Behandlungsarmen beobachtet. Zur letzten verfügbaren Messung blieb der FACIT-Fatigue-Gesamtscore in beiden Patientengruppen in einem ähnlichen Bereich und reduzierte sich bei den SA/SA-Patienten lediglich um durchschnittlich -1,5 Punkte (SD = 5,16) auf 42,8 Punkte (SD = 8,51). In der PBO/SA-Patientengruppe wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Mittel eine leichte Erhöhung des FACIT-Fatigue-Gesamtscores um 2,8 Punkte (SD = 8,83) auf 40,9 Punkte (SD = 12,21) beobachtet.

In der Studie LAL-CL06 lagen zur Baseline für 9/31 Patienten Daten vor, die einen durchschnittlichen FACIT-Fatigue-Gesamtscore von 31,2 Punkten (SD = 15,0 Punkte) erreichten. Somit lag zur Baseline im Durchschnitt auch bei diesen Patienten keine schwere Ausprägung der Fatigue vor, da der Gesamtscore oberhalb von 30 Punkten lag. Zur letzten

verfügbaren Messung hatte sich der FACIT-Fatigue-Gesamtscore bei 2/31 Patienten mit verfügbaren Daten auf mittlere 48,0 Punkte (SD = 2,83) erhöht.

Insgesamt wiesen die Patienten der Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 zur Baseline keine schwere Ausprägung der Fatigue auf. Im Verlauf der Behandlung mit Sebelipase alfa wurden bei limitierter Datenlage in beiden Studien keine wesentlichen Veränderungen der Fatigue beobachtet. Somit ist ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den Endpunkt Fatigue bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter nicht belegt.



*ALT-Konzentration*

Tabelle 4-256: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt ALT-Konzentration der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>ALT-Konzentration (U/L)</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	-
	MW (SD)	105,1 (45,31)	99,0 (42,23)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	
	MW (SD)	105,2 (45,34)	94,8 (42,54)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	31/31	-	-	
	MW (SD)	74,6 (42,54)	-	-	
	Median	63,5	-	-	
	Min; Max	26; 183	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	77/85	32/34	-	
	MW (SD)	92,42 (35,943)	62,79 (33,275)	-	
	Median	85,5	54,0	-	
	Min; Max	45,0; 179,0	12,0; 134,0	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Beträchtlich
	MW (SD)	47,2 (23,19)	92,4 (43,42)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	44,4 (24,66)	55,7 (49,31)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	38,2 (15,28)	-	-	
	Median	38,0	-	-	
	Min; Max	20; 78	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	77/85	32/34	-	
	MW (SD)	51,04 (28,994)	66,79 (40,140)	-	
	Median	41,0	59,0	-	
	Min; Max	18,0; 175,3	13,0; 217,0	-	
<b>Absolute Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Beträchtlich
	MW (SD)	-57,9 (36,95)	-6,7 (29,22)	-	
	Behandlungs-differenz <sup>g</sup> (SE)	-	-	-51,30 (8,32)	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	-67,88; -34,62	
	p-Wert <sup>i</sup>	-	-	<0,0001	
	Hedges' g <sup>j</sup>	-	-	-1,50	
	95 %-KI <sup>k</sup>	-	-	-2,06; -0,95	
<b>Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) –	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Beträchtlich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
Doppelblindphase	MW (SD)	-52,973 (16,2617)	-6,138 (26,7010)	-	
	Behandlungs-differenz <sup>g</sup> (SE)	-	-	-46,84 (5,35)	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	-57,52; -36,16	
	p-Wert <sup>i</sup>	-	-	<0,0001	
	Hedges' g <sup>j</sup>	-	-	-2,14	
	95 %-KI <sup>k</sup>	-	-	-2,76; -1,52	
<b>Absolute Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-60,7 (50,81)	-39,1 (47,19)	-	
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	-40,3 (48,56)	-	-	
	Median	-42,0	-	-	
	Min; Max	-163; 52	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	77/85	32/34	-	
	MW (SD)	-41,38 (37,934)	4,01 (28,282)	-	
	Median	-40,0	4,5	-	
	Min; Max	-119,0; 38,0	-71,0; 83,0	-	
<b>Prozentuale Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>f</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-51,78 (29,044)	-40,1 (37,949)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LAL-CL06	N <sup>f</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	-32,0 (61,98)	-	-	
	Median	-43,1	-	-	
	Min; Max	-89, 200	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>f</sup> /N	77/85	32/34	-	
	MW (SD)	-40,37 (33,528)	13,21 (40,942)	-	
	Median	-53,3	7,8	-	
	Min; Max	-82,4; 65,5	-59,2; 133,3	-	
<b>ALT-Normalisierung</b>					
<b>Normale ALT-Konzentration (<math>\leq</math> ULN)<sup>d</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N (%)	11/36 (31)	2/30 (7)		Gering
	OR	-	-	6,16	
	95 % KI <sup>l</sup>	-	-	1,243; 30,518	
	p-Wert <sup>m</sup>	-	-	0,0260	
	RR	-	-	4,58	
	95 % KI <sup>n</sup>	-	-	1,101; 19,087	
	p-Wert <sup>o</sup>	-	-	0,0365	
	ARR	-	-	24	
	95 % KI <sup>p</sup>	-	-	6,0; 41,0	
	p-Wert <sup>q</sup>	-	-	0,0271	
<b>ALT <math>\leq</math> 40 U/L oder ALT-Reduktion &gt; 50 % vom Ausgangswert<sup>e</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>f</sup> /N (%)	24/36 (67)	2/30 (7)		Beträchtlich
	OR	-	-	28,00	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	95 % KI <sup>l</sup>	-	-	5,692; 137,703	
	p-Wert <sup>m</sup>	-	-	<0,0001	
	RR	-	-	10,00	
	95 % KI <sup>n</sup>	-	-	2,570; 38,911	
	p-Wert <sup>o</sup>	-	-	0,0009	
	ARR	-	-	60,0	
	95 % KI <sup>p</sup>	-	-	42,0; 78,0	
	p-Wert <sup>q</sup>	-	-	<0,0001	
<b>Anzahl und Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL06	Normale ALT-Konzentration zur Baseline <sup>a</sup> N <sup>f</sup> /N (%)	8/31 (26)	-	-	Nicht quantifizierbar
	Normale ALT-Konzentration bei der letzten verfügbaren Messung <sup>c</sup> n/N <sup>r</sup> (%)	13/19 (68)	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
ALX-LALD-501	Erhöhte ALT-Konzentration zur Baseline <sup>a</sup> n/N <sup>f</sup> (%)	73/74 (98,6)	25/32 (78,1)	-	Gering
	Erhöhte ALT-Konzentration zur letzten Nachuntersuchung n/N <sup>f</sup> (%)	36/72 (50,0)	25/32 (78,1)	-	
	ALT-Normalisierung von der letzten verfügbaren Messung <sup>c</sup> n/N <sup>f</sup> (%)	33/68 (48,5)	2/25 (8,0)	p = 0,0003 <sup>t</sup>	
<b>Anzahl und Anteil der Patienten mit verschlechterter ALT-Konzentration im Vergleich zur Baseline</b>					
ALX-LALD-501	Normale ALT-Konzentration zur Baseline <sup>a</sup> n/N <sup>f</sup> (%)	1/69 (1,4)	7/32 (21,9)	-	Gering
	Erhöhte ALT-Konzentration zur letzten Nachuntersuchung	0/1 (0,0)	2/7 (28,6)	p = 0,0003 <sup>t</sup>	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; ALT: Alanin-Aminotransferase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; U/L: Units per Liter; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARR: Absolute Risikoreduktion; ULN: „Obergrenze des Normalen“ (Upper Limit of Normal)</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten.</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>s</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>c: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL06 fand in Studienwoche 144 statt. Bei der letzten verfügbaren Messung des Patientenregisters ALX-LALD-501 handelt es sich um die letzte Nachuntersuchung.</p> <p>d: In der Studie LAL-CL02 (VITAL) (doppelblinde Behandlungsphase) ist „normal“ als <math>\leq</math> ULN und „abnormal“ als <math>&gt;</math> ULN definiert. ULN basiert auf alters- und geschlechtsspezifischen „normalen“ Werten, die durch das Zentrallabor, die die ALT-Bestimmung durchgeführt hat, bestimmt wurden (6 bis 34 U/L für Frauen im Alter von 4 bis 69 Jahren und Männer im Alter von 4 bis 10 Jahren und 6 bis 43 U/L für Männer im Alter von 10 bis 69 Jahren).</p> <p>e: Gemäß Lavine et al. 2011 und Dohil et al.(2, 3)</p> <p>f: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>g: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>h: 95 %-KI der Behandlungsdifferenz aus der CL02 Doppelblindphase (Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline)</p> <p>i: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>j: Hedges‘ g der CL02 Doppelblindphase (Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline)</p> <p>k: 95 %-KI von Hedges‘ g aus der CL02 Doppelblindphase (Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline)</p> <p>l: 95 %-KI der OR (ALT-Normalisierung aus der CL02 Doppelblindphase)</p> <p>m: Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem logistischen Modell bestimmt.</p> <p>n: 95 %-KI der RR (ALT-Normalisierung aus der CL02 Doppelblindphase)</p> <p>o: Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem log-binomialen Modell bestimmt.</p> <p>p: 95 %-KI der ARR (ALT-Normalisierung aus der CL02 Doppelblindphase)</p> <p>q: Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nach Fisher bestimmt.</p> <p>r: Anzahl der Patienten mit einem abnormalen Lebervolumen zur Baseline.</p> <p>s: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig. Die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt.</p> <p>t: Die p-Werte basieren auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Verfahren stratifiziert nach dem Ergebnis zur Baseline.</p>					

Der Endpunkt ALT-Konzentration wurde bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 erhoben (Tabelle 4-256).

In der Sebelipase alfa-Gruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) betrug die mittlere prozentuale Änderung der ALT-Werte der Patienten von Baseline bis zum letzten Wert der doppelblinden Behandlungsphase -53,0 % (SD = 16,3 %), wohingegen in der Placebo-Gruppe nur eine Reduktion der ALT-Werte um durchschnittlich -6,1 % (SD = 26,7 %) ermittelt wurde. Die mittlere prozentuale Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen von -46,8 % (95 %-KI = [-57,5; -36,2]) mit einem Hedges' g von -2,14 (95 %-KI = [-2,76; -1,52]) war somit statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ) und klinisch relevant. Eine Responder-Analyse bestätigt die signifikante Reduktion der ALT-Werte mittels Sebelipase alfa. Mit einem RR von 4,58 (95 %-KI = [1,101; 19,087];  $p = 0,0365$ ) bzw. von 10,0 (95 %-KI = [2,570; 38,911],  $p = 0,0009$ ) erreichten in der Sebelipase alfa-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine ALT-Normalisierung als in der Placebo-Gruppe.

In der offenen Extensionsphase der Studie LAL-CL02 hatte sich die ALT-Konzentration der SA/SA-Patientengruppe zur letzten verfügbaren Messung bei 20/36 Patienten (56 %) normalisiert. In der PBO/SA-Patientengruppe trat unter der Behandlung mit Sebelipase alfa bei 11/30 Patienten (37 %) eine Normalisierung der ALT-Konzentration zur letzten verfügbaren Messung ein. Dabei hatte sich bis zur letzten verfügbaren Messung die ALT-Konzentration der Patienten der SA/SA-Gruppe um durchschnittlich -51,8 % (SD = 29,0) und bei den Patienten der PBO/SA-Gruppe im Mittel um -40,1 % (SD = 37,9) und damit deutlich reduziert.

In der Studie LAL-CL06 wurden unter der Behandlung mit Sebelipase alfa ebenfalls eine deutliche Reduktion sowie eine Normalisierung der ALT-Konzentration erzielt. So lag die mittlere ALT-Konzentration der Patienten zur Baseline bei 74,6 U/L (SD = 42,54 U/L; Median = 63,5 U/L). Zur letzten verfügbaren Messung in Studienwoche 144 lag die ALT-Konzentration nur noch bei durchschnittlich 38,2 U/L (SD = 15,28; Median = 34,0) und der Anteil der Patienten mit normaler ALT-Konzentration erhöhte sich von der Baseline bis Studienwoche 144 von 26 % auf 68 %.

Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 wiesen die Patienten zur Baseline eine deutlich erhöhte und außerhalb des Normbereichs liegende ALT-Konzentration auf. Sie betrug im Mittel bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten 92,42 U/L (SD = 35,94 U/L; Median = 85,5 U/L). Wie in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 konnte auch im Rahmen des Patientenregisters unter der Behandlung mit Sebelipase alfa die ALT-Konzentration reduziert werden, sodass zur letzten Nachuntersuchung noch eine durchschnittliche ALT-Konzentration von 51,04 U/L (SD = 28,99 U/L; Median = 41,0 U/L) gemessen wurde. Dies entsprach einer durchschnittlichen Reduktion von -40,4 % (SD = 33,5 %; Median = -53,3 %). Auch der Anteil der Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration reduzierte sich von 98,6 % auf 50,0 %. Im Gegensatz dazu erhöhte sich die mittlere ALT-Konzentration der europäischen niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten leicht von einem Baseline-Wert von 62,97 U/L (SD = 33,28 U/L; Median = 54,0 U/L) auf 66,79 U/L (SD = 40,14 U/L; Median = 59,0 U/L) zur letzten



Nachuntersuchung mit einem gleichbleibend hohen Anteil an Patienten mit erhöhter ALT-Konzentration von 78,1 %. Die Vorteile von Sebelipase alfa hinsichtlich des Eintretens einer ALT-Normalisierung waren statistisch signifikant ( $p = 0,0003$ ).

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Sebelipase alfa zu einer deutlichen Verbesserung bis hin zu einer Normalisierung der Serum-ALT-Konzentration, was sich sowohl anhand der absoluten Veränderung der ALT-Konzentration relativ zur Baseline als auch anhand des Anteils an Patienten mit einer ALT-Normalisierung zeigte. In der RCT LAL-CL02 (ARISE) zeigte sich Sebelipase alfa dabei mit einem als groß zu bewertenden therapeutischen Effekt einer Behandlung mit Placebo statistisch signifikant überlegen. Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Sebelipase alfa im Hinblick auf das Eintreten einer ALT-Normalisierung. Insgesamt liegt damit für den Endpunkt ALT-Konzentration ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter vor.

*Cholesterinspiegel*

Tabelle 4-257: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt Cholesterinspiegel der Kategorie Morbidität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>LDL-C-Konzentration [mg/dL]</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	-
	MW (SD)	189,9 (57,16)	229,5 (69,95)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	
	MW (SD)	189,7 (57,22)	210,2 (60,50)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	30/31	-	-	
	MW (SD)	159,7 (57,00)	-	-	
	Median	160,0	-	-	
	Min; Max	18; 282	-	-	
	> ULN, n (%)	19 (63)	-	-	
	normale LDL-C- Konzentration, n (%)	10 (33)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	70/85	27/34	-	
	MW (SD)	195,6 (62,30)	146,8 (74,59)	-	
	Median	191,8	133,0	-	
	Min; Max	66; 360	38; 295	-	
	Patienten mit Angabe des	67	24	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Referenzbereichs (n)				
	≥ ULN, n (%)	56 (83,6)	15 (58,3)	-	
	≥ 1,5-fach ULN, n (%)	31 (46,3)	6 (25,0)	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	138,8 (66,38)	213,3 (65,88)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>e</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	144,3 (56,08)	167,5 (71,59)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	116,5 (38,98)	-	-	
	Median	121,0	-	-	
	Min; Max	42; 176	-	-	
	> ULN, n (%)	6 (32)	-	-	
	normale LDL-C-Konzentration, n (%)	10 (53)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	1/85	1/34	-	
	MW (SD)	40,6 (-)	127,0 (-)	-	
	Median	40,6	127,0	-	
	Min; Max	41; 41	127; 127	-	
	Patienten mit Angabe des	65	25	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Referenzbereichs (n)				
	≥ ULN, n (%)	34 (52,3)	15 (60,0)	-	
	≥ 1,5-fach ULN, n (%)	15 (23,1)	7 (28,0)	-	
<b>Absolute Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	-51,1 (45,47)	-16,2 (34,70)	-	
	Behandlungs-differenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	-34,9 (10,12)	
	95 %-KI <sup>f</sup>	-	-	-55,16; -14,72	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0001	
	Hedges' g	-	-	-0,84	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	-1,35; -0,34	
<b>Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	-28,466 (22,3035)	-6,349 (12,9790)	-	
	Behandlungs-differenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	-22,116 (4,614)	
	95 %-KI <sup>f</sup>	-	-	-31,33; -12,90	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0001	
	Hedges' g	-	-	-1,17	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	-1,70; -0,64	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-45,4 (53,64)	-42,7 (69,51)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	-54,2 (37,42)	-	-	
	Median	-52,6	-	-	
	Min; Max	-112; 32	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	70	27	p = 0,1132 <sup>j</sup>	
	MW (SD)	-32,6 (63,29)	-1,2 (41,52)		
	Median	-35,4	-9,0		
	Min; Max	-192; 138	-55; 159		
<b>Prozentuale Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	-19,7 (33,26)	-18,1 (33,69)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	-31,2 (20,52)	-	-	
	Median	-34,3	-	-	
	Min; Max	-59; 23	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	70	27	-	
	MW (SD)	-16,02 (31,235)	6,17 (36,454)	-	
	Median	-22,80	-4,90	-	
	Min; Max	-70,9; 66,0	-35,8; 152,0	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>1</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>HDL-C-Konzentration [mg/dL]</b>					
<b>Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	-
	MW (SD)	32,4 (7,09)	33,4 (7,46)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	
	MW (SD)	32,1 (7,04)	32,7 (7,96)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	31/31	-	-	
	MW (SD)	30,7 (9,02)	-	-	
	Median	31,1	-	-	
	Min; Max	13; 52	-	-	
	< LLN, n (%)	22 (71)	-	-	
	normale HDL-C- Konzentration, n (%)	9 (29)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	72/85	29/34	-	
	MW (SD)	33,8 (8,15)	41,2 (14,87)	-	
	Median	33,0	38,3	-	
	Min; Max	16; 50	21; 77	-	
	Patienten mit Angabe des Referenzbereichs (n)	70	23	-	
	≤ LLN, n (%)	42 (60,0)	15 (65,2)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	38,3 (9,53)	33,1 (8,52)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	42,2 (13,09)	42,7 (9,58)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	39,2 (9,52)	-	-	
	Median	38,3	-	-	
	Min; Max	15; 56	-	-	
	< LLN, n (%)	7 (37)	-	-	
	normale HDL-C- Konzentration, n (%)	12 (63)	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	72/85	29/34	-	
	MW (SD)	43,4 (10,26)	43,9 (11,76)	-	
	Median	43,0	42,5	-	
	Min; Max	20; 48,6	25; 68	-	
	Patienten mit Angabe des Referenzbereichs (n)	67	25	-	
	≤ LLN, n (%)	23 (34,3)	12 (48,0)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	5,9 (5,83)	-0,2 (4,14)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	6,1 (1,27)	
	95 %-KI <sup>f</sup>	-	-	3,56; 8,63	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0001	
	Hedges' g	-	-	1,17	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	0,65; 1,7	
<b>Prozentuale Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Gering
	MW (SD)	18,912 (16,4232)	-0,634 (12,4309)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>e</sup> (SE)	-	-	19,547 (3,646)	
	95 %-KI <sup>f</sup>	-	-	12,26; 26,83	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,0001	
	Hedges' g	-	-	1,31	
	95 %-KI <sup>h</sup>	-	-	0,77; 1,85	
<b>Absolute Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	10,1 (9,22)	10,1 (8,02)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	10,2 (8,58)	-	-	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Median	9,8	-	-	
	Min; Max	-2; 32	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	72/85	29/34	p = 0,0392 <sup>j</sup>	
	MW (SD)	9,6 (9,19)	2,7 (9,84)		
	Median	8,2	1,9		
	Min; Max	-11; 36	-25; 9,9		
<b>Prozentuale Änderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>a</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	36/36	30/30	-	Nicht quantifizierbar
	MW (SD)	31,6 (28,97)	34,8 (29,93)	-	
LAL-CL06	N <sup>d</sup> /N	19/31	-	-	
	MW (SD)	39,7 (36,69)	-	-	
	Median	30,3	-	-	
	Min; Max	-10; 132	-	-	
ALX-LALD-501 <sup>b</sup>	N <sup>d</sup> /N	72/85	29/34	-	
	MW (SD)	32,33 (33,034)	11,56 (26,592)	-	
	Median	25,90	7,10	-	
	Min; Max	-26,2; 143,8	-32,5; 100,0	-	
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; ULN: Obere Normwertgrenze; LLN: Untere Normwertgrenze</p> <p>Für den Cholesterinspiegel existieren definierte Normbereiche. So liegt die Normgrenze der LDL-C-Konzentration &gt; 130 mg/dL und die der HDL-C-Konzentration &lt; 50 mg/dL bei Frauen bzw. &lt; 40 mg/dL bei Männern</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion. Für das Patientenregister ALX-LALD-501 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Sebelipase alfa-Behandlung für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patienten und als Datum des Einschlusses in das Register für niemals mit Sebelipase alfa</p>					

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>i</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>behandelte Patienten.</p> <p>b: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p> <p>c: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL02 (ARISE – offene Extensionsphase) fand in Studienwoche 52 und in der Studie LAL-CL06 in Studienwoche 144 statt. Die letzte verfügbare Messung für das Patientenregisters ALX-LALD-501 fand für Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, in Woche 102 und für Patienten, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, in Woche 72 statt.</p> <p>d: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>e: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>f: 95 %-KI der Behandlungsdifferenz</p> <p>g: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>h: 95 %-KI von Hedges' g</p> <p>i: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig. Die Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501 wurde niemals mit Sebelipase alfa behandelt.</p> <p>j: Der p-Wert wurde mittels ANCOVA mit dem Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Der statistische Vergleich wurde nur dann durchgeführt, wenn es mindestens 10 Patienten in jeder Gruppe gab.</p>					

Der Endpunkt Cholesterinspiegel wurde anhand der LDL-C-Konzentration und der HDL-C-Konzentration in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 sowie im Patientenregister ALX-LALD-501 erhoben (Tabelle 4-257). LAL-Mangel ist durch erhöhte LDL-C-Konzentrationen und erniedrigte HDL-C-Konzentrationen gekennzeichnet.

