Nutzenbewertung

Gemeinsamer Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Sebelipase alfa

Datum der Veröffentlichung: 15. März 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 8
Abkürzungsverzeichnis ... 9
Hintergrund ... 13
1 Fragestellung ... 14
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien ... 16
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung ... 16
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien ... 18
2.2.1 LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ... 18
2.2.2 LAL-Mangel im Säuglingsalter ... 32
2.2.3 Externe Kontrolle (LAL-1-NH01) ... 42
2.2.4 Register ALX-LALD-501 ... 49
2.3 Endpunkte ... 52
2.3.1 Mortalität ... 55
2.3.2 Morbidität ... 56
2.3.3 Lebensqualität ... 72
2.3.4 Sicherheit ... 76
2.4 Statistische Methoden ... 79
2.4.1 LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ... 79
2.4.2 LAL-Mangel im Säuglingsalter ... 81
2.4.3 Vergleich der Studien LAL-Mangel im Säuglingsalter (Studie LAL-CL03 und LAL-CL08) mit der externen Kontrollstudie LAL-1-NH01 ... 82
2.4.4 Register ALX-LALD-501 ... 83
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ... 85
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien ... 91
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation ... 91
3.1.1 LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ... 91
3.1.2 LAL-Mangel im Säuglingsalter ... 102
3.1.3 Register ALX-LALD-501 ... 105
3.2 Mortalität ... 115
3.3 Morbidität ... 117
3.3.1 ALT ... 117
3.3.2 LDL-C ... 122
3.3.3 Anthropometrische Parameter ... 125
3.3.4 FACIT-Fatigue ... 131

3.4 Lebensqualität 133
3.4.1 CLDQ 133
3.4.2 PedsQL 136
3.5 Sicherheit 140
3.5.1 Unerwünschte Ereignisse 144
3.5.2 Schwere unerwünschte Ereignisse 155
3.5.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 157
3.5.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten 160
3.5.5 UE von besonderem Interesse 161
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse 167
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Sebelipase alfa (KANUMA®) 167
4.2 Design und Methodik der Studie 168
4.3 Register ALX-LALD-501 173
4.4 Externe Kontrolle (LAL-1-NH01) 174
4.5 Mortalität 177
4.6 Morbidität 178
4.7 Lebensqualität 181
4.8 Sicherheit 183
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung 188
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung 189
Referenzen 199
Anhang 1 204
Anhang 2 207

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung 15
Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis 16
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie LAL-CL02 (ARISE) 18
Tabelle 4: Charakterisierung der Studie LAL-CL06 22
Tabelle 5: Wesentliche Protokolländerungen der Studie LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 28
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL02 (ARISE) 29
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL06 31
Tabelle 8: Charakterisierung der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 33
Tabelle 9: Wesentliche Protokolländerungen der Studie LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 39
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL03 (VITAL) 40
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL08 41
Tabelle 12: Charakterisierung der Studie LAL-1-NH01 43
Tabelle 13: Wesentliche Protokolländerungen der Studie LAL-1-NH01 46
Tabelle 14: Zusammenfassung der Endpunktbewertung in den eingeschlossenen Studien und dem Register ALX-LALD-501 53
Tabelle 15: Verzerrungspotential der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) auf Studienebene 86
Tabelle 16: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) 86
Tabelle 17: Allgemeine Angaben für die Studie LAL-CL02 (ARISE) 91
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen in der doppelblinde Studienphase (FAS-Population) und der offenen Studienphase (ES-Population) der Studie LAL-CL02 (ARISE) 93
Tabelle 19: Allgemeine Angaben für die Studie LAL-CL06 99
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie LAL-CL06 (FAS) 100
Tabelle 21: Allgemeine Angaben für die Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 102
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 (FAS) 103
Tabelle 23: Charakterisierung der Population des Patientenregisters ALX-LALD-501 107
Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 vs. Studie LAL-1-NH01 116
Tabelle 25: Ergebnisse zur ALT-Normalisierung in der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) (FAS-Population) 117

Tabelle 26: Ergebnisse zur ALT-Normalisierung in der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) (ES-Population) ... 118
Tabelle 27: Ergebnisse zur ALT-Konzentrationsänderung in der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) (FAS-Population) ... 118
Tabelle 28: Ergebnisse zur ALT-Konzentrationsänderung in der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) (ES-Population) ... 119
Tabelle 29: Ergebnisse zur ALT-Konzentrationsänderung in der Studie LAL-CL06 (FAS-Population) ... 120
Tabelle 30: Ergebnisse zur ALT-Konzentrationsänderung in der Studie LAL-CL03 (FAS-Population) ... 121
Tabelle 31: Ergebnisse zur ALT-Konzentrationsänderung in der Studie LAL-CL08 (FAS-Population) ... 122
Tabelle 32: Ergebnisse zu LDL-C-Konzentrationsänderungen in der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 (FAS-Population) ... 122
Tabelle 33: Ergebnisse zu LDL-C-Konzentrationsänderungen in der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 (ES-Population) ... 123
Tabelle 34: Ergebnisse zu LDL-C-Konzentrationsänderungen in der Studie LAL-CL06 (FAS-Population) ... 124
Tabelle 35: Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht (Perzentile) in der Studie LAL-CL06 (Teilpopulation der FAS: Personen ≤ 18 Jahre) ... 125
Tabelle 36: Ergebnisse zum BMI in Relation zum Alter (Perzentile) in der Studie LAL-CL06 (Teilpopulation der FAS: Personen ≤ 18 Jahre) ... 126
Tabelle 37: Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht (z-Scores) in der Studie LAL-CL03 (FAS-Population) ... 127
Tabelle 38: Ergebnisse zum Gewicht in Relation zur Länge (z-Scores) in der Studie LAL-CL03 (FAS-Population) ... 127
Tabelle 39: Ergebnisse zum BMI (z-Scores) in der Studie LAL-CL03 (FAS-Population) ... 128
Tabelle 40: Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht (z-Scores) in der Studie LAL-CL08 (FAS-Population) ... 129
Tabelle 41: Ergebnisse zum Gewicht in Relation zur Länge (z-Scores) in der Studie LAL-CL08 (FAS-Population) ... 130
Tabelle 42: Ergebnisse zum BMI (z-Scores) in der Studie LAL-CL08 (FAS-Population) ... 130
Tabelle 43: Ergebnisse zum FACIT-Fatigue in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der doppelblinden Studienphase (Teilpopulation der FAS; Personen ≥ 17 Jahre) ... 131
Tabelle 44: Ergebnisse zum FACIT-Fatigue in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der offenen Studienphase (Teilpopulation der ES; Personen ≥ 17 Jahre) ... 132
Tabelle 45: Ergebnisse zum CLDQ in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der doppelblinden Studienphase (Teilpopulation der FAS; Personen ≥ 17 Jahre) ... 133

Tabelle 46: Ergebnisse zum CLDQ in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der offenen Studienphase (Teilpopulation der ES; Personen ≥ 17 Jahre) 134

Tabelle 47: Ergebnisse zum PedsQL in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der doppelblinden Studienphase (Teilpopulation der FAS; Personen zwischen 5 und ≤ 18 Jahren) 136

Tabelle 48: Ergebnisse zum PedsQL in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der offenen Studienphase (Teilpopulation der ES; Personen zwischen 5 und ≤ 18 Jahren) 137

Tabelle 49: Ergebnisse zum PedsQL in der Studie LAL-CL06 (Teilpopulation der FAS; Personen zwischen 5 und ≤ 18 Jahren) 139

Tabelle 50: LAL-CL02 (ARISE): Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der doppelblinden und der offenen Studienphase 141

Tabelle 51: LAL-CL06: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (FAS-Population) 142

Tabelle 52: LAL-CL03/LAL-CL08: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (FAS-Population) 142

Tabelle 53: ALX-LALD-501: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die globalen Patienten und Patientinnen für die Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01. Juni 2020) 143

Tabelle 54: LAL-CL02 (ARISE): UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Behandlungsarm je Studienphase, FAS-Population 144

Tabelle 55: LAL-CL06: UE mit Inzidenz ≥ 10 % (FAS-Population) 147

Tabelle 56: LAL-CL03 und LAL-CL08: UE, die bei mindestens 2 Personen in mindestens einer Studie auftraten (FAS-Population) 149

Tabelle 57: ALX-LALD-501: UE mit Inzidenz ≥ 10 % für die Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01. Juni 2020) 154

Tabelle 58: LAL-CL03 und LAL-CL08: Schwere UE, die bei mindestens 2 Personen in mindestens einer Studie auftraten (FAS-Population) 155

Tabelle 59: ALX-LALD-501: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % bei Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter in der Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01. Juni 2020) 156

Tabelle 60: LAL-CL02 (ARISE): SUE mit Inzidenz ≥ 5 %, FAS-Population 157

Tabelle 61: LAL-CL03 und LAL-CL08: SUE bei mindestens 2 Personen in einer Studie (FAS-Population) 158

Tabelle 62: ALX-LALD-501: SUE bei mindestens 2 Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (Datenschnitt: 01. Juni 2020) 159

Tabelle 63: LAL-CL02 (ARISE): UE von besonderem Interesse: Infusionsassoziierte Reaktionen (FAS-Population) 161

Tabelle 64: LAL-CL06: UE von besonderem Interesse: Infusionsassoziierte Reaktionen (FAS-Population) 163

Tabelle 65: ALX-LALD-501: UE von besonderem Interesse der Population Kinder und Erwachsene (Datenschnitt: 01. Juni 2020) 163

Tabelle 66: LAL-CL03 und LAL-CL08: UE von besonderem Interesse: Infusionsassoziierte Reaktionen (FAS-Population) 164

Tabelle 67: ALX-LALD-501: Infusionsassoziierte Reaktionen bei Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter für die Sicherheitsspopulation (Datenschnitt: 01. Juni 2020) 166

Tabelle 68: LAL-CL02 (ARISE): Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse in der doppelblinden Studienphase zu Woche 20 (FAS-Population)[1)] 190

Tabelle 69: LAL-CL02 (ARISE): Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der offenen Phase nach Woche 20 (ES-Population)[1)] 193

Tabelle 70: LAL-CL06: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse (FAS-Population)[1)] 195

Tabelle 71: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die Studien LAL-CL-03 und LAL-CL-08 197

Tabelle 72: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für das Register ALX-LALD-501 (Datenschnitt: 01. Juni 2020) 198

Tabelle 73: Charakterisierung der Population der Studie LAL-1-NH01 204

Tabelle 74: Charakterisierung der Population der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 im Vergleich zu LAL-1-NH01 208

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenfluss der Studie LAL-CL02 (ARISE) [2] 22
Abbildung 2: Patientenfluss der Studie LAL-CL06 [2] 27
Abbildung 3: Patientenfluss der Studie LAL-CL03 (VITAL) [2] 38
Abbildung 4: Patientenfluss der Studie LAL-CL08 [2] 38
Abbildung 5: Patientenfluss der Studie LAL-1-NH01 [2] 46

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADA	Anti-Drug Antibody (Antikörper gegen Medikamente)
AESI	Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AIMS	Alberta Infant Motor Scale
ALT	Alanin Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat Aminotransferase
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AUC	Area Under the Curve
BiPAP	Bi-level Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHOP INTEND	The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
CK	Gesamtbilirubin, Kreatinkinase
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBS	Dried Blood Spot Test
DDST	Denver II Development Entwicklungstest
DES	Denver II-Entwicklungstest
dL	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EAP	Expanded Access Program
EET	Enzymersatztherapie
EG	Europäische Gemeinschaft
EGD	Ösophagogastroduodenoskopie
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EOI	medizinische Ereignisse von Interesse
EPAR	European Public Assessment Report

ERT	Enzymersatztherapie
ES	Extension Set
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
EAP	Expanded Access Program
FAS	Full Analysis Set
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMS	Gross Motor Skills
Hb	Hämoglobin
HCFA	Altersabhängiger Kopfumfang
HCT	Hämatokrit
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HFA	Altersabhängige Körpergröße
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HVPG	Hepatisch-venöser Druckgradient
i. V. m.	In Verbindung mit
IAR	Infusion-Associated Reactions (Infusionsassoziierte Reaktion)
ICC	Intra-class coefficients (Intra-Klassen-Koeffizienten)
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LAL	Lyosomal Acid Lipase (Lyosomale Saure Lipase)
LALD	Lyosomal Acid Lipase Deficiency
last DB	Letzte Messung in der doppelblinden Studienphase
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-c	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LFA	Altersabhängige Körperlänge