In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) betrug die LDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten zur Baseline durchschnittlich 229,5 mg/dL (SD = 69,69) und die mittlere LDL-C-Konzentration der Sebelipase alfa-Patienten lag bei 189,9 mg/dL (SD = 57,16). Bis zu Studienwoche 20 reduzierte sich die LDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten im Mittel nur geringfügig um -6,4 % (SD = 12,98) auf 213,3 mg/dL (SD = 65,88). In der Sebelipase alfa-Patientengruppe war dagegen eine deutlich größere Reduktion der LDL-C-Konzentration von -28,47 % (SD = 22,3) auf 138,8 mg/dL (SD = 66,38) zu beobachten. Die Behandlungsdifferenz zwischen Placebo und Sebelipase alfa betrug im Mittel -22,61 % (SD = 4,61) und war statistisch signifikant und klinisch relevant ( $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g = -1,17$ ; 95 %-KI = [-1,70; -0,64]). Sebelipase alfa führte somit zu einer deutlichen Reduktion der Konzentration von LDL-C. Auch in der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurde unter der Behandlung mit Sebelipase alfa im Mittel mit -19,7 % (SD = 33,6) bei den SA/SA-Patienten und -18,1 % (SD = 33,69) bei den PBO/SA-Patienten eine deutliche Reduktion der LDL-C-Werte beobachtet.

Die durchschnittliche HDL-C-Konzentration der Patienten der Placebogruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) von 33,4 mg/dL (SD = 7,46) war mit der HDL-C-Konzentration der Sebelipase alfa-Patienten in Höhe von durchschnittlich 32,4 mg/dL (SD = 7,09) zur Baseline vergleichbar. Bis zur Messung in Studienwoche 20 veränderte sich die HDL-C-Konzentration der Placebo-Patienten lediglich um durchschnittlich -0,63 % (SD = 12,43). In der Sebelipase alfa-Patientengruppe hingegen stieg die HDL-C-Konzentration im Mittel um 18,91 % (SD = 16,42) auf 38,3 mg/dL (SD = 9,53) an. Die Behandlungsdifferenz zwischen Placebo und Sebelipase alfa betrug 19,55 % (SD = 3,64) und war damit ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant ( $p < 0,0001$ ; Hedges'  $g = 1,31$ ; 95 %-KI = [0,77; 1,85]). Sebelipase alfa erhöhte im Vergleich zu Placebo somit deutlich die Konzentration von HDL-C. Auch in der Extensionsphase zeigte sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa mit durchschnittlich 31,6 % (SD = 28,97) in der SA/SA-Patientengruppe und 34,8 % (SD = 29,93) in der Placebogruppe ein deutlicher Anstieg der HDL-C-Werte.

Zur Baseline zeigte die Mehrzahl der Patienten der Studie LAL-CL06 eine für den LAL-Mangel charakteristische Dyslipidämie. So wiesen 19/30 Patienten (63 %) eine erhöhte LDL-C-Konzentration und 22/31 Patienten (71 %) eine erniedrigte HDL-C-Konzentration auf. Im Mittel betrug die LDL-C-Konzentration 159,7 mg/dL (SD = 57,0 mg/dL; Median = 160 mg/dL), während die die HDL-C-Konzentration bei durchschnittlich 30,7 mg/dL (SD = 9,02 mg/dL; Median = 31,1 mg/dL) lag. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa wurde sowohl eine Reduktion der LDL-C-Konzentration als auch eine Erhöhung der HDL-C-Konzentration beobachtet. Diese Effekte zeigten sich schon zu Studienwoche 48 und blieben über die gesamte Studiendauer bestehen. So wurde in der Studienwoche 144 bei 19/31 Patienten mit verfügbaren Werten eine mittlere LDL-C-Konzentration von 116,5 mg/dL

(SD = 38,98 mg/dL; Median = 121,0) und eine mittlere HDL-C-Konzentration von 39,2 mg/dL (SD = 9,52 mg/dL; Median = 38,3 mg/dL) gemessen. Außerdem war eine deutliche Erhöhung des Anteils an Patienten mit normaler LDL-C- oder HDL-C-Konzentration zu beobachten. In Studienwoche 144 wiesen 10/19 Patienten (53 %) eine normale LDL-C-Konzentration und 12/19 Patienten (63 %) eine normale HDL-C-Konzentration auf. Unter der Behandlung mit Sebelipase alfa trat somit eine Normalisierung und Stabilisierung des Cholesterinspiegels ein.

Diese Ergebnisse wurden im Patientenregister ALX-LALD-501 bestätigt. So reduzierte sich bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten die LDL-C-Konzentration bis zur letzten Nachuntersuchung deutlich um durchschnittlich -16 % (SD = 31,2 %; Median = -22,8 %). Während zur Baseline noch die LDL-C-Werte von 56/67 Patienten (83,6 %) oberhalb der Normwertgrenze lagen, reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit erhöhtem LDL-C bis zur letzten Nachuntersuchung auf 34/65 Patienten (52,3 %). Bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten waren dagegen keine wesentlichen Veränderungen der LDL-C-Konzentration zu beobachten. Der Unterschied in der absoluten Reduktion der LDL-C-Konzentration zwischen den jemals und den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,1132$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf die HDL-C-Konzentration. Dabei wurde bei den europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten bis zur letzten Nachuntersuchung eine signifikant stärkere Erhöhung der HDL-C-Konzentration beobachtet als bei den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten ( $p = 0,0392$ ). Auch der Anteil der Patienten mit erniedrigtem HDL-C reduzierte sich bei den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten deutlich von 42/70 Patienten (60 %) auf 23/67 Patienten (34,3 %).

In der Gesamtschau der Ergebnisse des Endpunkts Cholesterinspiegel zeigte sich, dass unter Sebelipase alfa mit einer Reduktion der LDL-C-Konzentration bei gleichzeitiger Erhöhung der HDL-C-Konzentration eine Verringerung der für die Erkrankung LAL-Mangel charakteristischen Dyslipidämie erzielt werden kann. In der RCT LAL-CL02 (ARISE) zeigte sich Sebelipase alfa dabei im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant überlegen, sodass insgesamt für den Endpunkt Cholesterinspiegel ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter abgeleitet wird.

**Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Tabelle 4-258: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kategorie Lebensqualität für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Gesamtscore</b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-	
	MW (SD)	6,03 (0,79)	5,23 (1,440)	-		
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-		
	MW (SD)	6,03 (0,797)	5,54 (1,278)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	9/10	-	-		
	MW (SD)	4,7 (1,39)	-	-		
	Median	4,3	-	-		
	Min; Max	2,4; 6,6	-	-		
<b>Studienwoche 20</b>						
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,12 (0,834)	5,54 (1,288)	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>d</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	6,11 (0,833)	5,80 (1,413)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	MW (SD)	6,2 (0,37)	-	-		
	Median	6,2	-	-		
	Min; Max	6,0; 6,5	-	-		
<b>Absolute Änderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	0,11 (0,427)	0,31 (0,788)	-		
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,20		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,8734		
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	0,08 (0,503)	0,26 (0,770)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		
	MW (SD)	0,1 (0,27)	-	-		
	Median	0,1	-	-		
	Min; Max	-0,1; 0,2	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	1,1 (4,45)	-	-		
	Median	1,1	-	-		
	Min; Max	-2,1; 4,2	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Abdominelle Symptome</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-
	MW (SD)	6,28 (1,00)	5,19 (2,259)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	
	MW (SD)	6,28 (1,008)	5,19 (1,961)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	9/10	-	-	
	MW (SD)	4,0 (2,19)	-	-	
	Median	3,3	-	-	
	Min; Max	1,0; 7,0	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,38 (0,942)	5,19 (1,959)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,08 (1,090)	5,43 (2,267)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	
	MW (SD)	6,5 (0,71)	-	-	
	Median	6,5	-	-	
	Min; Max	6,0; 7,0	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	0,10 (1,145)	0,00 (0,772)	-		
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	0,10		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,8351		
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	-0,21 (1,014)	0,24 (0,81)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		
	MW (SD)	0,0 (0,0)	-	-		
	Median	0,0	-	-		
	Min; Max	0,0; 0,0	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,0 (0,0)	-	-		
	Median	0,0	-	-		
	Min; Max	0,0; 0,0	-	-		
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Systemische Symptome</b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-	
	MW (SD)	6,25 (0,861)	5,77 (1,235)	-		



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	13/36	7/30	-		
	MW (SD)	6,25 (0,861)	5,86 (0,957)	-		
LAL-CL06	N°/N	9/10	-	-		
	MW (SD)	4,9 (1,30)	-	-		
	Median	4,8	-	-		
	Min; Max	3,2; 7,0	-	-		
<b>Studienwoche 20</b>						
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N°/N	13/36	7/30	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,14 (0,922)	5,86 (0,957)	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	6,29 (0,747)	6,14 (1,310)	-		
LAL-CL06	N°/N	2/10	-	-		
	MW (SD)	6,6 (0,57)	-	-		
	Median	6,6	-	-		
	Min; Max	6,2; 7,0	-	-		
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	13/36	7/30	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-0,11 (0,961)	0,09 (0,729)	-		
	Behandlungs-differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,20		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,7796		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,05 (0,997)	0,29 (0,540)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,6 (0,85)	-	-	
	Median	0,6	-	-	
	Min; Max	0,0; 1,2	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	12,0 (16,97)	-	-	
	Median	12,0	-	-	
	Min; Max	0,0; 24,0	-	-	
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Fatigue</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-
	MW (SD)	5,48 (1,041)	4,37 (1,885)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	
	MW (SD)	5,48 (1,041)	5,17 (1,714)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	9/10	-	-	
	MW (SD)	4,2 (1,78)	-	-	
	Median	3,4	-	-	
	Min; Max	2,2; 7,0	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	5,72 (1,106)	5,17 (1,714)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	5,86 (1,037)	5,14 (1,955)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	
	MW (SD)	5,3 (0,71)	-	-	
	Median	5,3	-	-	
	Min; Max	4,8; 5,8	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,25 (0,639)	0,80 (1,172)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,55	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,5207	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,38 (0,798)	-0,03 (0,678)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	
	MW (SD)	-0,4 (1,13)	-	-	
	Median	-0,4	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min; Max	-1,2; 0,4	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>o</sup> /N	2/10	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-4,0 (18,53)	-	-	
	Median	-4,0	-	-	
	Min; Max	-17,1; 9,1	-	-	
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Aktivität</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>o</sup> /N	13/36	7/30	-	-
	MW (SD)	6,33 (1,171)	5,96 (1,215)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>o</sup> /N	13/36	7/30	-	
	MW (SD)	6,33 (1,163)	6,19 (0,997)	-	
LAL-CL06	N <sup>o</sup> /N	9/10	-	-	
	MW (SD)	5,1 (1,95)	-	-	
	Median	6,0	-	-	
	Min; Max	1,7; 7,0	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>o</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,52 (0,949)	6,20 (0,992)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>o</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,36 (1,067)	6,29 (1,177)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	
	MW (SD)	6,2 (0,24)	-	-	
	Median	6,2	-	-	
	Min; Max	6,0; 6,3	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,19 (0,585)	0,24 (1,159)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,05	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,8351	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,03 (1,166)	0,10 (1,182)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	
	MW (SD)	-0,3 (0,94)	-	-	
	Median	-0,3	-	-	
	Min; Max	-1,0; 0,3	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-4,4 (14,07)	-	-	
	Median	-4,4	-	-	
	Min; Max	-14,3; 5,6	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Emotionale Funktionsfähigkeit</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-
	MW (SD)	5,51 (1,232)	4,83 (1,969)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	
	MW (SD)	5,50 (1,220)	5,25 (1,625)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	9/10	-	-	
	MW (SD)	4,9 (1,40)	-	-	
	Median	5,4	-	-	
	Min; Max	2,6; 6,6	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	5,58 (1,148)	5,27 (1,614)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	5,77 (1,065)	5,52 (1,656)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-	
	MW (SD)	6,2 (0,09)	-	-	
	Median	6,2	-	-	
	Min; Max	6,1; 6,3	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	0,07 (0,786)	0,44 (1,280)	-		
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,37		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,7506		
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	0,27 (0,712)	0,27 (1,359)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		
	MW (SD)	0,4 (0,44)	-	-		
	Median	0,4	-	-		
	Min; Max	0,1; 0,8	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	8,0 (8,49)	-	-		
	Median	8,0	-	-		
	Min; Max	2,0; 14,0	-	-		
<b>CLDQ-Fragebogen<sup>a</sup>: Sorgen / Beunruhigung</b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	-	
	MW (SD)	6,32 (0,940)	5,29 (1,210)	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	13/36	7/30	-		
	MW (SD)	6,32 (0,940)	5,60 (2,043)	-		
LAL-CL06	N°/N	9/10	-	-		
	MW (SD)	5,1 (1,62)	-	-		
	Median	5,0	-	-		
	Min; Max	2,2; 7,0	-	-		
<b>Studienwoche 20</b>						
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N°/N	13/36	7/30	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	6,45 (1,052)	5,60 (2,043)	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	6,28 (1,047)	6,29 (0,765)	-		
LAL-CL06	N°/N	2/10	-	-		
	MW (SD)	6,6 (0,57)	-	-		
	Median	6,6	-	-		
	Min; Max	6,2; 7,0	-	-		
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	13/36	7/30	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,12 (0,929)	0,31 (1,591)	-		
	Behandlungs-differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-0,19		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,5731		



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	13/36	7/30	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	-0,05 (0,888)	0,69 (1,754)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		
	MW (SD)	0,0 (0,85)	-	-		
	Median	0,0	-	-		
	Min; Max	-0,6; 0,6	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	2/10	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	0,3 (12,87)	-	-		
	Median	0,3	-	-		
	Min; Max	-8,8; 9,4	-	-		
<b>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Gesamtscore</b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-	
	MW (SD)	83,37 (13,740)	81,01 (15,554)	-		
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-		
	MW (SD)	83,37 (13,731)	80,39 (13,447)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-		
	MW (SD)	80,9 (14,97)	-	-		
	Median	84,8	-	-		
	Min; Max	47,8; 97,8	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	81,92 (12,932)	80,38 (13,461)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	85,67 (11,652)	84,31 (12,590)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	13/18	-	-	
	MW (SD)	81,3 (11,78)	-	-	
	Median	80,4	-	-	
	Min; Max	63,0; 98,9	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-2,38 (7,746)	-0,63 (9,488)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-1,75	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,6908	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	2,92 (10,352)	3,92 (9,004)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	
	MW (SD)	1,8 (8,67)	-	-	
	Median	1,1	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
	Min; Max	-9,8; 19,6	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	4,2 (14,59)	-	-	
	Median	1,1	-	-	
	Min; Max	-11,5; 40,9	-	-	
<b><i>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Summenscore körperliche Gesundheit<sup>i</sup></i></b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-
	MW (SD)	88,20 (10,447)	84,93 (14,713)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	
	MW (SD)	88,18 (10,448)	85,19 (12,892)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-	
	MW (SD)	85,9 (19,14)	-	-	
	Median	90,6	-	-	
	Min; Max	34,4; 100,0	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	86,94 (9,087)	85,21 (12,890)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	89,63 (10,970)	88,99 (11,262)	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-	
	MW (SD)	87,5 (13,92)	-	-	
	Median	92,2	-	-	
	Min; Max	62,5; 100,0	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-2,57 (9,784)	0,27 (8,262)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-2,84	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,1983	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	1,85 (10,505)	3,80 (9,230)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	
	MW (SD)	2,0 (17,30)	-	-	
	Median	0,0	-	-	
	Min; Max	-31,1; 31,1	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	8,5 (31,39)	-	-	
	Median	0,0	-	-	
	Min; Max	-33,3; 81,8	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Summenskala psychosoziale Gesundheit</b>					
<b>Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-
	MW (SD)	80,79 (17,569)	78,92 (16,764)	-	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	
	MW (SD)	80,8 (17,566)	77,83 (15,46)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-	
	MW (SD)	78,2 (16,07)	-	-	
	Median	81,7	-	-	
	Min; Max	45,0; 96,7	-	-	
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	79,24 (16,842)	77,82 (15,457)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	83,56 (12,872)	81,81 (15,266)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	13/18	-	-	
	MW (SD)	78,5 (13,43)	-	-	
	Median	76,7	-	-	
	Min; Max	50,0; 98,3	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	-2,27 (11,056)	-1,10 (12,090)	-		
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-1,17		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,9547		
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	3,48 (12,598)	3,99 (10,538)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-		
	MW (SD)	1,7 (7,67)	-	-		
	Median	1,7	-	-		
	Min; Max	-10,0; 15,0	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	3,9 (11,99)	-	-		
	Median	1,7	-	-		
	Min; Max	-11,5; 27,3	-	-		
<b><i>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Emotionale Funktionsfähigkeit</i></b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-	
	MW (SD)	78,7 (17,20)	78,7 (18,29)	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	23/25	23/23	-		
	MW (SD)	78,7 (18,29)	76,3 (19,84)	-		
LAL-CL06	N°/N	14/18	-	-		
	MW (SD)	79,6 (18,45)	-	-		
	Median	85,0	-	-		
	Min; Max	40,0; 100,0	-	-		
<b>Studienwoche 20</b>						
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N°/N	22/25	23/23	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	78,4 (21,51)	76,3 (19,84)	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N°/N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	82,3 (18,04)	77,6 (22,61)	-		
LAL-CL06	N°/N	14/18	-	-		
	MW (SD)	80,7 (15,92)	-	-		
	Median	82,5	-	-		
	Min; Max	50,0; 100,0	-	-		
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N°/N	22/25	23/23	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-0,9 (16,66)	-2,4 (21,89)	-		
	Behandlungs-differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	1,5		
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,8553		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	4,1 (16,81)	1,3 (17,27)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-		
	MW (SD)	-0,5 (14,40)	-	-		
	Median	0,0	-	-		
	Min; Max	-20,0; 20,0	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	3,1 (23,92)	-	-		
	Median	0,0	-	-		
	Min; Max	-37,5; 50,0	-	-		
<b><i>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Soziale Funktionsfähigkeit</i></b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-	
	MW (SD)	88,0 (24,67)	85,0 (17,90)	-		
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-		
	MW (SD)	88,0 (24,67)	88,0 (15,13)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-		
	MW (SD)	85,0 (17,76)	-	-		
	Median	90,0	-	-		
	Min; Max	50,0; 100,0	-	-		



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Studienwoche 20</b>					
LAL-CL02 (ARISE) - Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	86,1 (20,58)	88,0 (15,13)	-	
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	92,3 (12,98)	93,0 (12,13)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-	
	MW (SD)	89,3 (15,30)	-	-	
	Median	97,5	-	-	
	Min; Max	60,0; 100,0	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-2,0 (12,60)	3,0 (10,08)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	-5,0	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,1369	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	4,8 (14,84)	5,0 (10,77)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	
	MW (SD)	5,9 (17,86)	-	-	
	Median	5,0	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens	
	Min; Max	-20,0; 50,0	-	-		
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	11,4 (31,68)	-	-		
	Median	5,6	-	-		
	Min; Max	-20,0; 100,0	-	-		
<b><i>PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen<sup>d</sup>: Schulische Funktionsfähigkeit</i></b>						
<b>Baseline<sup>b</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-	-	
	MW (SD)	75,7 (17,21)	73,0 (21,41)	-		
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	23/25	23/23	-		
	MW (SD)	75,7 (17,21)	69,1 (17,03)	-		
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	14/18	-	-		
	MW (SD)	70,0 (20,10)	-	-		
	Median	70,0	-	-		
	Min; Max	30,0; 100,0	-	-		
<b>Studienwoche 20</b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-		Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	73,2 (19,67)	69,1 (17,03)	-		
<b>Letzte verfügbare Messung<sup>c</sup></b>						
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	MW (SD)	76,1 (15,58)	74,8 (17,35)	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	13/18	-	-	
	MW (SD)	67,7 (17,87)	-	-	
	Median	65,0	-	-	
	Min; Max	30,0; 100,0	-	-	
<b>Absolute Veränderung von der Studienwoche 20 im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Doppelblindphase	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	-3,9 (15,50)	-3,9 (12,61)	-	
	Behandlungs- differenz <sup>f</sup> (SE)	-	-	0,0	
	p-Wert <sup>g</sup>	-	-	0,5801	
<b>Absolute Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL02 (ARISE) – Offene Extensionsphase (SA/SA versus PBO/SA)	N <sup>e</sup> /N	22/25	23/23	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	1,6 (13,57)	5,7 (10,59)	-	
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	
	MW (SD)	-0,5 (13,31)	-	-	
	Median	0,0	-	-	
	Min; Max	-30,0; 20,0	-	-	
<b>Prozentuale Veränderung von der letzten verfügbaren Messung<sup>c</sup> im Vergleich zur Baseline<sup>b</sup></b>					
LAL-CL06	N <sup>e</sup> /N	11/18	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
	MW (SD)	2,5 (19,75)	-	-	
	Median	0,0	-	-	
	Min; Max	-33,3; 36,4	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Statistik	Sebelipase alfa	Kontrollgruppe <sup>h</sup>	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; SE: Standardfehler; SA/SA: Behandlung mit Sebelipase alfa ab Studienwoche 0. PBO/SA: 20-wöchige Behandlung mit Placebo, gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa; CLDQ-Fragebogen: Chronic Liver Disease Questionnaire-Fragebogen; PedsQL<sup>TM</sup>: Pediatric Quality of Life Inventory.</p> <p>a: Der CLDQ-Fragebogen beinhaltet 29 Items in den folgenden Domänen: Fatigue, Aktivität, emotionale Funktion, abdominale Symptome, systemische Symptome und Beunruhigung/Sorgen. Für jede Domäne gibt es Antwortoptionen in Form einer 7-Punkte-Skala von der schlechtesten (0 = jederzeit/immer) bis zur besten Funktion (7 = zu keiner Zeit/nie). Einzelne Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin. Der CLDQ-Fragebogen wurde von Patienten <math>\geq 17</math> Jahren selbst ausgefüllt.</p> <p>a: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion.</p> <p>c: Die letzte verfügbare Messung der Studie LAL-CL02 (ARISE – offene Extensionsphase) fand in Studienwoche 52 und in der Studie LAL-CL06 in Studienwoche 144 statt.</p> <p>d: Der PedsQL<sup>TM</sup>-Fragebogen enthält vier multidimensionale Skalen (körperliche Funktionsfähigkeit, emotionale Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit, schulische Funktionsfähigkeit) mit insgesamt 23 Items. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion (nie), 4 = schlechteste Funktion (immer)); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 invertiert. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin. Eine MCID liegt bei einer Veränderung des Gesamtscores um 4,4 Punkte vor (4). Der Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis <math>\leq 18</math> Jahren (LAL-CL02 (ARISE)) bzw. von 5 bis <math>&lt; 18</math> Jahre (LAL-CL06) ausgefüllt.</p> <p>e: Anzahl der untersuchten Patienten</p> <p>f: Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung oder der durchschnittlichen prozentualen Veränderung von Sebelipase alfa – Placebo.</p> <p>g: Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.</p> <p>h: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe PBO/SA, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig.</p> <p>i: Der Summenscore körperliche Gesundheit entspricht der Domäne „Körperliche Funktionalität“. Letztere wird daher nicht separat dargestellt.</p>					

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurde in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 anhand der Fragebögen CLDQ und PedsQL erhoben (Tabelle 4-258). Der Fragebogen CLDQ wurde nur von Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren, wobei die einzelnen Domänen und der Gesamtscore eine Spanne von 1 bis 7 haben und höhere Werte auf eine höhere Lebensqualität hindeuten. Der Fragebogen PedsQL wurde von Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren ausgefüllt. Die Werte des PedsQL reichen von 1 bis 100, wobei höhere Werte eine höhere Lebensqualität anzeigen. Die MCID für die Veränderung des Gesamtscores beträgt 4,4 Punkte. Auch im Patientenregister ALX-LALD-501 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe von CLDQ und PedsQL sowie SF-36 erhoben. Aufgrund der stark limitierten Datenlage insbesondere in der Gruppe der jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten können diese Daten jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

In der Studie LAL-CL02 (ARISE) betrug der CLDQ-Gesamtscore zur Baseline bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten durchschnittlich 6,03 Punkte (SD = 0,79) und bei den Patienten der Placebogruppe entsprechend 5,23 Punkte (SD = 1,44). Somit hatten die Patienten zur Baseline im Mittel einen CLDQ-Gesamtscore, der keine große Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität andeutet. Vergleichbare Werte wurden für den Gesamtscore in beiden Behandlungsarmen auch am Ende Doppelblindphase in Studienwoche 20 sowie zur letzten verfügbaren Messung der offenen Extensionsphase berichtet. Dabei waren jeweils nur geringfügige Veränderungen des CLDQ-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline zu beobachten. Zur Baseline war auch der PedsQL-Gesamtscore in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und betrug durchschnittlich 81,01 Punkte (SD = 15,55) bei den Patienten der Placebogruppe und 83,37 Punkte (SD = 13,74) bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten. Auch diese Werte deuten nur eine leichte Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die chronische Erkrankung an. Auch hier waren am Ende der Doppelblindphase sowie zur letzten verfügbaren Messung der offenen Extensionsphase in beiden Behandlungsarmen keine wesentlichen Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festzustellen.

Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie LAL-CL06 beobachtet. Auch hier wiesen die Patienten zur Baseline mit einem mittleren CLDQ-Gesamtscore von 4,7 Punkten (SD = 1,39 Punkte; Median = 4,3 Punkte) bzw. einem mittleren PedsQL-Gesamtscore von 80,9 Punkten (SD = 14,97 Punkte; Median = 84,8 Punkte) nur eine geringe Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Im Verlauf der Studie zeigte sich eine numerische Verbesserung des CLDQ-Gesamtscores, sodass die von den Patienten berichtete Lebensqualität über die Studiendauer im Mittel leicht auf 6,2 Punkte (SD = 0,4 Punkte; Median = 6,2) anstieg. Im Hinblick auf den PedsQL war keine wesentliche Veränderung des Gesamtscores zu beobachten.

Insgesamt wiesen die Patienten der Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 zur Baseline nur eine geringe Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Es zeigten sich unter der Behandlung mit Sebelipase alfa keine wesentlichen Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und

Erwachsenenalter, sodass für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa nicht belegt ist.

### Sicherheit

#### Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-259: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa für patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Sicherheit für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Unerwünschtes Ereignis	LAL-CL02 (ARISE)				LAL-CL06 <sup>e</sup>	ALX-LALD-501 <sup>e,f</sup>
	Doppelblindphase		Offene Extensionsphase			
	Sebelipase alfa	Placebo <sup>d</sup>	SA/SA	PBO/SA <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>
	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)
N	36	30	36	30	31	89
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>						
<b>Gesamtrate UE<sup>a</sup></b>	- <b>31 (86)</b>	- <b>28 (93)</b>	- <b>35 (97)</b>	- <b>29 (97)</b>	<b>773</b> <b>31 (100)</b>	<b>61</b> <b>28 (31,5)</b>
Mild	-	-	-	-	654 8 (26)	-
Moderat	-	-	-	-	108 19 (61)	-
Schwer	- 3 (8)	- 1 (3)	- 3 (8)	- 3 (10)	11 4 (13)	2 2 (2,2)
Nicht schwer	-	-	-	-	-	56 26 (29,2)
Tod	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)
Therapie-assoziierte UE	- 5 (14)	- 6 (20)	- 7 (19)	- 11 (37)	46 10 (32)	-
Zusammenhängend	-	-	-	-	-	6 4 (4,5)
Nicht zusammenhängend	-	-	-	-	-	55 26 (29,2)
Anpassung der Dosierung aufgrund von UE <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-
UE, die zum Therapieabbruch führten	- 1 (3)	-	- 0 (0)	- 0 (0)	1 1 (3)	0 0 (0)

Unerwünschtes Ereignis	LAL-CL02 (ARISE)				LAL-CL06 <sup>e</sup>	ALX-LALD-501 <sup>e,f</sup>
	Doppelblindphase		Offene Extensionsphase			
	Sebelipase alfa	Placebo <sup>d</sup>	SA/SA	PBO/SA <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>
	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)
<b>Gesamtrate SUE<sup>a</sup></b>	- 2 (6)	- 1 (3)	- 6 (17)	- 5 (17)	<b>21 10 (32)</b>	<b>6 6 (6,7)</b>
Milde SUE	-	-	-	-	1 1 (3)	-
Moderate SUE	-	-	-	-	11 6 (19)	-
Schwere SUE	-	-	-	-	9 3 (10)	2 2 (2,2)
Nicht schwere SUE	-	-	-	-	-	4 4 (4,5)
Therapie-assozierte SUE	- 1 (3)	- 0 (0)	-	-	2 1 (3)	-
Zusammenhängend	- 1 (3)	- 0 (0)	- 0 (0)	- 1 (3)	-	0 0 (0)
Nicht zusammenhängend	-	-	-	-	-	6 6 (6,7)
SUE, die zum Therapieabbruch führten	-	-	-	-	1 1 (3)	-
<b><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: IAR</i></b>						
IAR <sup>e</sup>	- 2 (6)	- 4 (13)	- 3 (8)	- 10 (33)	26 3 (10)	4 2 (2,2)
Mangelnde/r Wirksamkeit/therapeutischer Effekt oder Verlust des klinischen Ansprechens	-	-	-	-	-	0 0 (0)
Fehler bei der Medikation und anderer nicht vorgesehener Gebrauch einschließlich Fehlanwendung, Missbrauch	-	-	-	-	-	0 0 (0)

Unerwünschtes Ereignis	LAL-CL02 (ARISE)				LAL-CL06 <sup>e</sup>	ALX-LALD-501 <sup>e,f</sup>
	Doppelblindphase		Offene Extensionsphase			
	Sebelipase alfa	Placebo <sup>d</sup>	SA/SA	PBO/SA <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>	Sebelipase alfa <sup>d</sup>
	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)	E n (%)
oder Überdosis						
Krankheitsprogression	-	-	-	-	-	0 0 (0)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Immunogenität</b>						
N getestet	35	30	-	-	31	4 2 (2,2)
ADA positiv	- 5 (14)	- 0 (0)	- 5 (14)	- 1 (3)	- 2 (6)	0 0 (0)
davon neutralisierend	- 0 (0)	- 0 (0)	- 1 (20)	- 1 (100)	- 0 (0)	0 0 (0)
ADA negativ	- 30 (86)	- 30 (100)	- 31 (86)	- 29 (97)	-	0 0 (0)
Unbekannt bzw. fehlendes Ergebnis	-	-	-	-	-	4 2 (2,2)
Aufnahme in die Zelle negativ	-	-	-	-	-	0 0 (0)
Aufnahme in die Zelle positiv	-	-	-	-	-	0 0 (0)
<p>N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten; E: Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; IAR: Infusions-assoziierte Reaktion(en); ADA: anti-drug antibody</p> <p>a: Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, n (%), werden dem schwersten erlebten Ereignis zugeordnet; während die Anzahl der Ereignisse je Schweregrad insgesamt angegeben werden.</p> <p>b: Anpassungen in der Dosierung umfassen eine Verminderung der Dosis, eine Unterbrechung der Dosierung sowie ein dauerhaftes Einstellen der Infusionen.</p> <p>c: IAR schließt alle Ereignisse ein, die während einer Sebelipase alfa-Infusion oder innerhalb von vier Stunden nach einer Sebelipase alfa-Infusion auftraten und die durch einen Prüfarzt als Therapie-assoziiert oder möglicherweise Therapie-assoziiert eingestuft wurden.</p> <p>d: Die Kontrollgruppe der Studie LAL-CL02 (ARISE) erhielt in der Doppelblindphase Placebo; in der offenen Extensionsphase wurde die Kontrollgruppe, die zuvor Placebo erhalten hatte, ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt. Die Studie LAL-CL06 war einarmig. In der Kontrollgruppe des Patientenregisters ALX-LALD-501, die niemals mit Sebelipase alfa behandelt wurde, wurden keine Daten zur Kategorie Sicherheit erhoben.</p> <p>e: Es wurden keine Daten bei Kontrollgruppen erhoben.</p> <p>f: Europäische Patienten des Patientenregisters ALX-LALD-501.</p>						



In der Kategorie Sicherheit wurden unerwünschte Ereignisse (UE) und UE von besonderem Interesse in den Studien LAL-CL02, LAL-CL06 und im Patientenregister ALX-LALD-501 bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erhoben (Tabelle 4-259).

Bezüglich der Gesamtrate der UE und hinsichtlich der als mit der Therapie zusammenhängend eingestuften UE (Therapie-assoziierte UE) traten in der Sebelipase alfa-Gruppe in der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) bei weniger Patienten UE auf als in der Placebo-Gruppe. In der Sebelipase alfa-Gruppe wurden bei 31/36 Patienten (86 %) UE bzw. bei 5/36 Patienten (14 %) Therapie-assoziierte UE berichtet. In der Placebo-Gruppe wurden bei insgesamt 28/30 Patienten (93 %) UE und bei 6/30 Patienten (20 %) mit der Therapie-assoziierte UE berichtet. Schwere UE wurden bei 3/36 (8 %) der Sebelipase alfa-Patienten und bei einem Placebo-Patienten (1/30 Patienten bzw. 3 %) gemeldet. Therapie-assoziierte SUE wurden lediglich bei einem Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe berichtet. Die IAR-Gesamtrate betrug in der Sebelipase alfa-Gruppe 6 % (2/36 Patienten) und in der Placebo-Gruppe 13 % (4/30 Patienten). In der gesamten Doppelblindphase gab es nur einen Patienten der Sebelipase alfa-Gruppe (1/36 Patienten bzw. 3 %), der aufgrund des Auftretens von UE aus der doppelblinden Behandlungsphase ausgeschlossen wurde, und es traten keine Todesfälle auf. Unter Behandlung mit Sebelipase alfa traten bei 6 % der Patienten (2/36 Patienten) und somit bei einem geringeren Anteil an Patienten IAR auf als in der Placebo-Gruppe (4/30 Patienten bzw. 13 %). In der Sebelipase alfa-Gruppe gab es 5/35 Patienten (14 %) mit positivem ADA-Testergebnis. Diese waren aber alle in ihrer Wirkung nicht neutralisierend und es lag keine Hemmung der LAL-Enzymaktivität vor. Somit gab es keine Hinweise, die auf eine Beeinträchtigung der Behandlung mit Sebelipase alfa durch Antikörperbildung hindeuten.

In der offenen Extensionsphase war die Gesamtrate der UE mit jeweils 97 % der Patienten in der SA/SA-Gruppe (35/36 Patienten) und der PBO/SA-Gruppe (29/30 Patienten) identisch. Der Anteil der Patienten mit Therapie-assoziierten UE war mit 7/36 SA/SA-behandelten Patienten (19 %) deutlich niedriger als bei den PBO/SA-behandelten Patienten (11/30 Patienten bzw. 37 %). IAR wurden bei 3/36 SA/SA-Patienten (8 %) und somit bei weniger Patienten festgestellt als in der PBO/SA-Patientengruppe, in der bei 10/30 Patienten (33 %) mindestens eine IAR auftrat. Die nachgewiesenen ADA zeigten weitestgehend keine neutralisierende Wirkung.

In der Studie LAL-CL06 wurden bei allen 31 Patienten (100 %) UE gemeldet, wobei bei 10/31 Patienten (32 %) mit der Therapie assoziierte UE auftraten. Die Mehrzahl der UE wurde als mild (84,6 %) und nicht schwerwiegend (97,3 %) eingestuft. SUE wurden bei 10/31 Patienten (32 %) dokumentiert und lediglich bei 3/31 Patienten (10 %) traten IAR auf. Nur bei 1/31 Patienten (3 %) führte ein UE zu einem Therapieabbruch und während der gesamten Studie ist kein Patient verstorben. Außerdem wurden nur bei 2/31 Patienten (6 %) Antikörper gegen Sebelipase alfa nachgewiesen, welche jedoch kein neutralisierendes Potenzial besaßen. Im Patientenregister ALX-LALD-501 wurden nur bei 28/89 europäischen jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten (31,5 %) UE gemeldet, wovon die meisten nicht schwer waren. Bei keinem der 6/89 Patienten (6,7 %), die ein SUE erlebten, wurde dies als Therapie-assoziiert eingestuft. 2/89 Patienten (2,2 %) hatten eine IAR. Nur 1/89 Patienten

(1,1 %) bildete Antikörper gegen Sebelipase alfa, die nicht neutralisierend waren. Auch während der Beobachtungsdauer im Rahmen des Patientenregisters war kein Patient verstorben.