LIPA-Genmutationsanalyse	Loss-of-Function-Mutationen in beiden Allelen
LLM	Lipid lowering medication (Lipidsenkende Medikation)
LS	Least Square
MCS	Mental Component Summary
MD	Mittelwertdifferenz (bzw. Behandlungsdifferenz)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures
MN	Multiples of Normal (Vielfaches des Normalen)
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MUACFA	Altersabhängiger Armumfang
NeuroNEXT	National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials
PAS	Periodic Acid-Schiff
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PBMS	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PBO	Placebo
PCS	Physical Component Summary
PedsQL	Pediatric Quality of Live Inventory
PES	Primary Efficacy (Analysis) Set
PNCR	Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA
PPS	Per Protocoll (Analysis) Set
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PT	Preferred Term
PT	Prothrombinzeit
PTT	partielle Thromboplastinzeit
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ROC	receiver operating characteristic
RR	Relatives Risiko
RSV	Respiratory Syncytical Virus
SA	Sebelipase alfa
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score oder z-Score
SE	Standardfehler

SF-36	Short-Form 36
SFA	Stature-for-age (Altersabhängige Körperstatur)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	Spinal Muscular Atrophy (Spinale Muskelatrophie)
SMN	Survival Motor Neuron
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Gesamtcholesterin
TG	Triglyceride
TIMPSI	Test of Infant Motor Performance Screening Items
U	Unit
UDCA	Ursodesoxycholsäure
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UK-ELD	United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normalwert)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
vg	Vektorgenom/e
WBC	Retikulozyten und Anzahl der weißen Blutkörperchen
WFA	Weight-for-age (Altersabhängiges Gewicht)
WFH	Körpergröße-abhängiges Gewicht
WFL	Körperlänge-abhängiges Gewicht
WHO	World Health Organization
WHO mgRS	World Health Organization Multicenter Growth Reference Study
WHO-WFA	World Health Organization Weight-for-Age

Hintergrund

Sebelipase alfa (KANUMA®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec in seiner Sitzung am 10. März 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 01. Dezember 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. März 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Sebelipase alfa (KANUMA®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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

In seiner Sitzung am 17. März 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa (Kanuma®) gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 01. Dezember 2018 befristet. Die ursprünglich bis zum 01. Dezember 2018 befristete Geltungsdauer des Beschlusses wurde am 1. November 2018 auf den 01. Dezember 2020 verlängert: „Der G-BA forderte den pharmazeutischen Unternehmer entsprechend auf zum Ablauf der Befristung die von der EMA nachgeforderten Daten aus dem Register unter Einbeziehung deutscher Patienten sowie Daten aus der Studie LAL-CL08 vorzulegen, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) einer langfristigen Therapie mit Sebelipase alfa ermöglichen und geeignet sind, den in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 17. März 2016 beschriebenen Unsicherheiten im Hinblick auf die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens abzuhelfen.“ [39]

Dosierungsschema für Sebelipase alfa

Gemäß Fachinformation [1] wird im vorliegenden Anwendungsgebiet folgendes Dosierungsschema empfohlen:

<u>Säuglinge (< 6 Monate alt)</u>

Die empfohlene Anfangsdosis bei Säuglingen (< 6 Monate) mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel beträgt 1 mg/kg, verabreicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion. Dosissteigerungen sollten auf Grundlage des Ansprechens anhand von klinischen und biochemischen Kriterien erwogen werden, darunter z. B. schlechte Zunahme (insbesondere mittlerer Oberarmumfang), Verschlechterung von biochemischen Markern (z. B. Lebertransaminasen, Ferritin, C-reaktives Protein und Gerinnungsparameter), anhaltende oder sich verschlechternde Organomegalie, erhöhte Häufigkeit von interkurrenten Infektionen und anhaltende Verschlechterung anderer (z. B. gastrotintestinaler) Symptome:

- Eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg sollte bei suboptimalem klinischem Ansprechen nach mindestens 4 Infusionen in Betracht gezogen werden.
- Eine weitere Dosissteigerung auf bis zu 5 mg/kg sollte bei suboptimalem klinischem Ansprechen nach mindestens 4 weiteren Infusionen in Betracht gezogen werden.

Weitere Dosisanpassungen, wie eine Dosissenkung oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls, können im Einzelfall je nach Erreichen und Aufrechterhaltung der Therapieziele vorgenommen werden. In klinischen Studien wurden Dosierungen von 1 bis 5 mg/kg

einmal wöchentlich untersucht, wobei ein Patient eine höhere Dosis von 7,5 mg/kg einmal wöchentlich erhielt. Dosierungen über 7,5 mg/kg wurden nicht untersucht.

Kinder und Erwachsene

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Erwachsenen, die vor dem Alter von 6 Monaten keinen rasch fortschreitenden LAL-Mangel haben, beträgt 1 mg/kg, verabreicht einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion. Eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg einmal alle 2 Wochen sollte je nach klinischem Ansprechen in Erwägung gezogen werden.

Tabelle 1: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung [1]

Beschreibung	**Fällig am**
Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) LAL-Mangel-Registerstudie: Nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive Registerstudie für Krankheiten und klinische Behandlungsergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Mangel an lysosomaler saurer Lipase, um die Krankheit, ihre Progression und zusammenhängende Komplikationen besser zu verstehen und die langfristige Wirksamkeit (Normalisierung der Leberfunktion) und Sicherheit von Sebelipase alfa (insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, und die Entwicklung von ADA, die das Ansprechen auf das Arzneimittel potentiell beeinflussen) gemäß dem vereinbarten Prüfplan zu bewerten.	Zwischenberichte voraussichtlich jährlich Studienabschluss-bericht voraussichtlich Januar 2027

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug Antibody (Antikörper gegen Medikamente); LAL: Lyosomal Acid Lipase (Lyosomale Saure Lipase); PASS: Post-Authorisation Safety Study.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

Studien-name (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU ein-gereicht (Ja/Nein)	Studie vom pU als rele-vant für Ableitung des Zusatz-nutzens erachtet (Ja/Nein)	Studie relevant für die Nutzen-bewertung (Ja/Nein)	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff Sebelipase alfa				
LAL-CL02 (ARISE)[1)]	Ja	Ja	Ja	-
LAL-CL06[1)]	Ja	Ja	Ja	-
LAL-CL03[2)] (VITAL)	Ja	Ja	Ja	-
LAL-CL08[2)]	Ja	Ja	Ja	-
LAL-CL01	Ja	Nein	Nein	Offene, multizentrische Phase-I/II-Dosis-Eskalationsstudie bei Erwachsenen mit Leberfunktionsstörungen aufgrund von LAL-Mangel zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von drei Dosen (Kohorte 1: 0,35 mg/kg; Kohorte 2: 1 mg/kg; Kohorte 3: 3 mg/kg). Alle Personen (N = 9) in der Studie erhielten eine bis zu vierwöchige Behandlung mit Sebelipase alfa. Die Studie ist beendet (06. Januar 2012). *Die Studie umfasst Patientinnen und Patienten, die bereits in der Studie LAL-CL02 mit umfasst sind. Darüber hinaus weist die Studie LAL-CL01 im Vergleich zur Studie LAL-CL 02 eine niedrigere Evidenzstufe aufgrund des einarmigen Studiendesigns auf und umfasst deutlich weniger Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Studie LAL-CL02 (9 vs. 66). Vor diesem Hintergrund wird diese Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.*
LAL-CL04	Ja	Nein	Nein	Offene, multizentrische Phase-II-Extensionsstudie zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik bei Erwachsenen mit Leberfunktionsstörungen aufgrund von LAL-Mangel, die zuvor Sebelipase alfa in der Studie LAL-CL01 erhalten haben. Die Studie bestand aus einer 14-tägigen Screeningperiode, einer bis zu 5 Jahre