Insgesamt weist Sebelipase alfa damit bei Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ein gutes Sicherheitsprofil auf und wurde von den Patienten gut vertragen. In der Doppelblindphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, sodass ein höherer oder geringerer Schaden von Sebelipase alfa für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht belegt ist.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Da es sich beim LAL-Mangel um eine genetische Erkrankung handelt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, gibt es generell keine Anzeichen, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen. Außerdem wurde in allen im Nutzendossier dargestellten klinischen Studien die Mehrheit der Patienten in europäischen Studienzentren untersucht und behandelt. So betrug der Anteil der Patienten in europäischen Zentren in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 mit Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter jeweils ca. 60 %. In den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08, in denen Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter untersucht wurden, war der Anteil der Patienten in europäischen Zentren mit 80 % bzw. 90 % noch höher. Somit sind die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Im Patientenregister ALX-LALD-501 werden weltweit Patienten mit LAL-Mangel unabhängig von einer Behandlung mit Sebelipase alfa beobachtet. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung konnten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 1. Juni 2020 lediglich 5 Patienten in Deutschland rekrutiert werden. Damit ist eine aussagekräftige Analyse der Ergebnisse ausschließlich für in Deutschland ansässige Patienten nicht möglich. Um dennoch eine bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse des Registers ALX-LALD-501 auf den deutschen Versorgungskontext zu ermöglichen, wurden im hier vorliegenden Dossier zusätzlich zu den Daten der globalen Patientenkohorte separat die Daten der Patienten aus Europa präsentiert, da die Versorgung der Patienten mit LAL-Mangel innerhalb Europas als vergleichbar betrachtet werden kann. Somit liefern insbesondere die Analysen der europäischen Patientenkohorte Ergebnisse, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

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

Zudem wurde sowohl in den klinischen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 als auch im Patientenregister ALX-LALD-501 unter der Behandlung mit Sebelipase alfa eine deutliche

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

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

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

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

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des*

*Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-260: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter	Erheblich
Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter	Beträchtlich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Für Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurden zusätzlich zu den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studie LAL-CL02 (ARISE) die Ergebnisse der offenen, einarmigen Studie LAL-CL06 berichtet, in der weitere 31 Patienten in einem Alter von mindestens 8 Monaten über eine Dauer von bis zu 144 Wochen (ca. 3 Jahre) mit Sebelipase alfa behandelt wurden. Damit liefert diese Studie unterstützende Evidenz zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa, insbesondere weil hier Patienten ab einem jüngeren Alter als in der Studie LAL-CL02 (ARISE) sowie Patienten mit einer schweren Leberdysfunktion (Child-Pugh-Klasse C) eingeschlossen werden konnten.

In den offenen, einarmigen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren bzw. bis zu 3 Jahren untersucht. Da diese Patientengruppe durch einen schnell progredienten und fatalen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist und betroffene Säuglinge ohne Behandlung

in den ersten drei bis zwölf Lebensmonaten versterben, wurde aufgrund von ethischen Aspekten in den beiden klinischen Studien auf eine parallele Kontrollgruppe verzichtet. Um dennoch einen Vergleich der Effekte von Sebelipase alfa mit jenen ohne Behandlung zu ermöglichen, wurden die Daten aus den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 mit den Daten der Patienten aus der retrospektiven historischen Kohortenstudie LAL-1-NH01 zum natürlichen Krankheitsverlauf verglichen. Somit wird im Nutzendossier die bestverfügbare Evidenz für die Population der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter vorgelegt. Die Durchführung und Auswertung der Studie LAL-CL08 war zudem Bestandteil der von der Zulassungsbehörde (EMA) beauftragten Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung und die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa vom 17. März 2016 war auch durch den Zeitpunkt der zu erwartenden Ergebnisse der Studie LAL-CL08 begründet (86, 87).

Die Einrichtung eines klinischen Registers, in dem ergänzend zu den Anforderungen der EMA zusätzliche Daten für die in Deutschland mit Sebelipase alfa behandelten Patienten erfasst werden, sowie die Vorlage von Daten aus dem Register, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte einer langfristigen Therapie mit Sebelipase alfa ermöglichen, zum Ablauf der Befristung waren ebenfalls begründend für die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa vom 17. März 2016 (86, 87). Dieser Anforderung ist die Alexion Pharma Germany GmbH mit der Vorlage der Daten aus dem Patientenregister ALX-LALD-501 im vorliegenden Nutzendossier nachgekommen.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Yost KJ, Eton DT. Combining Distribution- and Anchor-Based Approaches to Determine Minimally Important Differences. *Evaluation & the Health Professions*. 2005;28(2):172-91.
2. Dohil R, Schmeltzer S, Cabrera BL, Wang T, Durelle J, Duke KB, et al. Enteric-coated cysteamine for the treatment of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(9):1036-44.
3. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *Jama*. 2011;305(16):1659-68.
4. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:43.
5. European Medicines Agency. Kanuma: EPAR - Produktinformation. Stand: 04.05.2020 [updated 04.05.2020. Available from: [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004004/WC500192715.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf).
6. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
7. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Faderl S, Verstovsek S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia -comparison with historic experience. *Cancer*. 2005;103(10):2099-108.
8. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007;68(2):99-109.
9. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.
10. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). 2011(19.10.2020).
11. Karkmann K, Piecha F, Runzi AC, Schulz L, von Wulffen M, Benten D, et al. Management of compensated liver cirrhosis 2018 - Evidence based prophylactic measures. *Z Gastroenterol*. 2018;56(1):55-69.
12. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver Int*. 2012;32(1):79-84.
13. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
14. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2016;375(8):767-77.

15. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
16. Cordero-Espinoza L, Huch M. The balancing act of the liver: tissue regeneration versus fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(1):85-96.
17. Shang H, Wang Z, Song Y. Liver progenitor cells-mediated liver regeneration in liver cirrhosis. *Hepato Int*. 2016;10(3):440-7.
18. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020.
19. 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.
20. 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.
21. Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: Clinical, biochemical, and pathological studies. *The Journal of pediatrics*. 1977;90(6):910-4.
22. Hulkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology*. 2012;60(7):1107-13.
23. Cunha-Silva M, Marinho FRT, Oliveira PF, Lopes TM, Seva-Pereira T, Lorena SLS, et al. Retrospective analysis of hepatitis B virus chronic infection in 247 patients: clinical stages, response to treatment and poor prognostic factors. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(4):441-7.
24. Kohli R, Ratzu 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.
25. 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.
26. Alkhoury N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int*. 2013;33(1):79-85.
27. 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.
28. Canbay A, Müller 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.
29. Andruszkow J, Hartleben B, Schlue J, Ritz T, Knuchel R, Hasan A, et al. Staging of liver fibrosis in biliary atresia: Comparison of Chevallier and Ishak score as well as automated evaluation. *Pathologie*. 2019;40(1):85-92.
30. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-9.
31. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007;47(4):598-607.



32. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, Dienstag JL, Hoefs JC, Kleiner DE, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology*. 2010;51(2):585-94.
33. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A, Langner C, Dries V, Terracciano L, et al. Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis. *Der Pathologe*. 2004;25(5):337-48.
34. Westin J, Lagging LM, Wejstal R, Norkrans G, Dhillon AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver*. 1999;19(3):183-7.
35. Li F, Zhang H. Lysosomal acid lipase in lipid metabolism and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(5):850-6.
36. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
37. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.
38. Strebinger G, Müller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency - early diagnosis is the key. *Hepat Med*. 2019;11:79-88.
39. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(11):1224-9.
40. Weiss J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(26):447-52.
41. Tolman KG, Dalpiaz AS. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3(6):1153-63.
42. 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.
43. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al. Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen, AWMF-Register Nr. 021-025 (Version Januar 2015, Erstauflage). 2015(13.09.2018).
44. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al. S2k-Leitlinie Nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol*. 2015;53(7):668-723.
45. 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.
46. 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.
47. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(1):22-9.
48. Pacifico L, Celestre M, Anania C, Paolantonio P, Chiesa C, Laghi A. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification:relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatr*. 2007;96(4):542-7.

49. Burton BK. Supplemental Online Context. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2015;61:619-25.
50. Benevides GN, Miura IK, Person NC, Pugliese RPS, Danesi VLB, Lima FR, et al. Lysosomal acid lipase deficiency in Brazilian children: a case series. J Pediatr (Rio J). 2019;95(5):552-8.
51. 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.
52. Zhang B, Porto AF. Cholesteryl ester storage disease: protean presentations of lysosomal acid lipase deficiency. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2013;56(6):682-5.
53. Brown NF, Marks DJ, Smith PJ, Bloom SL. Splenomegaly. Br J Hosp Med (Lond). 2011;72(11):M166-9.
54. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal Acid Lipase Deficiencies: The Wolman Disease/Cholesteryl Ester Storage Disease Spectrum. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012.
55. 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.
56. Synageva BioPharma Corp. Final Clinical Study Report LAL-1-NH01 - A Retrospective Natural History Study of Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency / Wolman Phenotype. 2013.
57. WHO. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Group MGRS, editor2006.
58. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. Pediatrics. 1992;89(1):91-7.
59. Gerber LH, Weinstein AA, Mehta R, Younossi ZM. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. World J Gastroenterol. 2019;25(28):3669-83.
60. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:79.
61. Montan I, Lowe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. Value Health. 2018;21(11):1313-21.
62. Synageva Biopharma. Clinical Study Report LAL-CL03 - An Open Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SBC-102 in Children with Growth Failure Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency. 2014.
63. 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.
64. EMA. CHMP - Guideline on the clinical evaluation of medicinal products intended for treatment of Hepatitis B 2006 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003462.pdf)].

65. Himes RW, Barlow SE, Bove K, Quintanilla NM, Sheridan R, Kohli R. Lysosomal Acid Lipase Deficiency Unmasked in Two Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatrics*. 2016;138(4).
66. Liu Z, Ning H, Que S, Wang L, Qin X, Peng T. Complex association between alanine aminotransferase activity and mortality in general population: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2014;9(3):e91410.
67. Fouchier SW, Defesche JC. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(4):332-8.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
72. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen AÄB. Therapeutische Hämapheresen: Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V. 2003(13.09.2018).
73. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
74. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(12):1795-803.
75. Soufi M, Kurt B, Klaus G, Schäfer JR. Familiäre Hypercholesterinämie – eine häufige monogenetische Ursache der koronaren Herzkrankheit. *Herzmedizin*. 2009;26(3):115-22.
76. Béliard S, Boccara F, Cariou B, Carrié A, Collet X, Farnier M, et al. High burden of recurrent cardiovascular events in heterozygous familial hypercholesterolemia: The French Familial Hypercholesterolemia Registry. *Atherosclerosis*. 2018;277:334-40.
77. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124(20):2202-7.
78. Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events trial. *Circulation*. 1998;97(15):1446-52.
79. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
80. 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.

81. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), zuletzt geändert am 17. Mai 2018, in Kraft getreten am 8. August 2018. 2006.
82. Rasnake CM, Trumbo PR, Heinonen TM. Surrogate endpoints and emerging surrogate endpoints for risk reduction of cardiovascular disease. *Nutr Rev.* 2008;66(2):76-81.
83. FDA. Follow-up to the January 25, 2008 Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor). 2009(13.09.2018).
84. Mitka M. Amid lingering questions, FDA reprints LDL cholesterol-lowering medication. *Jama.* 2009;301(8):813-5.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Sebelipase alfa 2016 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1172/2015-12-22\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Sebelipase%20alfa.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1172/2015-12-22_Nutzenbewertung-G-BA_Sebelipase%20alfa.pdf)].
86. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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(14.09.2018).
87. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3664/2016-03-17_AM-RL-XII_Sebelipase-alfa_D-187_TrG.pdf)].
88. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a metaanalysis. *Jama.* 2012;307(12):1302-9.
89. 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).
90. 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.
91. Smith JD. Dysfunctional HDL as a diagnostic and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):151-5.
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.0. 2020.
93. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut.* 1999;45(2):295-300.
94. Huang IC, Thompson LA, Chi YY, Knapp CA, Revicki DA, Seid M, et al. The linkage between pediatric quality of life and health conditions: establishing clinically meaningful cutoff scores for the PedsQL. *Value Health.* 2009;12(5):773-81.
95. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr.* 2003;3(6):329-41.

96. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2020.
97. 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.
98. ClinicalTrials.gov. LAL-CL02: Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy (ARISE) in Participants With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (ARISE) 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757184>].
99. EU Clinical Trials Register. LAL-CL02: A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study of SBC-102 in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency (ARISE [Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy]) 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002750-31/results>].
100. ICTRP Search Portal. LAL-CL02: A study of SBC-102 (enzyme replacement therapy) in patients with lysosomal acid lipase deficiency. 2019.
101. ICTRP Search Portal. LAL-CL02: Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy (ARISE) in Participants With Lysosomal Acid Lipase Deficiency ARISE 2020 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757184>].
102. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Sebelipase alfa (Kanuma®) - Synageva BioPharma Limited - Modul 4 A - Lysosomale Saure Lipase-Mangel. 2016.
103. Synageva Biopharma. Clinical Study Report LAL-CL02 - A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of SBC-102 in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency - ARISE. 2014.
104. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL02 Clinical study report. 2019.
105. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020;41(1):111-88.
106. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. AWMF-Register-Nr. 053-024 DEGAM-Leitlinie Nr. 19 - Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. 2018.
107. 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.
108. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL02 (G-BA ad hoc analysis). 2020.
109. Alexion Pharmaceuticals Inc. Table 5: LAL-CL02 Number and Percent of Subjects with Abnormal MRI Liver Volume at Baseline with Post Baseline Normalization. 2020.
110. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL03 Final clinical study report. 2018.
111. 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.
112. ClinicalTrials.gov. LAL-CL03: Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Sebelipase Alfa in Children With Growth Failure Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01371825?term=LAL-CL03&draw=2&rank=1>].
113. EU Clinical Trials Register. LAL-CL03: An Open Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SBC-102 in Children with Growth Failure Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000032-28/results>].

114. ICTRP Search Portal. LAL-CL03: A research study to look at the safety, effectiveness and the effects on the body of a new drug, SBC-102, in children with growth problems caused by a deficiency in the enzyme that breaks down fats 2018 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000032-28-GB>].
115. ClinicalTrials.gov. LAL-CL06: Safety and Efficacy Study of Sebelipase Alfa in Participants With Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02112994>].
116. EU Clinical Trials Register. LAL-CL06: A Multicenter, Open-Label Study of Sebelipase Alfa in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004287-30/results>].
117. ICTRP Search Portal. LAL-CL06: Safety and Efficacy Study of Sebelipase Alfa in Participants With Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2019 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112994>].
118. ClinicalTrials.gov. LAL-CL08: Clinical Study In Infants With Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193867>].
119. EU Clinical Trials Register. LAL-CL08: A Phase 2, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, and Pharmacokinetics of Sebelipase Alfa in Infants with Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000533-22/results>].
120. ICTRP Search Portal. LAL-CL08: Clinical Trial in Infants With Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2017 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193867>].
121. ICTRP Search Portal. LAL-CL08: Study of sebelipase alfa in young children with Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LALD) 2019 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000533-22-GB>].
122. ClinicalTrials.gov. ALX-LALD-501: Lysosomal Acid Lipase (LAL) Deficiency Registry 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01633489>].
123. ICTRP Search Portal. Lysosomal Acid Lipase (LAL) Deficiency Registry ALX-LALD-501 2019 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01633489>].
124. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sebelipase alfa. 2018.
125. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL06 - 144-Week Clinical Study Report. 2018.
126. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL06 Data poster. Presented at the 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, October 20–24, 2017, Washington, DC. 2017.
127. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL08 Report body. 2019.
128. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL08 Data poster. Presented at the Annual Meeting of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, November 1–4, 2017, Las Vegas, NV. 2017.
129. 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. WORLD symposium2018.

130. ClinicalTrials.gov. LAL-1-NH01: A Retrospective Natural History Study of Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency/Wolman Phenotype 2016 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358370>].
131. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol ALX-LALD-501 an observational disease and clinical outcomes registry of patients with lysosomal acid lipase (LAL) deficiency. 2016.
132. EMA. ICH Topic E 10 Choice of Control Group in Clinical Trials 2001 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002925.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf)].
133. Lee YH, Hsu CY, Chu CW, Liu PH, Hsia CY, Huang YH, et al. A new Child-Turcotte-Pugh class 0 for patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact and ability to improve the current staging systems. *PLoS One*. 2014;9(6):e99115.
134. Manns MP, Schneidewind S. *Praxis der Hepatologie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016. 279 p.
135. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL-CL08 - Post hoc - Tabelle 14-2-2-1-2-1: Summary of Abdominal Ultrasound Results in Multiples of Normal by Visit. 2020.
136. Kuczmarski RJ et al. CDC Growth Charts: United States. *Advanced Data*. 2000;324.
137. Alexion Pharmaceuticals Inc. German Kanuma-Dossier, GBA-2020 LAL-CL03. 2020.
138. Alexion Pharmaceuticals Inc. German Kanuma-Dossier, GBA-2020 LAL-CL06. 2020.
139. Alexion Pharmaceuticals Inc. German Kanuma-Dossier, GBA-2020 LAL-CL08. 2020.
140. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL Deficiency Registry, GBA Analysis, Country = Europe. 2020.
141. Alexion Pharmaceuticals Inc. LAL Deficiency Registry, GBA Analysis, Country = Global. 2020.
142. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALX-LALD-501, Epidemiological and Statistical Analysis Plan, Version 1.0. 2020.
143. ClinicalTrials.gov. LAL-EA01: An Expanded Access Protocol for Sebelipase Alfa for Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2016 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02376751>].
144. ClinicalTrials.gov. LAL-CL01: Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Adult Participants With Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01307098>].
145. ClinicalTrials.gov. LAL-CL04: Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Adult Subjects With Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01488097>].
146. ClinicalTrials.gov. ALX-LAL-502: Screening for Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2017 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926872>].
147. ClinicalTrials.gov. 2012P000418: Identification of Undiagnosed Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2013 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01716728>].
148. ClinicalTrials.gov. 20-31520: In Utero Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases (IUERT) 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04532047>].
149. EU Clinical Trials Register. LAL-CL04: An Open Label Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of SBC-102 in Adult Subjects with Liver Dysfunction Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment in Study LAL-CL01 2019 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001513-13/results>].

150. EU Clinical Trials Register. LAL-CL05: An Open Label Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of SBC 102 in Children with Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment with SBC-102 2011 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002880-42/GB>].
151. EU Clinical Trials Register. LAL-CL01: An open label multicenter study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of SBC-102 in adult patients with liver dysfunction due to lysosomal acid lipase deficiency 2016 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024068-16/results>].
152. EU Clinical Trials Register. 361.11: A phase II multicentre, randomized, controlled open-label study on the use of anti-thymocyte globulin and rituximab for immunomodulation of graft-versus-host disease in allogeneic matched transplants for non malignancies 2012 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004730-34/IT>].
153. ICTRP Search Portal. LAL-EA01: An Expanded Access Protocol for Sebelipase Alfa for Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2015 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376751>].
154. ICTRP Search Portal. LAL-CL04: Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Adult Subjects With Lysosomal Acid Lipase Deficiency 2017 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488097>].
155. ICTRP Search Portal. LAL-CL05: Children With Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment With SBC-102 2017 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01473875>].
156. ICTRP Search Portal. LAL-CL04: A research study to look at the long-term safety, effectiveness and the effects on the body of a new drug, SBC-102, in adults with liver problems caused by a deficiency in the enzyme that breaks down fats. This is an extension study for those subjects who previously received treatment in study LAL-CL01 2018 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001513-13-CZ>].
157. ICTRP Search Portal. LAL-CL05: A research study to look at the safety, effectiveness and the long-term effects on the body of a new drug, SBC-102, in children with growth problems caused by a deficiency in the enzyme that breaks down fats who were previously treated with SBC-102 2013 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002880-42-GB>].
158. ICTRP Search Portal. LAL-CL04: A research study to look at the long-term safety, effectiveness and the effects on the body of a new drug, SBC-102, in adults with liver problems caused by a deficiency in the enzyme that breaks down fats. This is an extension study for those subjects who previously received treatment in study LAL-CL01 2019 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001513-13-GB>].
159. ICTRP Search Portal. LAL-CL01: SBC-102 in patients with liver dysfunction due to LAL deficiency 2012 [Available from: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024068-16-GB>].



**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	19.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (9)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	EMB.EXACT.EXPLODE(sebelipase alfa)	205
S2	all(Sebelipase)	219
S3	all(Kanuma)	166
S4	sbc 102 OR sbc102 OR sbc-102	51
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	393
S6	EMB.EXACT.EXPLODE(Wolman disease)	683
S7	EMB.EXACT.EXPLODE(cholesterol ester storage disease)	332
S8	all(acid* pre/0 lipase* near/5 deficienc*)	516
S9	all(LAL near/5 deficienc*)	301
S10	all(LAL-D)	284
S11	all(Wolman* pre/0 diseas*)	722
S12	all(Cholester* pre/0 Ester* pre/0 Storang* near/5 Diseas*)	461
S13	S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6	1240
S14	S13 AND S5	193
S15	S14 AND la(English OR German)	190
S16	ti,ab(random*)	1599242
S17	all(placeholder*)	473908
S18	ti,ab("double-blind*")	218755
S19	S18 OR S17 OR S16	1870450
S20	S19 AND S15	41
		36°
S21	S15 NOT S20	149
S22	S21 AND ((EMB.EXACT.EXPLODE("human")) OR (ti,ab(human\$1)))	146
S23	S21 NOT ((EMB.EXACT.EXPLODE("animal")) OR (ti,ab(animals\$1 OR non-human\$1 OR nonhuman\$1)))	3
S24	S22 OR S23	149
S25	S24 NOT dtype(Conference Abstract)	67
		53°

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	19.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (9) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (10)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	all(Sebelipase)	49
S2	all(Kanuma)	98
S3	sbc 102 OR sbc102 OR sbc-102	97
S4	S3 OR S2 OR S1	237
S5	MESH.EXACT.EXPLODE(Wolman disease)	243
S6	MESH.EXACT.EXPLODE(Cholesterol Ester Storage Disease)	329
S7	all(acid* pre/0 lipase* near/5 deficienc*)	240
S8	all(LAL near/5 deficienc*)	112
S9	all(LAL-D)	150
S10	all(Wolman* pre/0 diseas*)	305
S11	all(Cholester* pre/0 Ester* pre/0 Storag* near/5 Diseas*)	277
S12	S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5	640
S13	S12 AND S4	44
S14	S13 AND la(English OR German)	44
S15	dtype(randomized controlled trial)	516134
S16	dtype(controlled clinical trial)	330318
S17	ab(randomized)	591321
S18	ab(placebo)	211966
S19	MESH.EXACT.EXPLODE(clinical trials as topic)	347489
S20	ab(randomly)	342528
S21	ti(trial)	301649
S22	S21 OR S20 OR S19 OR S18 OR S17 OR S16 OR S15	1441015
S23	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4745616
S24	S22 NOT S23	1333357
S25	dtype(randomized controlled trial)	516134
S26	all(randomized)	921514
S27	all(placebo*)	238032
S28	S27 OR S26 OR S25	992058
S29	S24 AND S14	7

S30	S28 AND S14	5
S31	S29 OR S30	7°
S32	S14 NOT S31	37
S33	S32 AND ((MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")) OR (ti,ab(human\$1)))	31
S34	S32 NOT ((MESH.EXACT.EXPLODE("Animals")) OR (ti,ab(animal\$1 OR non-human\$1 OR nonhuman\$1)))	10
S35	S33 OR S34	37°

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	19.10.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1999 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Nicht zutreffend	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(Sebelipase)	27
2	(Kanuma)	3
3	(sbc 102 or sbc102 or sbc-102)	4
4	#1 or #2 or #3	30
5	MeSH descriptor: [Wolman Disease] explode all trees	3
6	MeSH descriptor: [Cholesterol Ester Storage Disease] explode all trees	3
7	acid* and lipase* and deficienc*	43
8	LAL and deficienc*	35
9	LAL-D	15
10	Wolman* Diseas*	22
11	(Cholester* and Ester* and Storag* and Diseas*)	6
12	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	72
13	#4 and #12	26

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine separate Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sebelipase alfa wurde die in Anhang 4-A1 dargestellte Suchstrategie verwendet.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Bei der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurden keine separate Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	Sebelipase OR kanuma OR SBC-102 OR SBC102 OR "SBC 102" OR registry [OTHER TERMS]   (Wolman AND Disease) OR (Cholesterol AND Ester AND Storage AND Disease) OR (Lal AND deficiency) [CONDITION/DISEASE]
<b>Treffer</b>	11

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Sebelipase OR Kanuma OR SBC-102 OR SBC102 OR "Wolman Disease" OR "Cholesterol Ester Storage Disease" OR "Lal deficiency"
<b>Treffer</b>	8

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Sebelipase AND Wolman disease OR Sebelipase AND Cholesterol Ester Storage Disease OR Sebelipase AND LAL deficiency OR Kanuma AND Wolman disease OR Kanuma AND Cholesterol Ester Storage Disease OR Kanuma AND LAL deficiency OR SBC-102 AND Wolman disease OR SBC-102 AND Cholesterol Ester Storage Disease OR SBC-102 AND LAL deficiency OR SBC102 AND Wolman disease OR SBC102 AND Cholesterol Ester Storage Disease OR SBC102 AND LAL deficiency OR registry AND Wolman disease OR registry AND Cholesterol Ester Storage Disease OR registry AND LAL deficiency
<b>Treffer</b>	36 Einträge, davon 14 Studien

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Burton B. (2015). Results of a global phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of sebelipase alfa as an enzyme replacement therapy in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. <i>Molecular genetics and metabolism</i> , 114(2), pp.S27	A8: Konferenzbeitrag
2	Burton B, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Valayannopoulos V, Yang Y, Eckert S, Rojas-Caro S, and Quinn AG. (2015). Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: results of a phase 3 trial. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> , 38(1), pp.S57	A8: Konferenzbeitrag
3	Burton BK, Feillet F, Furuya K, Friedman M, Marulkar S, and Balwani M. (2017). Long-term benefit of sebelipase alfa over 100 weeks in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency (arise study). <i>Hepatology (baltimore, and md.)</i> , 66, pp.433A	A8: Konferenzbeitrag
4	Burton B, Feillet F, Furuya K, Marulkar S, and Balwani M. (2019). Benefits of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency are sustained for up to 5 years (Arise study). <i>Hepatology v70 suppl.1</i> , 70, pp.103A	A8: Konferenzbeitrag
5	Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, Friedman M, Marulkar S, Ezgu F, Zaki O, Gargus JJ, Hughes J, Plantaz D, Vara R, Eckert S, Arnoux J-B, Brassier A, Le Quan Sang K-H, and Valayannopoulos V. (2017). Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. <i>Orphanet journal of rare diseases</i> , 12(1) (no pagination), pp.	A5: Es handelt sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie.
6	Rojas-Caro S, Baric I, Camarena Grande C, Coker M, Deegan P, DiRocco M, Ezgu FS, Feillet F, Malinova V, Mengel E, Murphy E, Pastor Rosado J, Rahman Y, Scarpa M, Schwab KO, Smolka V, Taybert J, Valayannopoulos V, Yang Y, and Quinn A. (2015). Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: results of a phase 3 trial. <i>Journal of hepatology</i> , 62, pp.S811	A8: Konferenzbeitrag
7	Rojas-Caro S, Balwani M, Bialer M, Camarena Grande C, Consuelo Sanchez A, Suheyl Ezgu F, Kostyleva M, Laukaitis C, Malinova V, Neilan E, Peters H, Rahman Y, Scarpa M,	A8: Konferenzbeitrag



Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	Smolka V, Taybert J, Valayannopoulos V, Zenia M, Yang Y, Eckert S, and Quinn A. (2015). Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: results of a phase 3 trial. <i>Atherosclerosis</i> , 241(1), pp.e25	
8	Rojas-Caro S, Burton B, Valayannopoulos V, Balwani M, Kane J, Goodman Z, Yang Y, and Quinn A. (2015). Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: results of a phase 3 trial. <i>Journal of clinical lipidology</i> , 9(3), pp.429	A8: Konferenzbeitrag
9	Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T, Balwani M, Breen C, Deegan PB, Enns GM, Jones SA, Kane JP, Stock EO, Tripuraneni R, Eckert S, Schneider E, Hamilton G, Middleton MS, Sirlin C, Kessler B, Bourdon C, Boyadjiev SA, Sharma R, Twelves C, Whitley CB, and Quinn AG. (2014). Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. <i>Journal of hepatology</i> , 61(5 // UL1TR000067 (NCATS) *National Center for Advancing Translational Sciences* // UL1TR000067 (NIH)), pp.1135	A5: Es handelt sich um eine Extensionsstudie, die nicht randomisiert kontrolliert war.

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine separate Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Balwani Manisha, Breen Catherine, Enns Gregory M, Deegan Patrick B, Honzik Tomas, Jones Simon, Kane John P, Malinova Vera, Sharma Reena, Stock Eveline O, Valayannopoulos Vassili, Wraith J Edmond, Burg Jennifer, Eckert Stephen, Schneider Eugene, and Quinn Anthony G. (2013). Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. <i>Hepatology (Baltimore, and Md.)</i> , 58(3), pp.950-7	A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte entsprechen die Studie einer Fallserie.
2	Malinová Věra, Balwani Manisha, Sharma Reena, Arnoux Jean-Baptiste, Kane John, Whitley Chester B, Marulkar Sachin,	A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	and Abel Florian. (2020). Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. <i>Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver</i> , 40(9), pp.2203-2214	(n = 5 bzw. n = 3) entspricht die Studie einer Fallserie.

#### **Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)**

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

#### **Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Bei der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die Liste aller ausgeschlossenen Studien ist in Anhang 4-D4 dargestellt.

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurden keine separate Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT02376751 (LAL-EA01)	An Expanded Access Protocol for Sebelipase Alfa for Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (143)	A5: Expanded Access Protocol
2	NCT01307098 (LAL-CL01)	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Adult Participants With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (144)	A2: Kein Patient wurde im Studienverlauf gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fachinformation mit Sebelipase alfa behandelt. A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte (n = 3) entspricht

			die Studie einer Fallserie.
3	NCT01488097 (LAL-CL04)	Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Adult Subjects With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (145)	A2: Erst ab Woche 5 wurde mindestens ein Patient gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fachinformation mit Sebelipase alfa behandelt. A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte (n = 5 bzw. n = 3) entspricht die Studie einer Fallserie.
4	NCT02926872 (ALX-LAL-502)	Screening for Lysosomal Acid Lipase Deficiency (146)	A5: Screening
5	NCT01716728 (2012P000418)	Identification of Undiagnosed Lysosomal Acid Lipase Deficiency (147)	A2: Keine Applikation von Sebelipase alfa
6	NCT04532047 (20-31520)	In Utero Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases (IUERT) (148)	A1: Pränatale Therapie A8: Noch sind keine Ergebnisse verfügbar, weil die Studie erst am 01.12.2020 beginnen soll.
EU Clinical Trials Register			
7	2011-001513-13 (LAL-CL04)	An Open Label Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of SBC-102 in Adult Subjects with Liver Dysfunction Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment in Study LAL-CL01 (149)	A2: Erst ab Woche 5 wurde mindestens ein Patient gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fachinformation mit Sebelipase alfa behandelt. A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte (n = 5 bzw. n = 3) entspricht die Studie einer Fallserie.
8	2011-002880-42 (LAL-CL05)	An Open Label Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of SBC 102 in Children with Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment with SBC-102 (150)	Die Ergebnisse der Studie sind im Studienbericht der Studie LAL-CL03 enthalten.
9	2010-024068-16 (LAL-CL01)	An open label multicenter study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of SBC-102 in adult patients with liver dysfunction due to lysosomal acid lipase deficiency. (151)	A2: Kein Patient wurde im Studienverlauf gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fachinformation mit Sebelipase alfa behandelt. A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte (n = 3) entspricht die Studie einer Fallserie.
10	2011-004730-34 (361.11)	A phase II multicentre, randomized, controlled open-label study on the use of anti-thymocyte globulin and rituximab for immunomodulation of graft-versus-host disease in allogeneic matched	A1: Kein Patient hatte einen LAL-Mangel. A2: Sebelipase alfa war

		transplants for non malignancies (152)	nicht das Prüfmedikament
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal			
11	NCT02376751 (LAL-EA01)	An Expanded Access Protocol for Sebelipase Alfa for Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (153)	A5: Expanded Access Protocol
12	NCT01488097 (LAL-CL04)	Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of SBC-102 (Sebelipase Alfa) in Adult Subjects With Lysosomal Acid Lipase Deficiency (154)	A2: Erst ab Woche 5 wurde mindestens ein Patient gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fachinformation mit Sebelipase alfa behandelt. A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte (n = 5 bzw. n = 3) entspricht die Studie einer Fallserie.
13	NCT01473875 (LAL-CL05)	Children With Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment With SBC-102 (155)	Die Ergebnisse der Studie sind im Studienbericht der Studie LAL-CL03 enthalten.
14	EUCTR2011-001513-13-CZ (LAL-CL04)	A research study to look at the long-term safety, effectiveness and the effects on the body of a new drug, SBC-102, in adults with liver problems caused by a deficiency in the enzyme that breaks down fats. This is an extension study for those subjects who previously received treatment in study LAL-CL01 (156)	A2: Erst ab Woche 5 wurde mindestens ein Patient gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fachinformation mit Sebelipase alfa behandelt. A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte (n = 5 bzw. n = 3) entspricht die Studie einer Fallserie.
15	EUCTR2011-002880-42-GB (LAL-CL05)	A research study to look at the safety, effectiveness and the long-term effects on the body of a new drug, SBC-102, in children with growth problems caused by a deficiency in the enzyme that breaks down fats who were previously treated with SBC-102 (157)	Die Ergebnisse der Studie sind im Studienbericht der Studie LAL-CL03 enthalten.
16	EUCTR2011-001513-13-GB (LAL-CL04)	A research study to look at the long-term safety, effectiveness and the effects on the body of a new drug, SBC-102, in adults with liver problems caused by a deficiency in the enzyme that breaks down fats. This is an extension study for those subjects who previously received treatment in study LAL-CL01 (158)	A2: Erst ab Woche 5 wurde mindestens ein Patient gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fachinformation mit Sebelipase alfa behandelt. A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte (n = 5 bzw. n = 3) entspricht die Studie einer Fallserie.
17	EUCTR2010-024068-16-GB (LAL-CL01)	SBC-102 in patients with liver dysfunction due to LAL deficiency (159)	A2: Kein Patient wurde im Studienverlauf gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Fachinformation