Studien-name (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU ein-gereicht (Ja/Nein)	Studie vom pU als rele-vant für Ableitung des Zusatz-nutzens erachtet (Ja/Nein)	Studie relevant für die Nutzen-bewertung (Ja/Nein)	Ausschlussgrund
				dauernden Behandlungs- und einer Nachbeobachtungsperiode von etwa 30 Tagen. Alle Personen (N = 8) in der Studie erhielten eine Behandlung mit Sebelipase alfa[1]. Die *Studie ist beendet (21. Juni 2017).* *Die Gründe für den Ausschluss der Studien entsprechen denen der Studie LAL-CL01 (siehe oben).*
LAL-EA01	Nein	Nein	Nein	Offenes, multizentrisches Expanded Access Program (EAP), um Personen (Alter ≥ 8 Monate) mit einer bestätigten Diagnose von LAL-Mangel in den Vereinigten Staaten (USA) Zugang zu Sebelipase alfa zu ermöglichen. Eingeschlossene Personen erhalten jede zweite Woche 1 mg/kg Sebelipase alfa. *Es wurden vom pU keine Daten vorgelegt.*
Register				
ALX-LALD-501[3)4)]	Ja	Ja	Ja	-
Studien zu externen Kontrollen				
LAL-1-NH01[5)]	Ja	Ja	Ja	-

[1)] Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.
[2)] Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter.
[3)] Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter sowie Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter.
[4)] Im Patientenregister ALX-LALD-501 werden weltweit Personen mit LAL-Mangel unabhängig von einer Behandlung mit Sebelipase alfa beobachtet. Zum eingereichten Datenschnitt (01. Juni 2020) lagen Daten für 5 Personen aus Deutschland vor, weshalb die Daten separat für die globale und europäische Patientenkohorte ausgewertet wurden.
[5)] Die LAL-1-NH01-Studie ist eine multinationale und multizentrische Studie, an der 21 Zentren aus 6 Ländern (USA, Vereinigtes Königreich, Kanada, Ägypten, Frankreich, Italien) teilnehmen. Die Studie umfasst Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter und dient als historische Vergleichskohorte für die Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08.

Abkürzungen: EAP: Expanded Access Program; EPAR: European Public Assessment Report; LAL. Lysosomal Acid Lipase (Lysosomale Saure Lipase).

Die vom pU ausgewählte und herangezogene externe Kontrolle – LAL-1-NH01 – wird in der Nutzenbewertung ausschließlich für die Endpunktkategorie Mortalität ergänzend berücksichtigt. Es besteht eine Vielzahl an methodischen Limitationen, die in den nachfolgenden Kapiteln adressiert

[1] Jede Person erhielt in der Extensionsstudie für 4 Wochen die gleiche Behandlung wie in der Studie LAL-CL01, d.h. 0,35 mg/kg, 1 mg/kg oder 3 mg/kg wöchentlich. Nach den anfänglichen 4 wöchentlichen Dosen wechselte jede Person zu einer Dosierung von 1 mg/kg alle 2 Wochen (für alle, die zuvor 0,35 mg/kg oder 1 mg/kg erhalten hatten) oder 3 mg/kg alle 2 Wochen (für alle, die zuvor 3 mg/kg erhalten hatten).

werden. Nähere Informationen zu den indirekten Vergleichen finden sich in den Abschnitten 2.2.3, 2.4.3 und 2.5.

Darüber hinaus wurden von Seiten des pU Interims-Daten aus dem Register ALX-LALD-501 eingereicht (geplantes Ende: Januar 2027), welche in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa wurden folgende Studien bzw. Daten herangezogen

- Nutzendossier zu Sebelipase alfa [2,4,5,6,7,8,9]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [31]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie LAL-CL02 (ARISE) [3,49]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie LAL-CL03 [12]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie LAL-CL06 [15]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie LAL-CL08 [13]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie LAL-NH01 [14,50]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie ALX-LALD-501 [10,11]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Sebelipase alfa basieren auf den Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06 und LAL-CL08. Eine Darstellung der jeweiligen Studien in der Nutzenbewertung erfolgt getrennt für die Populationen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (LAL-CL03, LAL-CL08) sowie bei Kindern und Erwachsenen (LAL-CL02, LAL-CL06). Die Studien und die Intervention werden in den Abschnitten 2.2.1 und 2.2.2 charakterisiert.

Darüber hinaus werden vom pU Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (LAL-1-NH01) und Daten aus dem noch laufenden Register ALX-LALD-501 vorgelegt (Abschnitte 2.2.3 und 2.2.4).

2.2.1 LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Studie LAL-CL02 (ARISE)

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

Charakteris-tikum	Beschreibung
Design	Die Studie LAL-CL02 (ARISE) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie (20 Wochen) der Phase III mit einer sich daran anschließenden (ab Woche 22) einarmigen, offenen Studienphase (bis zu 130 Wochen) und einer sich daran anschließenden offenen erweiterten Studienphase (Expanded Treatment Period, 104 Wochen[2]) um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa bei Personen mit **LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter** zu überprüfen.

[2] Nach dem globalen Amendment 5 (20.11.2015) wurde eine offene erweiterte Behandlungsdauer (Open-label Expanded Treatment Period) von weiteren 104 Wochen hinzugefügt, um sicherzustellen, dass alle Personen weiterhin Zugang zur Behandlung haben, bis Sebelipase alfa in ihrer Studienregion verfügbar ist.