			mit Sebelipase alfa behandelt. A5: Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Kohorte (n = 3) entspricht die Studie einer Fallserie.
Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)			
18	-	KANUMA 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - OP10ml	A5: keine Studie A4: keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-261 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-261 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAL-CL02 (ARISE)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nachweis der Wirksamkeit von Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo, beruhend auf der Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT) in Patienten mit Lysosomale Saure Lipase (LAL)-Mangel.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	<b>Studiendesign</b>	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf die Behandlung mit Sebelipase alfa- oder Placebo-Infusionen. Die Studie besteht aus einer 6-wöchigen Screening-Periode, einer 20-wöchigen doppelblinden Behandlungsperiode und einer offenen Periode von bis zu 130 Wochen sowie einem Nachbeobachtungs-Anruf per Telefon mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die offene Periode wurde durch konsekutive Amendments bis 152 Wochen erweitert.</p> <p>Die Patienten der Placebo-Gruppe gingen mit Eintritt in die offene Studienphase in die Sebelipase alfa-Behandlungs-Gruppe über (Cross-over).</p> <p>Die Patienten wurden nach Abschluss aller Screening-Untersuchungen und nach nachgewiesener Studieneignung randomisiert. Die Randomisierung war nach den folgenden Parametern stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter bei Randomisierung (&lt; 12 Jahre; ≥ 12 Jahre);</li> <li>• mittlerer ALT-Level bei Screening (&lt; 3x ULN; ≥ 3x ULN) und</li> <li>• Einnahme von lipidsenkender Medikation (LLM) (ja; nein).</li> </ul> <p>Von 66 Patienten wurden 36 auf die Behandlung mit Sebelipase alfa und 30 Patienten auf Placebo randomisiert.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Original-Studienprotokoll ist auf den 20. Juli 2012 datiert. Am 5. März 2013 gab es ein länderspezifisches Amendment für Japan (Amendment 1). Am 10. April 2013 gab es ein länderspezifisches Amendment für die Tschechische Republik (Amendment 2). Am 18. April 2013 folgte ein länderspezifisches Amendment für Deutschland (Amendment 3). Das globale Amendment 4 datiert auf den 30. Januar 2015 und wurde am 16. März 2015 durch ein länderspezifisches Amendment 4.1 (Japan, Tschechische Republik, Deutschland) ergänzt. Amendment 5 (Global) trat am 20. November 2015 in Kraft. Amendment 5.2 folgte am 14. Januar 2016 und war spezifisch für Deutschland.</p> <p><b>Änderungen zu Amendment 1 (Japan):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das Einschlusskriterium einer Einwilligungserklärung für „Personen &lt; 18 Jahren“ wurde auf „minderjährige</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Personen je nach lokalen Regelungen“ geändert, um den lokalen Gegebenheiten Rechenschaft zu tragen (z.B. Volljährigkeit erst ab 20 Jahren).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definition der offenen Behandlungsphase der Studie als „Studienwoche 22 bis Studienende“ statt „Studienwoche 24 bis Studienende“, da dies der korrekten Phase entspricht</li> </ul> <p><b>Änderung zu Amendment 2 (Tschechische Republik):</b>  Pädiatrische Patienten (&lt; 18 Jahre bei Randomisierung) müssen an Studienwoche 0, 2, 22 und 24 für mind. 4 Stunden nach der Infusion für eine zusätzliche Sicherheitsbeobachtung am Studienstandort bleiben (auf Forderung des SUKL, dass Kinder an den ersten 2 Infusionen mind. 4 Stunden beobachtet werden sollen).</p> <p><b>Änderungen zu Amendment 3 (Deutschland):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfügen von Text: Die Prüfärzte und der Sponsor müssen sich an die Zeitpläne der Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen (UE), an die formalen Vorgaben und die Anforderungen der verschiedenen Instanzen halten, für die sie verantwortlich sind. Der Sponsor oder die beauftragte Person wird alle meldepflichtigen Ereignisse an alle Zulassungsbehörden (einschl. der EMA), IEC oder IRB und Prüfstellen berichten, je nach Vorgabe der lokalen Vorschriften.</li> <li>• Vermutete unerwartete schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (SUSAR, Suspected unexpected serious adverse reactions) und andere meldepflichtige Ereignisse (§ 7.4.3) müssen dem Sponsor oder der beauftragten Person beschleunigt, entsprechend der Zeitpläne in Abschnitt 7.4.3, berichtet werden. SUSAR sind UE, die: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ unerwartet und</li> <li>○ schwerwiegend sind.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Änderungen zu Amendment 4 (Global):</b>  LAL-Enzym-Aktivität und DNA-Blutprobenahme gelten als Ausnahmen von den beim Re-Screening zu wiederholenden Verfahren.  Vor jeder Dosisänderung oder Änderung in der lipidsenkenden Medikation müssen weitere Serumproben (Serumlipide, Serum-Leberwerte, Hämatologie und klinische Chemie) entnommen werden.  4 bis 8 Wochen nach jeder Dosisänderung müssen Serumlipide und Serum-Leberwerte überprüft werden.  12 Wochen nach jeder Dosisänderung müssen weitere Blutproben (Serum-Lipide, Serum-Leberwerte, Hämatologie und klinische Chemie) entnommen werden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Terminologie "unangemessene klinische Antwort" wurde entfernt und durch "Kriterien für die Dosisescalation" ersetzt.</p> <p>Der Zeitrahmen für die Bereitstellung mit Folgeinformationen zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) oder IAR wurde gegenüber dem Sponsor von 48 Stunden auf 24 Stunden geändert.</p> <p>Es wurde ein Zeitrahmen für die Meldung von Folgeinformationen festgelegt. Ein Hinweis, dass alle lokalen Sicherheitsanforderungen erfüllt werden, wurde ergänzt.</p> <p><b>Änderungen zu Amendment 4.1 (Japan, Tschechische Republik, Deutschland):</b></p> <p>LAL-Enzym-Aktivität und DNA-Blutprobenahme gelten als Ausnahmen von den beim Re-Screening zu wiederholenden Verfahren.</p> <p>Die Überwachung der Vitalzeichen nach Dosiserhöhungen wurde die 12 folgenden Wochen auf zwei Stunden nach Dosisgabe festgelegt, wenn der Patient in der Vergangenheit für eine Reduktion der Vitalzeichenüberwachung in Frage kam.</p> <p>Für die ersten 12 Wochen nach einer Dosiserhöhung wurde die Empfehlung hinzugefügt, die Infusion über zwei Stunden zu verabreichen.</p> <p>Die Probanden mit Dosiserhöhungen, die die Infusion zu Hause bekamen, mussten die veränderte Dosis für mindestens 12 Wochen im Studienzentrum erhalten, und den Bestimmungen der Laboruntersuchungen und Vitalzeichenkontrollen für Dosisescalationen folgen.</p> <p>Die Verdünnung der Studienmedikation wurde verändert und es wurde ein Verweis auf das IMP-Handbuch hinzugefügt.</p> <p>Der Hinweis, dass die IMP-Infusionsrate 4 mL/kg/h nicht überschreiten soll, wurde hinzugefügt.</p> <p>Der Zeitrahmen für die Bereitstellung mit Folgeinformationen zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) oder IAR gegenüber dem Sponsor wurde von 48 Stunden auf 24 Stunden geändert.</p> <p>Der Screeningzeitraum erstreckt sich bis Tag 0.</p> <p>Die Sponsorenschaft wurde in Alexion Pharmaceuticals, Inc. (Alexion), 352 Knotter Drive, Cheshire, CT 06410, USA, geändert.</p> <p><b>Änderungen zu Amendment 5 (Global):</b></p> <p>Die offene Verlängerungsperiode wurde von 130 Wochen (von Woche 22 bis 152) um 104 Wochen verlängert, um sicherzustellen, dass alle Patienten weiterhin Zugang zur Behandlung haben, bis Sebelipase alfa in ihrer Studienregion registriert und verfügbar ist.</p> <p>Es wurde eine zusätzliche Leberbiopsie während der Langzeitbehandlung in der offenen Verlängerungsperiode hinzugefügt. Diese Biopsie kann optional zwischen Woche 104 und Woche 152 durchgeführt werden und soll</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zusätzliche Daten zur Verbesserung der Leberhistopathologie während der Langzeitbehandlung mit Sebelipase alfa liefern.</p> <p>Im Rahmen von Dosisanpassungen werden zusätzliche PK- und ADA-Untersuchungen zur ersten verändert dosierten Infusion durchgeführt. Diese zusätzlichen Daten sollen die Bewertung der Beziehung zwischen Immunogenität, Sebelipase alfa-Exposition und klinischem Ansprechen während der Langzeitbehandlung mit Sebelipase alfa ermöglichen.</p> <p><b>Änderungen zu Amendment 5.2 (Deutschland):</b></p> <p>Beschleunigung der Berichterstattung: Alle SUE und alle moderaten oder schweren IAR (schwerwiegend und nicht schwerwiegend), unabhängig von der erhaltenen Behandlung der Person, müssen dem Sponsor oder Beauftragten sofort und nicht später als 24 Stunden nach Kenntnisnahme gemeldet werden.</p> <p>Verdachtsfälle einer schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkung (SUSAR) und andere meldepflichtige Ereignisse (vgl § 7.4.3) müssen dem Sponsor oder Beauftragten in beschleunigter Weise nach den in Abschnitt 7.4.3 beschriebenen Zeitvorgaben mitgeteilt werden.</p> <p>SUSAR sind UE, die auf das Prüfpräparat (IMP) oder wahrscheinlich auf das IMP zurückzuführen sind und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwartet und</li> <li>• schwerwiegend sind.</li> </ul> <p>Regelmäßige Berichterstattung an die Aufsichtsbehörden werden vom Sponsor gemäß den nationalen und lokalen Vorschriften durchgeführt.</p>
<b>4</b>	<b>Probanden / Patienten</b>	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Ein für die Studie geeigneter Patient musste alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Person und/oder dessen Eltern oder Erziehungsberechtigte verstehen die vollständigen Ziele und Auswirkungen der Studie, einschließlich möglicher Risiken und Nebenwirkungen, und sind gewillt und fähig alle vorgeschriebenen Studienmethoden (einschließlich Leberbiopsie und MRT-Messungen, sofern geeignet) durchzuführen sowie gaben die Einverständniserklärung bevor jedwede Studienmethode durchgeführt wurde. Falls der Patient &lt; 18 Jahre war, hat er/sie dazu eingewilligt, wenn dies von den lokalen Vorschriften nötig war und er/sie als hierfür fähig eingeschätzt wurde.</li> <li>• Die Person war zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung <math>\geq 4</math> Jahre.</li> <li>• Die Person hatte einen zum Screening-Zeitpunkt mittels DBS (Dried blood spot) nachgewiesenen Mangel der Aktivität des Enzyms LAL, basierend auf der LAL-Defizienz-Definition des zentralen Labors, welches die Analysen durchgeführt hat.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Person hatte einen ALT-Wert <math>\geq 1,5x</math> ULN (basierend auf Alters- und Gewichts-spezifischen Normalwerten des zentralen Labors, welches die Analysen durchführt) an zwei aufeinander folgenden Screening-ALT-Messungen, die mindestens mit einer Woche Abstand bestimmt wurden.</li> <li>• Bei gebärfähigen Frauen             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ muss ein negativer Serum-Schwangerschaftstest zum Screening vorliegen,</li> <li>○ darf nicht gestillt werden und</li> <li>○ muss das Einverständnis zur Verwendung einer medizinisch akzeptierten Methode der Schwangerschaftsverhütung vom Screening-Besuch bis vier Wochen nach der letzten Studienmedikation unter diesem Protokoll vorliegen. Eine gebärfähige Frau war definiert als eine Frau nach der Menarche, bei der keine Hysterektomie und keine bilaterale Ovariectomie oder medizinisch dokumentierte Ovarialinsuffizienz vorlag, sowie die nicht postmenopausal war.</li> </ul> </li> <li>• Sofern Lipidsenkende Medikation eingenommen wurde, musste eine stabile Dosis der Medikation für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung vorliegen und die Person musste einwilligen, diese Dosis mindestens während der ersten 32 Wochen der Studienbehandlung stabil beizubehalten.</li> <li>• Sofern Medikamente für die Behandlung von nicht-alkoholischer Fettleber (NAFLD) eingenommen wurden (z.B. Glitazone, hochdosiertes Vitamin E, Metformin, Ursodesoxycholsäure), musste der Patient eine stabile Dosis für mindestens 16 Wochen vor Randomisierung einnehmen und einwilligen, diese stabile Dosis für mindestens 32 Wochen der Studienbehandlung beizubehalten.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient wies eine schwere Leberfunktionsstörung auf (Child-Pugh Klasse C).</li> <li>• Der Patient hatte andere medizinische Konditionen oder Komorbiditäten, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Studien-Therapieadhärenz oder Dateninterpretation beeinträchtigen könnten. Diese beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf: bekannte Gründe einer anderen aktiven Lebererkrankung als LAL-Mangel (z.B. exzessiver Alkoholkonsum), HIV, schlecht-kontrollierter Diabetes oder Krebs (anderer als nicht-Melanom-Hautkrebs).</li> <li>• Der Patient hatte bereits eine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation.</li> <li>• Der Patient bekam eine Behandlung mit hoher Dosierung von Kortikosteroiden (akut oder chronisch) innerhalb von 26 Wochen vor Randomisierung (Anmerkung: Patienten mit einer Dauertherapie einer geringen Dosis oraler, intranasaler, topikaler oder inhalierter Kortikosteroide wurden als für die Studie geeignet eingeschätzt).</li> <li>• Der Patient nahm innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung an einer klinischen Studie mit einem investigativen Arzneimittel teil.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient hatte eine bekannte Hypersensitivität gegenüber Eiern.</li> </ul> <p><b>Re-Screening</b></p> <p>Falls ein Patient aufgrund von einer vorübergehenden Situation (z.B. Einnahme nicht vorgesehener Medikationen, die anschließend sofort abgesetzt wurde oder Variabilität in ALT-Messungen) nicht alle Studieneinschlusskriterien erfüllte, konnte dieser für ein Re-Screening erneut kommen.</p> <p>Wenn das Re-Screening außerhalb des 45-Tage-Screening-Fensters stattfand, wurde die schriftliche Einverständniserklärung erneut eingeholt. Alle Screening-Untersuchungen wurden ebenfalls wiederholt, mit der Ausnahme von MRT und Biopsie; diese wurden nur wiederholt wenn das zuvor durchgeführte MRT und die Biopsie (entweder von einem früheren Screening oder eine akzeptablen historischen Biopsie) vor mehr als 26 Wochen vor dem geplanten Zeitpunkt der Randomisierung stattfand.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor war Synageva BioPharma Corp., 33 Hayden Avenue, Lexington, MA 02421, USA.</p> <p>Mit Amendment 5.0 (20. November 2015) änderte sich der Sponsor zu Alexion Pharmaceuticals, Inc. (Alexion), 352 Knotter Drive, Cheshire, CT 06410, USA</p> <p>Es waren insgesamt 55 Studienzentren beteiligt, von denen 49 während des Rekrutierungszeitraums und 6 erst nach der Rekrutierung initiiert wurden, um den Transfer von Patienten für eine lokale Behandlung zu ermöglichen. Die Studienorte lagen in 17 Ländern: Australien, Europa (Kroatien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Polen, Russland, Spanien, Großbritannien), Mittlerer Osten (Türkei), Nordamerika (USA und Kanada), Südamerika (Argentinien) sowie Japan und Mexiko.</p> <p>Das klinische Monitoring, Datenmanagement und biostatistische Dienstleistungen wurde durch eine CRO durchgeführt (INC Research, Hauptsitz 3201 Beechleaf Court, Suite 600, Raleigh, NC 27604-1547, USA). Eine weitere CRO war für die Erstellung des Studienberichts zuständig (Veristat LLC, Hauptsitz 1750 Washington Street, Holliston MA 01746, USA).</p> <p>Verschiedene zentralisierte Labore und spezialisierte Einrichtungen waren für das Testen der klinischen Proben und die Interpretation der Studienmessungen zuständig.</p> <p>Ein unabhängiges Sicherheits-Komitee (Safety Committee, SC), bestehend aus Personen mit einschlägiger medizinischer Erfahrung, wurde eingesetzt, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und beratende Funktion zu übernehmen.</p> <p>Die Infusionen wurden zunächst grundsätzlich am Studienzentrum vorgenommen. Nach Studienwoche 52 wurden für Patienten auch Infusionen zuhause erlaubt. Hierfür mussten folgende Bedingungen erfüllt werden: Keine moderat bis schweren Hypersensitivitätsreaktionen, welche medizinisches Eingreifen/Handeln bedurften und innerhalb der letzten 26 Wochen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die mit der Studienmedikation zusammen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hingen. Dies war außerdem von der Zustimmung des Sponsors, den lokalen Bestimmungen und der Verfügbarkeit einer bereits vorhandenen regionalen Infrastruktur und Ressourcen für Infusionen zu Hause abhängig.</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Sebelipase alfa (SBC-102) ist eine rekombinante humane Lysosomale Saure Lipase (rhLAL), die aus dem Eiweiß transgener <i>Gallus</i> isoliert wird und die gleiche Aminosäuresequenz trägt wie das native humane Enzym.</p> <p>Während der doppelblinden, 20-wöchigen Studienphase erhielten die Patienten, die auf die aktive Behandlung randomisiert wurden, alle zwei Wochen eine intravenöse Infusion mit einer Dosis von 1 mg/kg. Insgesamt wurden 11 Infusionen innerhalb der 20 Wochen verabreicht; Dosisanpassungen waren nur in der Extensionsphase erlaubt. Patienten, bei denen nachweislich trotz Behandlung (Placebo oder Sebelipase alfa) eine signifikante klinische Krankheitsprogression vorlag, durften die doppelblinde Phase vorzeitig verlassen und in die offene Behandlung mit Sebelipase alfa (1 mg/kg) übergehen. Die Behandlungszuteilung wurde im Falle eines solchen Übergangs nicht entblindet, außer es lag ein medizinischer Notfall vor.</p> <p>Lag in der offenen Behandlungsphase eine nicht zufriedenstellende klinische Antwort auf die Behandlung vor, konnte die Dosis ggf. auf 3 mg/kg erhöht werden.</p> <p>Während der offenen Behandlungsphase (nach Studienwoche 20) erhielten alle Studienteilnehmer alle zwei Wochen eine intravenöse Infusion von 1 mg/kg Sebelipase alfa, ungeachtet ihrer Behandlungszuteilung in der doppelblinden Phase. Ab Studienwoche 24 erhielten die Patienten die Sebelipase alfa-Infusionen jeweils über einen Zeitraum von ungefähr einer Stunde. Sollte die Infusion nicht gut vertragen werden, konnte die Infusionsrate auf die zuvor gut vertragene Rate reduziert werden. Während der maximal 152 Wochen langen offenen Studienphase konnte ein Patient bis zu 76 Infusionen erhalten haben. Eine Dosiserhöhung auf 3 mg/kg war bei inadäquater klinischer Antwort erlaubt und eine Dosisreduktion auf 0,35 mg/kg konnte bei geringer Toleranz vorgenommen werden. Alle Dosisanpassungen wurden nach Ermessen des Prüf arztes in Absprache mit dem Sponsor entschieden.</p>
6	<b>Zielkriterien</b>	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur</p>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Der primäre Endpunkt war der Nachweis der Wirksamkeit von Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo, beruhend auf dem Anteil der Patienten mit LAL-Mangel, die eine Normalisierung der ALT-Werte am Ende der doppelblinden Phase (Studienwoche 20) erreichten.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b> Der sekundäre Endpunkt war die Wirksamkeit von Sebelipase alfa im Vergleich zu Placebo, anhand folgender Kriterien aufzuzeigen (Normalisierung bzw. Reduktion jeweils von Baseline bis Studienwoche 20):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des LDL-C</li> <li>• Reduktion des nicht-HDL-C</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalisierung der AST</li> <li>• Reduktion der Triglyzeride</li> <li>• Anstieg des HDL-C</li> <li>• Reduktion im Leber- und Milzfettgehalt, gemessen mittels MRT (bei dem Anteil der Patienten, bei denen MRT durchgeführt wurde)</li> <li>• Verbesserung der Leberhistologie (bei dem Anteil der Patienten, bei dem Leberbiopsien durchgeführt wurden, dieser wurde durch ein verblindetes zentrales Review bestimmt)</li> <li>• Verringerung des Leber- und Milzvolumens, gemessen mittels MRT (bei dem Anteil der Patienten, bei denen MRT durchgeführt wurde)</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und immunogenen Aktivität der Sebelipase alfa-Therapie</li> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik von Sebelipase alfa</li> </ul> <p><b>Supportive Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit anormaler Gamma-Glutamyltransferase (GGT) zur Baseline, die eine Normalisierung erreichten</li> <li>• Absolute Reduktionen von ALT, Aspartat-Aminotransferase (AST) und GGT</li> <li>• Relative Reduktion im Milzvolumen und Leberfettgehalt (bei den Patienten, bei denen diese Untersuchungen durchgeführt wurden)</li> <li>• Messungen von Wachstumsstörungen (Standard Deviation Score (SDS bzw. Z-Score) und Perzentile für altersabhängiges Gewicht (Weight for age, WFA) und altersabhängige Statur (Stature for age, SFA) in Personen ≤ 18 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung.</li> <li>• Marker für Makrophagenaktivierung, einschließlich absoluter Reduktion in Serum-Ferritin und Serum-Chitotriosidase.</li> <li>• der Effekt von ADA (Anti-drug antibodies, Bildung von Antikörpern gegen Sebelipase alfa) auf die Wirksamkeit von Sebelipase alfa</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE) und Infusions-assoziierten Reaktionen (Infusion-associated reactions; IAR)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen von Baseline im 12-Kanal-Elektrokardiogramm und klinische Labortests (Hämatologie, Serumchemie [einschl. Lipidprofil], Urinanalyse)</li> <li>• Änderung in den Vitalzeichen während und nach der Infusion, relativ zu prä-Infusionswerten</li> <li>• Befunde der ärztlichen Untersuchung</li> <li>• Verwendung von Begleitmedikation/-therapie</li> <li>• Charakterisierung von ADA, einschl. Serokonversionsrate, Zeit bis Serokonversion, ADA-Titer je Zeitpunkt, ADA-Titer-Spitze, Zeit bis zur ADA-Titer-Spitze und Tolerierung. Insbesondere der Zusammenhang zwischen ADA-positiven Personen und der Inzidenz von IAR wird untersucht.</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetik (PK)</b></p> <p>Pharmakokinetik der Population und der individuellen Personen werden berichtet, wie es die Daten erlauben. Dies kann Clearance (CL)- und Volumen-Schätzungen zusammen mit sekundären Parametern von AUC (Area Under the Curve), Cmax (maximale Konzentration), Zeit bis maximale beobachtete Konzentration (Tmax) und terminaler Halbwertszeit (t1/2). Außerdem wird der Effekt von ADA auf die PK von Sebelipase alfa untersucht.</p> <p><b>Lebensqualität</b></p> <p>Da keine spezifischen Fragebögen für LAL-Mangel vorliegen, werden Fragebögen anderer Erkrankungen zur Messung der Lebensqualität herangezogen. Der Endpunkt wird als Änderung von Baseline in den Werten der folgenden Fragebögen (je nach Eignung hinsichtlich des Alters) gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)</li> <li>• CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire)</li> <li>• PedsQL™ (Pediatric Quality of Live Inventory) Generic Core Scales</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Infusionen wurden alle zwei Wochen vorgenommen.</p> <p>Die Wirksamkeits- und Sicherheits-Erhebungen wurden regelmäßig während der Studie vorgenommen. Zusätzlich wurde die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa und die Wirkungen auf Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) an ausgewählten Zeitpunkten bestimmt. Weiterhin wurden Blut- und Urinproben für eine zusätzliche Analyse potenzieller krankheitsbezogener Biomarker dieser Population gesammelt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Nicht zutreffend.