Charakteris-tikum	Beschreibung
	Gemäß den Angaben des pU war somit in der Studie eine Behandlung von bis zu 256 Wochen[3] möglich. Die Patientinnen und Patienten wurden während der doppelblinden Studienphase im Verhältnis 1:1 randomisiert. Hierbei erfolgte eine Stratifizierung nach: • Alter (< 12 Jahre, ≥ 12 Jahre), • Durchschnittliches ALT-Level zum Screening (< 3 ULN, ≥ 3 ULN) und • Verwendung von Lipidsenkenden Mitteln (ja/nein). Die Patientinnen und Patienten konnten nach Beendigung der 20-wöchigen doppelblinden Studienphase von der Placebo- in die Interventionsgruppe wechseln und somit ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt werden. Zum Abschluss der Studie erfolgte eine einmalige Follow-up Erfassung mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Die Studie ist abgeschlossen.
Population	**Wesentliche Einschlusskriterien** • Alter ≥ 4 Jahre (zum Zeitpunkt der informierten Einwilligung) • Bestätigung einer reduzierten LAL-Enzymaktivität durch Trockenblut-Tests (DBS) zum Screening • ALT-Wert ≥ 1,5x ULN basierend auf alters- und gewichtsspezifischen Normwerten mittels zentralem Labor), was in aufeinanderfolgenden Screenings, die im Abstand von mindestens 1 Woche durchgeführt wurden, bestätigt wurde. • Personen, 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. • Personen, die Medikamente zur Behandlung einer nicht-alkoholischen Fettleberkrankheit (z. B. Glitazone, hochdosiertes Vitamin E, Metformin, Ursodesoxycholsäure [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. **Wesentliche Ausschlusskriterien** • Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Klasse C4 [10-15 Punkte]). • 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), unzureichend kontrollierter Diabetes mellitus oder Krebs mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs; frühere hämatopoetische oder Lebertransplantationsverfahren. • Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (akut oder chronisch) innerhalb von 26 Wochen vor der Randomisierung *(Hinweis: Probanden, die eine*

[3] Die Summe der einzelnen Studienphasen (20 Wochen, 130 Wochen und 104 Wochen) ergibt jedoch 254 anstelle von 256 Wochen.
[4] Die Child-Pugh-Kriterien (N = 5) dienen zur einheitlichen Beschreibung und Einteilung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome in unterschiedliche Stadien (Stadium A [5-6 Punkte], Stadium B [7-9 Punkte], Stadium C [10-15 Punkte]. Nähere Informationen siehe Abschnitt 2.3.2.

Charakteris-tikum	Beschreibung
	Erhaltungstherapie mit niedrig dosierten oralen, intranasalen, topischen oder inhalativen Kortikosteroiden erhalten, gelten als für die Studie geeignet). • Bekannte Hypersensitivität gegenüber Eiern oder Hühnereiweiß.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	**Doppelblinde Studienphase** • Screening: N = 92 • Studieneinschluss und -behandlung: N = 66 (Intervention: N = 36; Placebo: N = 30) **Extensionsphase** • Studieneinschluss und -behandlung: N = 66[5] (Intervention: N = 66)
Ort und Zeitraum der Durchführung	**Ort der Durchführung** Es waren insgesamt 55 Studienzentren beteiligt, 49 davon seit der Rekrutierungsphase und 6 nach der Rekrutierung der Patientinnen und Patienten. Die Studie wurde in 17 Ländern durchgeführt: Australien; Europa (Kroatien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Polen, Russland, Spanien, Vereinigtes Königreich); Naher Osten (Türkei); Nordamerika (USA und Kanada); und Südamerika (Argentinien) sowie Japan und Mexiko. Letztendlich wurde die Studie in 41 Studienzentren durchgeführt. **Studiendauer** • Studienbeginn (erste/r Patient/in eingeschlossen): 22. Januar 2013 • Erste Dosis erste/r Patient/in: k. A. • Erste Dosis letzte/r Patient/in: k. A. • Letzte Dosis erste/r Patient/in: k. A. • Studienende (letzte/r Patient/in Studie beendet): 11.12.2018 • Beendigung der doppelblinden Studienphase: 30.05.2014 • Finaler Studienbericht der offenen Studienphase und der erweiterten offenen Studienphase: 21.05.2019
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studien-protokoll	**Primärer Endpunkt** • Normalisierung der ALT-Werte **Sekundäre Endpunkte** • Reduktion des LDL-C • Reduktion des Non-HDL-C • Normalisierung der Aspartat-Aminotransferase (AST) bei Personen mit anormalen Baseline AST-Werten • Reduktion der Triglyzeride • Anstieg des HDL-C • Reduktion im Leberfettgehalt, gemessen mittels Magnetresonanz-Tomographie (MRT) (bei dem Anteil der Patienten, bei denen MRT durchgeführt wurde) • Verbesserung der Leberhistologie (bei dem Anteil der Patienten, bei dem Leberbiopsien durchgeführt wurden, dieser wurde durch ein verblindetes zentrales Review bestimmt) • Verringerung des Lebervolumens, gemessen mittels MRT (bei dem Anteil der Patienten, bei denen MRT durchgeführt wurde) • Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und immunogenen Aktivität der Sebelipase-alfa-Therapie • Charakterisierung der Pharmakokinetik

[5] Eine Person brach während der doppelblinden Studienphase die Behandlung mit Sebelipase alfa aufgrund einer schwerwiegenden atypischen infusionsbedingten Reaktion ab. Diese Person wurde später während der Extensionsphase erneut mit Sebelipase alfa behandelt.

Charakteris-tikum	Beschreibung
	Explorative Endpunkte • Anteil der Personen mit anormaler Gamma-Glutamyltransferase (GGT) zu Baseline, die eine Normalisierung erreichten • Absolute Reduktionen von ALT, AST und GGT • Relative Reduktion im Milzvolumen und Leberfettgehalt (bei Personen, bei denen diese Untersuchungen durchgeführt wurden) • Messungen von Wachstumsstörungen (Standard Deviation Score [SDS bzw. Z-Score]) und Perzentile für altersabhängiges Gewicht (WFA) und altersabhängige Körperstatur (SFA) in Personen ≤ 18 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung • Marker für Makrophagenaktivierung, einschließlich absoluter Reduktion in Serum-Ferritin und Serum-Chitotriosidase • Effekt von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (ADA) auf die Wirksamkeit von Sebelipase alfa • Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) • Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) • Pediatric Quality of Live Inventory (PedsQLTM) Generic Core Scales **Sicherheit** • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE) und Infusionsassoziierten Reaktionen (IAR) • Änderungen von Baseline im 12-Kanal-Elektrokardiogramm und klinische Labortests (Hämatologie, Serumchemie [einschl. Lipidprofil], Urinanalyse) • Änderung in den Vitalzeichen während und nach der Infusion, relativ zu Prä-Infusions-Werten • Körperliche Untersuchungsbefunde • Verwendung von Begleitmedikation/-therapie • 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 IARs wird untersucht.
Subgruppen-analysen	Subgruppenergebnisse sollten nur berichtet werden, wenn jeder Behandlungsgruppe in der Subgruppenanalyse mindestens 5 Patienten zugeordnet werden können. Als relevante Subgruppen wurden im Protokoll genannt: • Alter bei Randomisierung • Geschlecht • Ethnie • Body Mass Index (BMI) (normal/gering [< 25,0 kg/m²], Übergewicht [25,0 – 29,9 kg/m²], fettleibig [≥30,0 kg/m²]) • Tertile des Baseline-Lebervolumens • Tertile des Baseline-Leberfettgehaltes • Baseline LDL-C (normal/niedrig [< 130mg/dL], hoch [≥ 130mg/dL bis < 190mg/dL], sehr hoch [≥ 190mg/dL] • Baseline Trigclyceride (normal/niedrig [< 200mg/dL], hoch [≥ 200mg/dL bis < 500mg/dL], sehr hoch [≥ 500mg/dL] • Durchschnittlicher Screening-ALT-Wert (< 3 x ULN, ≥ 3 x ULN)

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug Antibody (Antikörper gegen Medikamente); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; DBS: dried blood spot test; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; IAR: Infusion-Associated Reactions (Infusionsassoziierte Reaktion); LAL: Lysosomale saure Lipase; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MRT: Magnetresonanz-Tomographie; PedsQL: Pediatric Quality of Live Inventory; SFA: Stature-for-age (altersabhängige Körperstatur); UDCA: Ursodesoxycholsäure; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; WFA: Weight-for-age (altersabhängiges Gewicht).

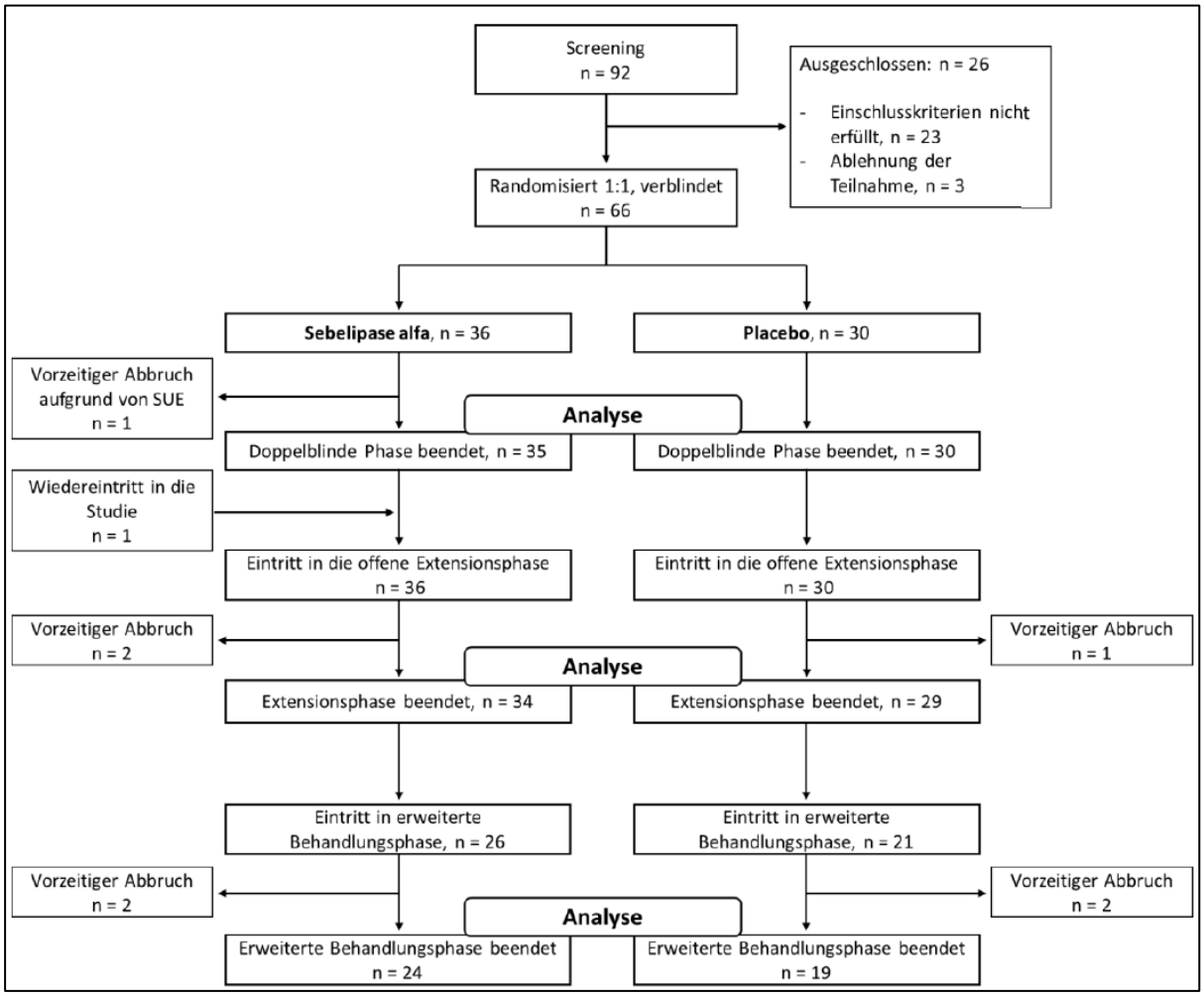

Abbildung 1: Patientenfluss der Studie LAL-CL02 (ARISE) [2]

Studie LAL-CL06

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie LAL-CL06

Charakteris-tikum	Beschreibung
Design	Die Studie LAL-CL06 ist eine multizentrische, einarmige offene Phase-II-Studie, welche primär die Sicherheit von Sebelipase alfa bei Personen mit **LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter** untersucht. In diese Studie wurden zusätzlich diejenigen Personen eingeschlossen, die aufgrund von Alter, Fortschreiten der Erkrankung, vorherige Behandlung durch hämatopoetische Stammzell- oder Lebertransplantation, weniger häufigen Krankheitsmanifestationen oder Krankheitsmerkmalen nicht an einer anderen Studie teilnehmen konnten. Die Studie bestand aus einer Screeningphase von bis zu 45 Tagen, einer Behandlungs-periode von bis zu 96 Wochen[6] und einer erweiterten Behandlungsperiode von bis zu 48