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	<b>Fallzahl</b>	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde eine ausreichende Anzahl an Personen gescreent, damit eine Mindestanzahl von 50 Patienten mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhält und in die FAS-Population zur Auswertung herangezogen werden kann.</p> <p>Bei der Annahme, dass 71 % der auf Sebelipase alfa randomisierten Patienten und 17 % der auf Placebo randomisierten Patienten den primären Wirksamkeitsendpunkt erreichen, würde eine geplante Anzahl von 50 randomisierten Personen (ungefähr 25 Patienten pro Behandlungsgruppe) eine Power von 97 % ergeben, um mittels Exaktem Test nach Fisher bei einem <math>\alpha = 0,05</math> einen signifikanten Unterschied zwischen Sebelipase alfa und Placebo für den primären Endpunkt (ALT-Normalisierung) zu erkennen. Außerdem hätte diese Patientenanzahl eine Power von 90 % für den Nachweis von statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Sebelipase alfa und Placebo in den Endpunkten Reduktion des LDL-C, Reduktion des nicht-HDL-C, Normalisierung von ALT und Reduktion der Triglyzeride ergeben.</p> <p>Die Schätzung der Normalisierungsrate beruhte auf den Ergebnissen einer vorherigen Studie mit Sebelipase alfa in einer ähnlichen Patientenpopulation.</p> <p>Sekundäre Endpunkte werden sequenziell getestet, sofern die primäre Analyse statistisch signifikant (<math>\alpha = 0,05</math>) war.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Während der 20-wöchigen doppelblinden RCT-Phase der Studie fand, wie geplant, keine Interimsanalyse statt. Die Auswertung dieser Phase fand planmäßig nach Beenden der 20-wöchigen Behandlungsphase statt. Für die nachfolgende offene einarmige Studienphase wurde ein Datenschnitt am 28. August 2016 vorgenommen. Für diesen Datenschnitt wurde kein separater CSR erstellt.
<b>8</b>	<b>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</b>	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Jeder Patient bekam eine Registrierungsnummer zum Screening-Zeitpunkt bei dem der Patient und/oder dessen Eltern oder Erziehungsberechtigte sein/ihr Einverständnis gegeben haben. Der Patient behält dieselbe Nummer während der ganzen Studie.</p> <p>Falls ein Patient aufgrund von einer vorübergehenden Kondition (z.B. Einnahme verbotener Medikationen, die anschließend sofort abgesetzt wurde oder Variabilität in ALT-Messungen) nicht alle Studieneinschlusskriterien erfüllte, konnte dieser für ein Re-Screening erneut kommen; dieser Patient wurde unter der Nummer, die bei Randomisierung vergeben wurde, geführt.</p> <p>Patienten, die als geeignet für die Studie beurteilt wurden, wurden vor Erhalt der ersten Infusion an Tag 0</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(Studienwoche 0) randomisiert. Die Randomisierung innerhalb der einzelnen Strata fand mittels IVRS/IWRS (Interactive voice response system/interactive web response system) statt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach Abschluss aller Screening-Untersuchungen und nach Bestätigung der Eignung für die Studienteilnahme randomisiert. Es wurde eine Stratifizierung nach folgenden Parametern vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter bei Randomisierung (&lt; 12 Jahre; ≥ 12 Jahre)</li> <li>• mittlere ALT-Konzentration zum Screening-Zeitpunkt (&lt; 3x ULN; ≥ 3x ULN)</li> <li>• Einnahme von LLM zur Baseline (ja; nein)</li> </ul> Innerhalb der acht möglichen Kombinationen der Stratifizierungsfaktoren wurden die Patienten für die 20-wöchige doppelblinde Studienphase zufällig in einem 1:1 Verhältnis auf die intravenösen Infusionen von Sebelipase alfa (1 mg/kg) oder Placebo alle zwei Wochen randomisiert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach der 20-wöchigen doppelblinden Studienphase begann jeder Patient die unverblindete Behandlung mit Sebelipase alfa (1 mg/kg bis max. 3 mg/kg) (Extensionsphase).
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine näheren Angaben. Die Randomisierung innerhalb der einzelnen Strata fand mittels IVRS/IWRS (Interactive voice response system/interactive web response system) statt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11	<b>Verblindung</b>	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Die Patienten (und deren Eltern oder Erziehungsberechtigten) waren während der 20-wöchigen doppelblinden Studienphase verblindet.</p> <p>b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen), waren während der 20-wöchigen doppelblinden Studienphase verblindet.</p> <p>c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren ebenfalls verblindet.</p> <p>Obwohl die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte objektiv erhoben wurden und höchstwahrscheinlich nicht durch eine Entblindung beeinflusst werden würden, wurden folgende Vorsichtsmaßnahmen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Behandlung wird für einen individuellen Patienten nicht entblindet, sofern nicht alle randomisierten Patienten die Untersuchung an Studienwoche 20 abgeschlossen haben (oder die Studie abgebrochen haben) und alle Daten für die doppelblinde Behandlungsphase überwacht wurden sowie die Datenbank für die Studienphase geschlossen und die primäre Analyse abgeschlossen wurde. Im Ausnahmefall konnte die Behandlung bei einem medizinischen Notfall entblindet werden. Dies fand entweder mittels IVRS/IWRS statt oder, sofern die Materialien für die Notfall-Entblindung an dem Studienort vorlagen, wurden die Materialien an einem sicheren Ort aufbewahrt, zu dem nur autorisiertes Personal Zugang hatte.</li> <li>• Laborergebnisse bezüglich der Serumtransaminasen, GGT, Serumlipide und Makrophagen-Aktivitätsmarkern werden bis Studienwoche 34 nicht routinemäßig an den Studienstandort übermittelt. Allerdings wird der Prüfarzt benachrichtigt, sobald ein präspezifizierter Sicherheitsalarm für eines dieser Laborparameter zutrifft, der wichtig für die Sicherheitsüberwachung der Patienten ist. Die Ergebnisse werden übermittelt, sofern sich die Abweichung nach wiederholtem Testen bestätigt oder falls die Ergebnisse des wiederholten Tests nicht bis zur nächsten Infusion verfügbar sind.</li> <li>• Darüber hinaus werden die Laborergebnisse bezüglich der Serumtransaminasen, GGT, Serumlipide und Makrophagen-Aktivitätsmarkern nicht routinemäßig an das an der Studiendurchführung beteiligte Sponsoren-Personal übermittelt, bis alle Daten der doppelblinden Studienphase vorliegen, die Datenbank dieser Phase geschlossen und die primäre Analyse abgeschlossen wurde.</li> <li>• Die individuellen Ergebnisse für Sebelipase alfa Serum-Konzentrationen und ADA werden den Studienstandorten und dem an der Studiendurchführung beteiligten Personal nicht übermittelt, bis alle Daten der doppelblinden Studienphase vorliegen, die Datenbank dieser Phase geschlossen und die primäre Analyse abgeschlossen wurde.</li> <li>• Lokale Auswertungen der MRTs und Leberbiopsie-Pathologie werden nicht während der doppelblinden Studienphase durchgeführt, außer sie wurden für Sicherheitsaspekte oder für das Nachkommen institutioneller Abläufe benötigt.</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Entblindung aufgrund von Sicherheitsberichterstattung wurde durch das Personal durchgeführt, dass bei INC Research, LLC, angestellt war. Dies ist die CRO, an die der Sponsor die Verantwortlichkeiten über Pharmakovigilanz und Sicherheitsüberwachung delegiert hat.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht angezeigt. Sowohl Sebelipase alfa als auch Placebo werden als Infusionen gleicher Menge verabreicht.
<b>12</b>	<b>Statistische Methoden</b>	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Zusammenfassende Ergebnisse werden anhand der randomisierten Behandlungsgruppen dargestellt. Für alle Endpunkte, die auch in der unverblindeten Extensionsphase erhoben wurden, wird die Darstellung der Ergebnisse um diese Ergebnisse ergänzt.</p> <p><b>Kontinuierliche numerische Endpunkte</b> Kontinuierliche numerische Endpunkte werden mit folgenden Angaben beschrieben: Anzahl an Patienten ohne fehlende Daten (n), Mittelwert und SD, Minimum, Median und Maximum.</p> <p><b>Kategorische Endpunkte</b> Für kategorische Endpunkte werden die Anzahl und prozentualen Anteile der Patienten mit jedem möglichen Ergebnis dargestellt. Der Nenner für Prozente wird Personen mit fehlenden Daten einschließen.</p> <p><b>Konfirmatorische Testung</b> Formal konfirmatorische statistische Hypothesentestung fand wie folgt statt: Die sekundären Endpunkte wurden sequenziell getestet, sofern die primäre Analyse statistisch signifikant war (<math>\alpha = 0,05</math>), sodass der Gesamt-Typ-1-Fehler über alle formalen Vergleiche <math>\leq 5\%</math> bleibt.</p> <p><b>Deskriptive Statistik</b> Für andere Analysen konnte ein deskriptiver p-Wert berechnet werden. Dies stellt ein Maß für das Ausmaß der Behandlungsgruppen-Unterschiede dar, relativ zur beobachteten Variabilität dieser Unterschiede. Der Begriff „statistisch signifikant“ wird hier nur deskriptiv genannt, nicht konfirmatorisch.</p> <p><b>Primäre Analyse des primären Endpunkts</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die primäre Analyse vergleicht Sebelipase alfa mit Placebo hinsichtlich der Personen, die den primären Endpunkt erreichen. Dieser ist definiert als dass der finale ALT-Wert der Person während der doppelblinden Studienphase unter oder gleich dem alters- und geschlechtsspezifischen ULN liegt, welcher vom zentralen Labor vorgegeben wird. Sofern diese letzte Messung (last DB) weniger als 10 Wochen (70 Tage) nach der ersten Dosis liegt, wird die Person als nicht-Responder in diese Analyse einbezogen. Die Anteile der Personen, die den primären Endpunkt erreichen, werden mittels exakten Tests nach Fisher bei <math>\alpha = 0,05</math> verglichen.</p> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte</b></p> <p>Bei allen sekundären Endpunkten wurde – sofern der Patient mehr als eine post-Baseline-Untersuchung aufwies – die letzte post-Baseline-Untersuchung in der doppelblinden Studienphase (last DB) verwendet, um den Wert des Endpunkts zu bestimmen. Für kontinuierliche Endpunkte (relative Reduktion von Baseline in biochemischen oder bildgebenden Parametern) wurde die letzte post-Baseline-Untersuchung während der doppelblinden Behandlungsphase verwendet, ungeachtet der Therapieadhärenz.</p> <p>Sofern die primäre Analyse des primären Endpunkts zu einem <math>\alpha = 0,05</math> statistisch signifikant war, wurde statistisches Hypothesen-Testen der sekundären Endpunkte in einer festgelegten Reihenfolge durchgeführt. Wenn ein Test statistisch signifikant war (<math>\alpha = 0,05</math>), dann wird die in der Reihenfolge nächste statistische Analyse getestet (zu einem <math>\alpha = 0,05</math>). Wenn an einem Punkt der Reihenfolge eine bestimmte Hypothese nicht statistisch signifikant ist (<math>\alpha = 0,05</math>), wird das formale statistische Hypothesentesten beendet und keiner der folgenden Tests wird als statistisch signifikant betrachtet.</p> <p>Sequenzielle Reihenfolge der Analyse der sekundären Endpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Relative Reduktion (% von Baseline) des LDL-C am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon Rangsummentest</li> <li>2. Relative Reduktion (% von Baseline) des nicht-HDL-C am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon Rangsummentest</li> <li>3. Anteil der Patienten mit abnormaler AST (&gt; ULN) zur Baseline, die am Ende der doppelblinden Studienphase eine Normalisierung (basierend auf alters- und geschlechtsspezifischen Normalbereichen, gegeben durch das zentralisierte Labor, das den Assay durchführt) der AST erreichen, verglichen mittels exaktem Test nach Fisher</li> <li>4. Relative Reduktion (% von Baseline) der Triglyzeride am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon Rangsummentest</li> <li>5. Relativer Anstieg (% von Baseline) des HDL-C am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon Rangsummentest</li> <li>6. Relative Reduktion (% von Baseline) im Leberfettgehalt, gemessen mittels MRT (bei dem Anteil der Patienten, bei denen MRT durchgeführt wurde) am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rangsummentest</p> <p>7. Anteil der Patienten mit Verbesserung der Leberhistologie (bei dem Anteil der Patienten, bei dem Leberbiopsien durchgeführt wurden, dies wurde durch ein verblindetes zentrales Review bestimmt) am Ende der doppelblinden Studienphase erreichen, verglichen mittels exaktem Test nach Fisher</p> <p>8. Relative Reduktion (% von Baseline) im Lebervolumen, gemessen mittels MRT (bei dem Anteil der Patienten, bei denen MRT durchgeführt wurde) am Ende der doppelblinden Behandlungsphase, verglichen mittels Wilcoxon Rangsummentest.</p> <p><b>Anthropometrische Daten</b></p> <p>Longitudinale Veränderungen in anthropometrischen Daten werden mittels SDS und Perzentilen für altersabhängiges Gewicht und altersabhängige-Statur anhand der öffentlich zugänglichen CDC Wachstumskurven für Person ≤ 18 Jahren dargestellt. Für Personen &gt; 18 Jahre werden die alters-normalisierten Perzentile für Größe zur Baseline dargestellt.</p> <p><b>Weitere unterstützende Analysen</b></p> <p>Ergebnisse für weitere unterstützende Analysen werden gelistet und können tabellarisch oder graphisch zusammengefasst werden, je nach Art und Menge der Daten.</p> <p><b>Sicherheits-Analysen</b></p> <p>Die Ergebnisse zur Sicherheit werden gelistet und für die FAS-Population dargestellt. Es werden für Routine-Analysen der Sicherheitsdaten keine deskriptiven p-Werte berechnet.</p> <p><b>Hämatologie, Serum-Biochemie und Urinanalyse</b></p> <p>Beobachtete Werte und Änderungen oder prozentuale Änderungen von Baseline werden für jeden Zeitpunkt mittels Shift-Tabellen dargestellt, welche die Anteile der Patienten mit abnormalen Werten während der doppelblinden Studienphase vergleichen und dabei den Shift zu abnormal hohen (z.B. &gt; ULN) und abnormal niedrigen (&lt; ULN) Serum-Werten sowie abnormal niedrige Shifts in hämatologischen Parametern einschließen.</p> <p><b>Immunogenität</b></p> <p>Die Daten werden mittels Anzahl und prozentualen Anteils der Patienten, die eine Serokonversion zeigen, deren Zeit bis zur Serokonversion, Zeit bis zur Titer-Spitze, ADA-Titer je Zeitpunkt, ADA-Titer-Spitze sowie Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die Toleranz zeigen (definiert als Veränderung von seropositiv zu seronegativ (zwei aufeinanderfolgende ADA-Ergebnisse) dargestellt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Weitere Sicherheitsdaten</b>                      Beobachtete Werte und Änderung von Baseline im 12-Kanal-EKG werden zu jedem Zeitpunkt dargestellt. Weiterhin werden die Änderungen in Vitalzeichen von prä- bis post-Infusion gezeigt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Begleitmedikation/Behandlung werden tabellarisch dargestellt.</p> <p><b>Pharmakokinetik (PK)</b>                      PK wird für die PK-Population analysiert.</p> <p><b>Lebensqualität (QoL)</b>                      Lebensqualität wird für die FAS-Population dargestellt. Für jedes der HRQOL-Instrumente werden Änderung von Baseline im Gesamtscore, Skalen-Scores und zusammenfassende Scores, sofern geeignet, für jeden Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p><i>FACIT-Fatigue</i>                      Die einzelnen Items bestehen aus einer Likert-Skala von 1 - 4. Der Gesamtscore wird ergibt sich aus den inversen Scores der Items und hat eine Weite von 1 - 52 (hoher Score = bessere Lebensqualität).                      Gesamtscore = [(Summe der einzelnen Itemscores) x 13] / (Anzahl der beantworteten Items)                      Der Gesamtscore kann nur berechnet werden, wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden (d.h. ein Minimum von 7 Items).</p> <p><i>CLDQ</i>                      Von den sechs verfügbaren Domänen werden insgesamt 29 Items ausgewertet. Die Items bestehen je aus einer 7-Punkte-Skala von 1 (immer, schlechteste Option) bis 7 (nie, beste Option). Es werden einzelne Domänen und der Gesamtscore dargestellt (Werte von 1 - 7), ein höherer Score bedeutet eine höhere Lebensqualität.                      Score einer einzelnen Domäne = [(Summe der individuellen Itemscores) x (Anzahl der geplanten Items je Domäne)] / Anzahl der beantworteten Items.                      Eine einzelnen Domänenscore kann nur berechnet werden, wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden (d.h. mind. 2 von 3 Items, 3 von 5 Items, 4 von 8 Items).                      Gesamtscore = (Summe der einzelnen Domänenscores) / 6                      Der Gesamtscore kann nur berechnet werden, wenn jeder einzelne Domänenscore vorliegt.</p> <p><i>PesdQL™</i>                      Es gibt vier Domänen, die je 5 (bzw. 8) Items beinhalten (insg. 23 Items). Die Skalen der Items betragen 5- bzw. 3-Punkte von 0 (nie) bis 4 (fast immer). Die Scores der Items werden invers auf eine Skala von 0 bis 100 übertragen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein hoher Score bedeutet eine hohe Lebensqualität.</p> <p>Die Skalenscores sollten nur berechnet werden, wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden.</p> <p>Gesamtscore = (Summe aller nicht-fehlenden Itemantworten) / (Anzahl der Antwort über alle Skalen)</p> <p>Der Gesamtscore wird nur berechnet, wenn mind. 3 Skalenscores vorliegen.</p> <p>Summenskala Psychosoziale Gesundheit = (Summe aller nicht-fehlenden Itemantworten) / (Anzahl der Antwort über alle Skalen); bezogen auf die emotionale, soziale und schulische Funktionsfähigkeitsskalen.</p> <p>Dieser Score wird nur berechnet, wenn mind. drei der vier Skalenscores vorliegen.</p> <p><b>Pharmakokinetische Analyse der zusätzlichen krankheitsbezogenen Biomarkern</b></p> <p>Wo adäquate Daten vorliegen, werden zusammenfassende Tabellen der Änderung und/oder prozentualen Änderung von Baseline in explorativen Krankheits-bezogenen Biomarkern für jeden Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt. Diese Analysen werden ggf. in einem separaten Bericht gezeigt.</p> <p><b>Extensionsphase</b></p> <p>Nach Beenden der kompletten Studie werden die Analysen ebenfalls auf kumulativen Daten von der doppelblinden Phase und der offenen Studienphase hinsichtlich der Behandlung mit Sebelipase alfa durchgeführt. Diese kumulativen Analysen werden als Extensionsanalysen bezeichnet und als unterstützend und nicht konfirmatorisch bewertet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppen werden nur dargestellt, wenn jede Behandlungsgruppe je Subgruppenkombination mindestens fünf Patienten beinhaltet. Explorative Subgruppen sind: Alter, Geschlecht, Ethnischer Hintergrund, BMI, Baseline-Indikatoren für Leberfunktion (z.B. Leberfettgehalt) und Baseline-Serumlipide. Diese Subgruppen werden unterstützend, nicht aber konfirmatorisch betrachtet.</p> <p>Für die Patienten, die in die Gruppe Sebelipase alfa randomisiert sind, sind außerdem explorative Analysen geplant, um den Einfluss von ADA auf die Wirksamkeits-, Sicherheits-, PK- und/oder PD-Endpunkte zu untersuchen.</p>
<b>Resultate</b>		
13	<b>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</b>	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede	<p>a) 36 Patienten wurden auf die Sebelipase alfa Gruppe und 30 Patienten auf die Placebo-Gruppe randomisiert.</p> <p>b) 36 Patienten haben die Behandlung mit Sebelipase alfa erhalten und 30 Patienten wurden mit Placebo</p>