[6] Alle Probanden sollten mindestens 52 Wochen lang mit Sebelipase alfa behandelt werden. Die primäre Analyse wurde am Ende des 96-wöchigen Behandlungszeitraums durchgeführt. Die Behandlungsdauer von 96 Wochen wurde gewählt, um die Möglichkeit zu haben, Veränderungen bei den atypischen Krankheitsmanifestationen der LAL-CL06-Studienpopulation zu beobachten. Nach Abschluss des 96-wöchigen Behandlungszeitraums konnten die Probanden Sebelipase alfa in einem erweiterten Behandlungszeitraum für bis zu weiteren 48 Wochen erhalten. Dieser erweiterte Behandlungszeitraum wurde in das

Charakteris-tikum	Beschreibung
	Wochen (für insgesamt bis zu 144 Behandlungswochen) sowie einer telefonischen Nachuntersuchung mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis von Sebelipase alfa. Die Studie ist abgeschlossen.
Population	**Wesentliche Einschlusskriterien** • Alter bei Dosisverabreichung mit Sebelipase alfa > 8 Monate • bestätigte Diagnose des LAL-Mangels mittels Zentrallabor • bei Personen mit Lebertransplantationen oder einer hämatopoetischen Stammzell-transplantation (HSCT), für die mittels Trockenbluttest (DBS) kein Nachweis eines LAL-Enzymmangels vorlag, mussten in beiden Allelen des LIPA-Gens durch molekulargenetische Tests Mutationen nachgewiesen werden oder durch eine frühere dokumentierte Enzymaktivitätsmessung eine Diagnose des LAL-Mangels bestätigt sein. Personen, die zum Zeitpunkt des Screenings > 8 Monate, aber < 4 Jahre alt sind, weisen mindestens eine der folgenden dokumentierten klinischen Manifestationen eines LAL-Mangels auf: • Dyslipidämie (definiert für LDL-C > 130 mg/dL; Triglyzeride > 200 mg/dL) • Erhöhte Transaminasen (ALT ≥ 1,5 x ULN (upper limit of normal) basierend auf alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereichen des Zentrallabors, welches den Test durchführte • Beeinträchtigtes Wachstum, wie folgt definiert: o WFA (weight for age, altersabhängiges Gewicht) oder SFA (Stature for age, Altersabhängige Körperstatur) geringer als das alters- und geschlechtsspezifische fünfte Perzentil, gemäß normativer Daten der WHO (Patienten ≤ 24 Monate) oder der Centers 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 o 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 (Personen ≤ 24 Monate alt) oder des Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Diagramms (Personen > 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: o Anhaltenden ungeklärten gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen und Blähungen ODER o Ungeklärte Anämie oder anderen Anomalien, die auf eine Malabsorption hindeuten (z. B. Osteomalazie, Hypoalbuminämie, verlängerte Blutungszeit aufgrund eines Vitamin-K-Mangels, UND[7] o Dokumentierte Erkrankung des Dünndarms anhand einer Biopsie des Dünndarms innerhalb eines Jahres vor dem Screening • Andere Manifestationen des LAL-Mangels nach Ansicht des Prüfpersonals und in Absprache mit dem Sponsor (z. B. abnormale Herz- oder Lungenfunktion oder Lymphadenopathie). Für Patienten ≥ 4 Jahre[8] zum Screening sollen mindestens eine der folgenden klinischen

Studiendesign aufgenommen, um sicherzustellen, dass alle Probanden Zugang zur Behandlung hatten, bis Sebelipase alfa in ihrer Studienregion verfügbar war.

[7] Gemäß dem länderspezifischen Addendum 2.0 für Deutschland (Stand: 02. Juli 2014) wurde neben der UND-Verknüpfung zusätzlich eine ODER-Verknüpfung hinzugefügt: „Ungeklärte Anämie oder anderen Anomalien, die auf eine Malabsorption hindeuten (z.B. Osteomalazie, Hypoalbuminämie, verlängerte Blutungszeit aufgrund eines Vitamin-K-Mangels) **UND/ODER**"

[8] Gemäß dem länderspezifischen Addendum 1.0 für Deutschland (Stand: 16. April 2014) wurde das Alter anstelle von ≥ 4 Jahre auf **≥ 18 Jahre** geändert. Es bleibt unklar welche Auswirkung das auf den Einschluss von potentiellen Studienteilnehmern hatte.

Charakteris-tikum	Beschreibung
	Manifestationen des LAL-Mangels vorliegen: • Nachweis einer fortgeschrittenen Lebererkrankung (z. B. durch bildgebende Verfahren oder eine durch Biopsie bestätigte Zirrhose) beim Screening begleitet von: o Klinisch signifikantem Bluthochdruck, definiert durch einen hepatisch-venösen Druckgradienten (HVPG) ≥ 10 mmHg ODER o Dokumentierten Ösophagusvarizen beim Screening (historisch oder durch Ösophagogastroduodenoskopie (EGD)). Auf den Nachweis mittels EGD wurde verzichtet, wenn diese aufgrund des hohen Risikos von endoskopischen Blutungen medizinisch kontraindiziert war, basierend auf Vorhandensein von Ösophagusvarizen die innerhalb von 3 Monaten vor der Beurteilung diagnostiziert wurden. • Wiederauftreten der Erkrankung bei Personen mit Leber- oder hämatopoetischen Transplantationen (z. B. Reakkumulation von Lipid enthaltenden Kupffer-Zellen, Wiederauftreten von Fibrose). • 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: o Dokumentierte Erkrankung des Dünndarms anhand einer Biopsie des Dünndarms innerhalb eines Jahres vor Screening UND[9] o Unerklärter Eisenmangel, Osteopenie, Gewichtsverlust oder chronischer Durchfall ODER o Beeinträchtigtes 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 Gewichtsperzentile, 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) • Probanden, die lipidsenkende Therapien erhalten, müssen seit mindestens 4 Wochen vor der Behandlung eine stabile Dosis des Medikaments oder ein stabiles Apherese-Regime erhalten und bereit sein, mindestens während der ersten 12 Wochen der Behandlung in der Studie auf einer stabilen Dosis zu bleiben • Probanden, die Medikamente zur Behandlung einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung erhalten (z. B. Glitazone, hochdosiertes Vitamin E, Metformin,

[9] Gemäß dem länderspezifischen Addendum 2.0 für Deutschland (Stand: 02. Juli 2014) wurde neben der UND-Verknüpfung zusätzlich eine ODER-Verknüpfung hinzugefügt: „Dokumentierte Erkrankung des Dünndarms anhand einer Biopsie des Dünndarms innerhalb eines Jahres vor Screening **UND/ODER**."