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	behandelt. 66 Patienten wurde für die Analyse des primären Zielkriteriums (FAS) berücksichtigt (36 für Sebelipase alfa und 30 für Placebo)
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	66 Patienten wurden randomisiert. 65 Patienten beendeten die doppelblinde Studienphase und gingen in die Extensionsphase über. Ein 13-jähriger Patient erlitt 8,5 Stunden nach Beenden der zweiten Studienmedikations-Infusion eine Grad 3-Infusions-bedingte Reaktion mit zusätzlicher Symptomatik. Dies wurde als schwerwiegend eingestuft und der Patient nahm nicht weiter an der doppelblinden Studienphase teil. Dieser Patient erhielt nur zwei Infusionen der Studienmedikation und wurde daher vom Per-Protokoll-Set ausgeschlossen. Der Patient trat während der offenen Extensionsphase wieder in die Studie ein. Insgesamt wurden 63 (95 %) der 66 Patienten in das Per-Protokoll-Set eingeschlossen (94 % Sebelipase alfa und 97 % Placebo).
<b>14</b>	<b>Aufnahme / Rekrutierung</b>	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die 66 Patienten wurden über einen Zeitraum von 9 Monaten (März bis Dezember 2013) in die Studie aufgenommen. Die doppelblinde Phase der Studie wurde am 30. Mai 2014 beendet. Der Studienbericht wurde am 4. September 2014 finalisiert. Am 28. August 2016 wurde ein Interims-Datenschnitt durchgeführt, dessen Daten im vorliegenden Dossier beschrieben werden. Ein Studienbericht für diesen Datenschnitt war nicht vorgesehen und existiert nicht. Die offene Extensionsphase war im Dezember 2018 abgeschlossen.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die doppelblinde Phase wurde planmäßig beendet. Die offene Extension endete planmäßig im Dezember 2018 nach 256-wöchiger Behandlung des letzten Patienten.
a: nach CONSORT 2010		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

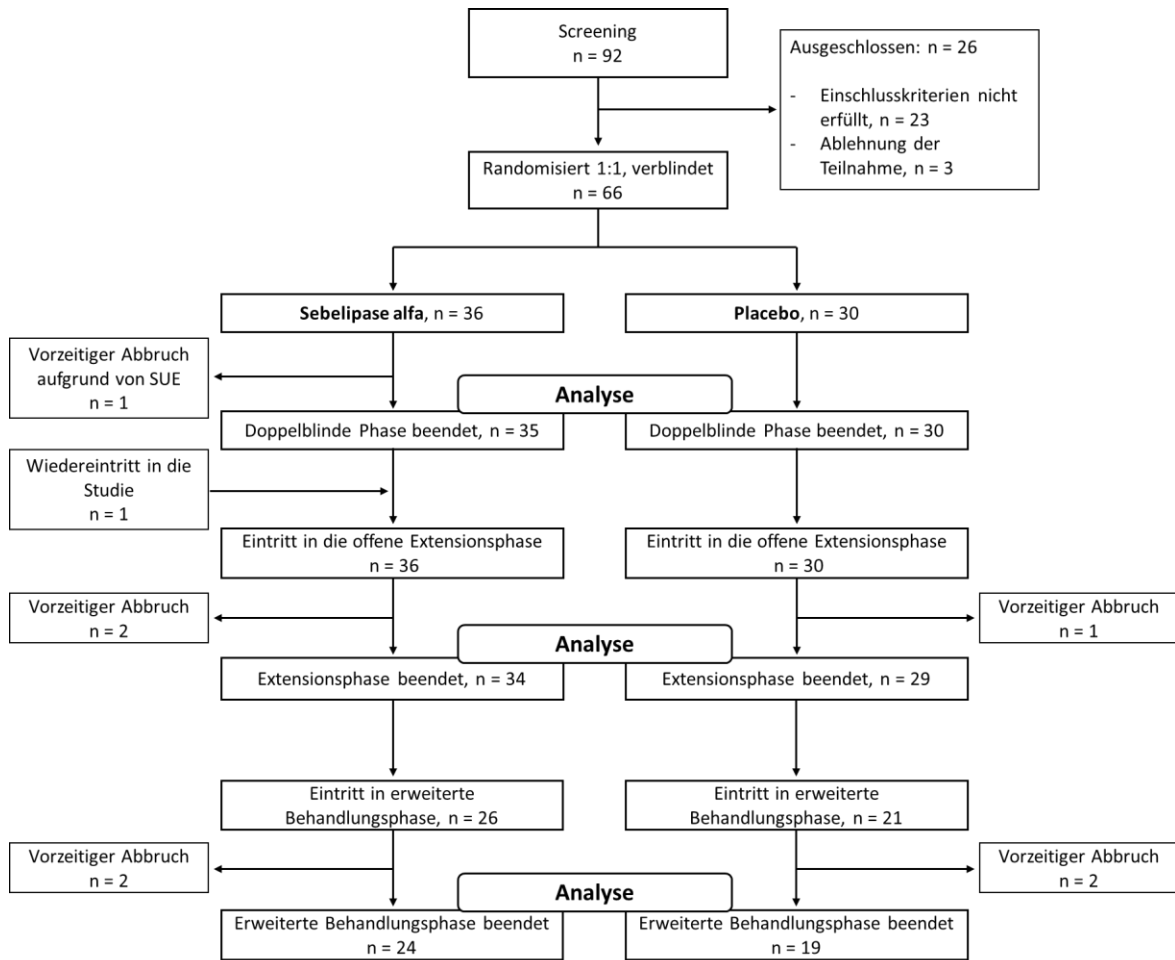


Abbildung 4-15: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie LAL-CL02 (ARISE)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-262 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAL-CL02 (ARISE)

**Studie: LAL-CL02 (ARISE)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Sebelipase alfa, Kanuma®, LAL-CL02: A multicenter, randomized, placebo-controlled study of SBC-102 in patients with lysosomal acid lipase deficiency ARISE (Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy)	Studienbericht
LAL-CL02 Protocol Amendment 5.2 (Germany): A multicenter, randomized, placebo-controlled study of SBC-102 in patients with lysosomal acid lipase deficiency ARISE (Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy)	Studienprotokoll
Clinical Study Report, 16.1.9. Documentation of statistical methods, Statistical Analysis Plan, Final 1.0, Dated 14 Dec 2018	SAP

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**20-wöchige RCT-Phase**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie LAL-CL02 beginnt zunächst als eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie über 20 Wochen.

**Offene Extensionsphase**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet weitergeführt und alle Patienten wurden mit Sebelipase alfa behandelt.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**20-wöchige RCT-Phase**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Randomisierung und Verblindung wurden mittels Interactive Web Response System (IWRS)  
bzw. Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt.

---

**Offene Extensionsphase**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Randomisierung und Verblindung für die 20-wöchige RCT-Phase wurden mittels Interactive  
Web Response System (IWRS) bzw. Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)****20-wöchige RCT-Phase**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels Interactive Web Response System (IWRS)  
bzw. Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind,  
entsprechend waren Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigten) und behandelnde  
Person verblindet. Ebenso waren die Prüfarzte und das gesamte Personal des Sponsors verblindet.

---

**Offene Extensionsphase**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet weitergeführt.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

#### *20-wöchige RCT-Phase*

##### **Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung wurden mittels Interactive Web Response System (IWRS) bzw. Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind. Sowohl der Patient als auch ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigte waren verblindet.

---

##### **behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung wurden mittels Interactive Web Response System (IWRS) bzw. Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt. Die Studie war doppelblind, entsprechend waren der Patient (und ggf. dessen Eltern oder Erziehungsberechtigte) und die behandelnden Personen (d.h. die Prüfarzte und das gesamte Personal des Sponsors) verblindet.

---

#### *Offene Extensionsphase*

##### **Patient**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet weitergeführt.

---

##### **behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet weitergeführt.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte***20-wöchige RCT-Phase*

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

*Offene Extensionsphase*

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können***20-wöchige RCT-Phase*

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

*Offene Extensionsphase*

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):***20-wöchige RCT-Phase*

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie LAL-CL02 (ARISE) um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie mit einer offenen Extensionsphase. Die Randomisierung und Verblindung wurde mittels Interactive Web Response System (IWRS) bzw. Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt. Die Studie war in den ersten 20 Wochen doppelblind, entsprechend waren Patienten (und ggf. Eltern oder Erziehungsberechtigte) und die behandelnden Personen (d.h. die Prüffärzte und das gesamte Personal des Sponsors) für die ersten 20 Behandlungswochen verblindet.

Im nachfolgenden Extensionszeitraum wurden alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt, eine Verblindung entfiel ab diesem Zeitpunkt. Die Berichterstattung geschah ergebnisunabhängig. Es werden die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets (FAS) und des Extensionssets dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis

Sebelipase alfa erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben, umfasst die FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird die FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial der Studie LAL-CL02 (ARISE) somit insgesamt als niedrig eingestuft.

---

### *Offene Extensionsphase*

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet durchgeführt, dadurch ergibt sich für diese Studienphase ein als hoch zu bewertendes Verzerrungspotenzial. Darüber hinaus wurde die Studie ergeben sich keine weiteren Aspekte in der Betrachtung des Verzerrungspotenzials.

---

## **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

### **Endpunkt: Leberzirrhose**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

##### *20-wöchige RCT-Phase*

**ja**       **unklar**       **nein**

##### *Offene Extensionsphase*

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelblinden Studienphase von 20 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden.

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

##### *20-wöchige RCT-Phase*

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse der FAS-Population berichtet, die alle Patienten enthält, bei denen Leberbiopsien durchgeführt werden konnten.

---

##### *Offene Extensionsphase*

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:



Es werden die Ergebnisse der FAS-Population berichtet, die alle Patienten enthält, bei denen Leberbiopsien durchgeführt werden konnten.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

#### 20-wöchige RCT-Phase

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

#### Offene Extensionsphase

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

#### 20-wöchige RCT-Phase

ja     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

#### Offene Extensionsphase

ja     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

#### 20-wöchige RCT-Phase

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzuschätzen. Patienten und Endpunkterheber waren verblindet. Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall alle Patienten enthält, bei denen Leberbiopsien durchgeführt werden konnten. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Offene Extensionsphase** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet durchgeführt. Alle Patienten wurden mit Sebelipase alfa behandelt. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diese Studienphase als hoch zu bewerten.

---

**Endpunkt: Hepatische Steatose****1. Verblindung der Endpunkterheber****20-wöchige RCT-Phase** **ja**             **unklar**             **nein****Offene Extensionsphase** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelblinden Studienphase von 20 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips****20-wöchige RCT-Phase** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse der FAS-Population berichtet, die alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten. Außerdem wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse fehlende Werte imputiert.

---

**Offene Extensionsphase** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse der FAS-Population berichtet, die alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine****20-wöchige RCT-Phase** **ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**Offene Extensionsphase**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**20-wöchige RCT-Phase**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Offene Extensionsphase**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**20-wöchige RCT-Phase**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzuschätzen. Patienten und Endpunkterheber waren verblindet. Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten. Außerdem wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse fehlende Werte imputiert. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Offene Extensionsphase**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet durchgeführt. Alle Patienten wurden mit Sebelipase alfa behandelt. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diese Studienphase als hoch zu bewerten.

---

**Endpunkt: Hepatomegalie****1. Verblindung der Endpunkterheber***20-wöchige RCT-Phase* ja     unklar     nein*Offene Extensionsphase* ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelblinden Studienphase von 20 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***20-wöchige RCT-Phase* ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse der FAS-Population berichtet, die alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten. Außerdem wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse fehlende Werte imputiert.

---

*Offene Extensionsphase* ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse der FAS-Population berichtet, die alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine***20-wöchige RCT-Phase* ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

*Offene Extensionsphase* ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können*****20-wöchige RCT-Phase*** ja       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

***Offene Extensionsphase*** ja       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):*****20-wöchige RCT-Phase*** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzuschätzen. Patienten und Endpunkterheber waren verblindet. Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten. Außerdem wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse fehlende Werte imputiert. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

***Offene Extensionsphase*** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet durchgeführt. Alle Patienten wurden mit Sebelipase alfa behandelt. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diese Studienphase als hoch zu bewerten.

---

**Endpunkt: Splenomegalie****1. Verblindung der Endpunkterheber*****20-wöchige RCT-Phase*** ja       unklar       nein***Offene Extensionsphase*** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelblinden Studienphase von 20 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

### 20-wöchige RCT-Phase

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse der FAS-Population berichtet, die alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten. Außerdem wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse fehlende Werte imputiert.

---

### Offene Extensionsphase

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse der FAS-Population berichtet, die alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

### 20-wöchige RCT-Phase

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

### Offene Extensionsphase

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

### 20-wöchige RCT-Phase

ja     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Offene Extensionsphase** ja       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):****20-wöchige RCT-Phase** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzuschätzen. Patienten und Endpunkterheber waren verblindet. Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall alle Patienten enthält, bei denen MRT-Messungen durchgeführt werden konnten. Außerdem wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse fehlende Werte imputiert. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Offene Extensionsphase** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet durchgeführt. Alle Patienten wurden mit Sebelipase alfa behandelt. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diese Studienphase als hoch zu bewerten.

---

**Endpunkt: Fatigue****1. Verblindung der Endpunkterheber****20-wöchige RCT-Phase** ja       unklar       nein**Offene Extensionsphase** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelblinden Studienphase von 20 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips****20-wöchige RCT-Phase**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wurde nur von allen randomisierten Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies liegt darin begründet, dass der Fragebogen für jüngere Personen nicht validiert und somit nicht angewandt werden kann.

---

**Offene Extensionsphase**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wurde nur von allen randomisierten Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies liegt darin begründet, dass der Fragebogen für jüngere Personen nicht validiert und somit nicht angewandt werden kann.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine****20-wöchige RCT-Phase**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**Offene Extensionsphase**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können****20-wöchige RCT-Phase**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Offene Extensionsphase**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):****20-wöchige RCT-Phase** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzuschätzen. Patienten und Endpunkterheber waren verblindet. Hinsichtlich der Erhebung der Fatigue beinhaltet die FAS allerdings lediglich alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies liegt darin begründet, dass der Fragebogen für jüngere Personen nicht validiert und somit nicht angewandt werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial trotz dieser Modifizierung des ITT-Prinzips für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

**Offene Extensionsphase** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet durchgeführt. Alle Patienten wurden mit Sebelipase alfa behandelt. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diese Studienphase als hoch zu bewerten.

**Endpunkt: ALT-Konzentration****1. Verblindung der Endpunkterheber****20-wöchige RCT-Phase** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Doppelblindphase (20 Wochen) war die Studie LAL-CL02 (ARISE) doppelblind. Lediglich bei Auftreten eines ALT-Wertes > 5x ULN (und mindestens doppelt so hoch wie der höchste ALT-Wert vor Beginn der Behandlung), wurde ein Safety-Alert ausgelöst. Da es sich bei dem Endpunkt um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, den der Prüfarzt nicht direkt beeinflussen konnte, wird der Einfluss der Maßnahmen des Safety-Alerts auf das Verzerrungspotenzial als gering eingeschätzt. Die Verblindung des Prüfarztes blieb für den gesamten Zeitraum bestehen.

**Offene Extensionsphase** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nach Ablauf der doppelblinden Studienphase von 20 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips****20-wöchige RCT-Phase**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis Sebelipase alfa bzw. Placebo entsprechend ihrer Randomisierung. Daher wird die FAS-Population als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.

---

**Offene Extensionsphase**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis Sebelipase alfa bzw. Placebo entsprechend ihrer Randomisierung. Daher wird die FAS-Population als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips verstanden.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine****20-wöchige RCT-Phase**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**Offene Extensionsphase**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können****20-wöchige RCT-Phase**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Offene Extensionsphase**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**20-wöchige RCT-Phase**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzuschätzen. Patienten und Endpunkterheber waren verblindet. Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall alle randomisierten Patienten enthält. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

**Offene Extensionsphase**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet durchgeführt. Alle Patienten wurden mit Sebelipase alfa behandelt. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diese Studienphase als hoch zu bewerten.

**Endpunkt: Cholesterinspiegel**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**20-wöchige RCT-Phase**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Doppelblindphase (20 Wochen) war die Studie LAL-CL02 (ARISE) doppelblind. Lediglich bei Auftreten eines Gesamt-Cholesterin-Werts von > 400 mg/dL (10,36 mmol/L) und bei einem gleichzeitigen Anstieg von mindestens 50 % vom Baseline-Wert bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wurde ein Safety-Alert ausgelöst. Da es sich bei dem Endpunkt aber um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, der von einem zentralen Labor ausgewertet wurde, den der Prüfarzt nicht direkt beeinflussen konnte, wird der Einfluss der Maßnahmen des Safety-Alerts auf das Verzerrungspotenzial als gering eingeschätzt.

**Offene Extensionsphase**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet durchgeführt. Alle Patienten wurden mit Sebelipase alfa behandelt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips****20-wöchige RCT-Phase**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall der Population der ITT entspricht, da alle randomisierten Patienten enthalten sind.

---

**Offene Extensionsphase**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall der Population der ITT entspricht, da alle randomisierten Patienten enthalten sind.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine****20-wöchige RCT-Phase**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**Offene Extensionsphase**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können****20-wöchige RCT-Phase**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Offene Extensionsphase**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):***20-wöchige RCT-Phase* **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzuschätzen. Da es sich bei dem Endpunkt aber um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, der von einem zentralen Labor ausgewertet wurde, den der Prüfungsarzt nicht direkt beeinflussen konnte, wird der Einfluss der Maßnahmen des Safety-Alerts auf das Verzerrungspotenzial als gering eingeschätzt. Die Verblindung des Prüfungsarztes blieb für den gesamten Zeitraum bestehen. Zur Auswertung wird die FAS-Population herangezogen, die in diesem Fall der Population der ITT entspricht, da alle randomisierten Patienten enthalten sind. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

*Offene Extensionsphase* **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet durchgeführt. Alle Patienten wurden mit Sebelipase alfa behandelt. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diese Studienphase als hoch zu bewerten.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber***20-wöchige RCT-Phase* **ja**                       **unklar**                       **nein***Offene Extensionsphase* **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelblinden Studienphase von 20 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***20-wöchige RCT-Phase* **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Um eine valide Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei allen Patienten zu ermöglichen, wurde bei Patienten ab 17 Jahren der Fragebogen CLDQ und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren der Fragebogen PedsQL eingesetzt.

**Offene Extensionsphase**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Um eine valide Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei allen Patienten zu ermöglichen, wurde bei Patienten ab 17 Jahren der Fragebogen CLDQ und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis  $\leq$  18 Jahren der Fragebogen PedsQL eingesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine****20-wöchige RCT-Phase**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**Offene Extensionsphase**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können****20-wöchige RCT-Phase**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Offene Extensionsphase**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):****20-wöchige RCT-Phase**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzuschätzen. Patienten und Endpunkterheber waren verblindet. Um eine valide Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei allen Patienten

zu ermöglichen, wurde bei Patienten ab 17 Jahren der Fragebogen CLDQ und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis  $\leq 18$  Jahren der Fragebogen PedsQL eingesetzt. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine weiteren Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**Offene Extensionsphase**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet durchgeführt. Alle Patienten wurden mit Sebelipase alfa behandelt. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diese Studienphase als hoch zu bewerten.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber****20-wöchige RCT-Phase**

**ja**             **unklar**             **nein**

**Offene Extensionsphase**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelblinden Studienphase von 20 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Sebelipase alfa behandelt wurden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips****20-wöchige RCT-Phase**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle Daten der Safety-Population berichtet.

---

**Offene Extensionsphase**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle Daten der Safety-Population berichtet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine***20-wöchige RCT-Phase* ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

*Offene Extensionsphase* ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können***20-wöchige RCT-Phase* ja     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

*Offene Extensionsphase* ja     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):***20-wöchige RCT-Phase* niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzuschätzen. Patienten und Endpunkterheber waren verblindet. Zur Auswertung wurden alle Daten der Safety-Population herangezogen. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

---

*Offene Extensionsphase* niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Ab der 21. Studienwoche wurde die Studie unverblindet durchgeführt. Alle Patienten wurden mit Sebelipase alfa behandelt. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diese Studienphase als hoch zu bewerten.



Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung*

*bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---