Charakteris-tikum	Beschreibung
	Ursodesoxycholsäure [UDCA]), müssen seit mindestens 4 Wochen vor der Behandlung eine stabile Dosis einnehmen und bereit sein, die stabile Dosis mindestens während der ersten 12 Wochen der Behandlung in der Studie beizubehalten **Wesentliche Ausschlusskriterien** • bekannte Ursachen einer aktiven Lebererkrankung außer LAL-Mangel, die nicht ausreichend behandelt wurden (z. B. chronische Virushepatitis, Autoimmunhepatitis, alkoholische Lebererkrankung) • Die Person erhielt eine hämatopoetische Stammzell- oder eine Lebertransplantation innerhalb von 2 Jahre seit dem Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikation • Personen mit anderen Komorbiditäten als Komplikationen aufgrund von LAL-Mangel, die nach Ansicht des Prüfpersonals 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)
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	• Screening: N = 38 • Studieneinschluss und -behandlung: N = 31
Ort und Zeitraum der Durchführung	**Ort der Durchführung** Insgesamt wurde die Studie in 21 Studienzentren in 15 Ländern initiiert. Die Personen wurden in 19 Zentren in 13 Ländern eingeschlossen: Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Italien, Kroatien, Mexiko, Russland, Spanien, Türkei und die USA. Zwei Studienzentren in Großbritannien und den Niederlanden wurden initiiert, aber es wurden keine Probanden untersucht und/oder behandelt. **Studiendauer** • Studienbeginn (erste/r Patient/in eingeschlossen): 24.06.2014 • Erste Dosis erste/r Patient/in: k. A. • Erste Dosis letzte/r Patient/in: k. A. • Letzte Dosis erste/r Patient/in: k. A. • Studienende (letzte/r Patient/in Studie beendet): 28.12.2017 • Studienbericht (96-Wochen): 12.09.2018 • Finaler Studienbericht (144-Wochen): 30.10.2018
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studien-protokoll	**Primärer Endpunkt** • Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit von Sebelipase alfa, weshalb kein primärer Endpunkt definiert wurde. **Sekundäre Endpunkte** • Reduktion der ALT-Konzentration • Reduktion der AST-Konzentration • Reduktion der LDL-C-Konzentration • Reduktion der nicht-HDL-C-Konzentration • Reduktion der Triglyceride • Erhöhung der HDL-C-Konzentration • Verringerung des Child-Pugh-Status bei Probanden mit Child-Pugh-Klasse C oder B zu Baseline • Verminderter United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease (UK-ELD) Score • Verbesserung der Leber-Histopathologie • Reduktion des Leber- und Milzvolumens durch Magnetresonanztomographie (MRT) • Reduktion der Leberfettfraktion durch MRT

Charakteris-tikum	Beschreibung
	Weitere Endpunkte • Absolute und prozentuale Änderung im Vergleich zu Baseline bei anderen Laborendpunkten (u. a. Bilirubin, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Marker der Makrophagenaktivierung) • Erhebung von Lebensqualitätsendpunkten (Facit-Fatigue, CLDQ, PedsQL) • Anthropometrische Parameter bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen • Bei atypischem Verlauf des LAL-Mangels Untersuchung der klinischen Erscheinungsformen über die Zeit • Einfluss von ADA auf die Wirksamkeit, sofern es die Fallzahl zulässt **Sicherheit** • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE) und Infusionsassoziierten Reaktionen (IAR) • Änderungen von Baseline im 12-Kanal-Elektrokardiogramm und klinische Labortests (Hämatologie, Serumchemie [einschl. Lipidprofil], Urinanalyse) • Änderung in den Vitalzeichen während und nach der Infusion, relativ zu Prä-Infusions-Werten • Körperlicher Untersuchungsbefund • Verwendung von Begleitmedikation/-therapie • Charakterisierung von ADAs, einschl. Serokonversionsrate, Zeit bis Serokonversion, ADA-Titer je Zeitpunkt, ADA-Titer-Spitze, Zeit bis zur ADA-Titer-Spitze und Tolerierung. Insbesondere der Zusammenhang zwischen ADA-positiven Personen und der Inzidenz von IAR wird untersucht • Funktionelle und allgemeine Entwicklung bei Probanden ≤ 6 Jahre, bestimmt durch Denver-II-Scores • Angesichts des Potentials von ADAs, das Sicherheitsprofil eines biologischen Produkts zu beeinflussen, werden auch die Auswirkungen von ADAs auf die Sicherheit von Sebelipase alfa untersucht, insbesondere die Beziehung zwischen ADA-positiven Probanden und dem Auftreten von IAR
Subgruppen-analysen	Subgruppenergebnisse sollten nur berichtet werden, wenn jeder Behandlungsgruppe in der Subgruppenanalyse mindestens 5 Patienten zugeordnet werden können. Als relevante Subgruppen wurden im SAP genannt: • Alter bei Start der Infusion (< 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre) • Geschlecht • Einnahme von Lipidsenkern zu Baseline • Genetische Mutation (Homozygot vs. Heterozygot vs. andere) • Baseline Fibrose und Zirrhose Status • Baseline ALT-Level (< 1,5 x ULN vs. ≥ 1,5 x ULN) Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und ausgewählten demographische Charakteristika oder Merkmale der Grunderkrankung werden auch für Probanden im Alter von 2–4 Jahren zusammengefasst.

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug Antibody (Antikörper gegen Medikamente); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; DBS: dried blood spot test; EGD: Ösophagogastroduodenoskopie; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HSCT: Hämatopoetischen Stammzelltransplantation; HVPG: Hepatisch-venöser Druckgradienten; IAR: Infusion-Associated Reactions (Infusionsassoziierte Reaktion); LAL: Lysosomale saure Lipase; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MRT: Magnetresonanz-Tomographie; PedsQL: Pediatric Quality of Live Inventory; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SFA: Stature-for-age (altersabhängige Körperstatur); UDCA: UE: Unerwünschtes Ereignis; Ursodesoxycholsäure; UK-ELD: United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease; ULN: Upper Limit of Normal; WFA: Weight-for-age (altersabhängiges Gewicht); WHO: World Health Organization.

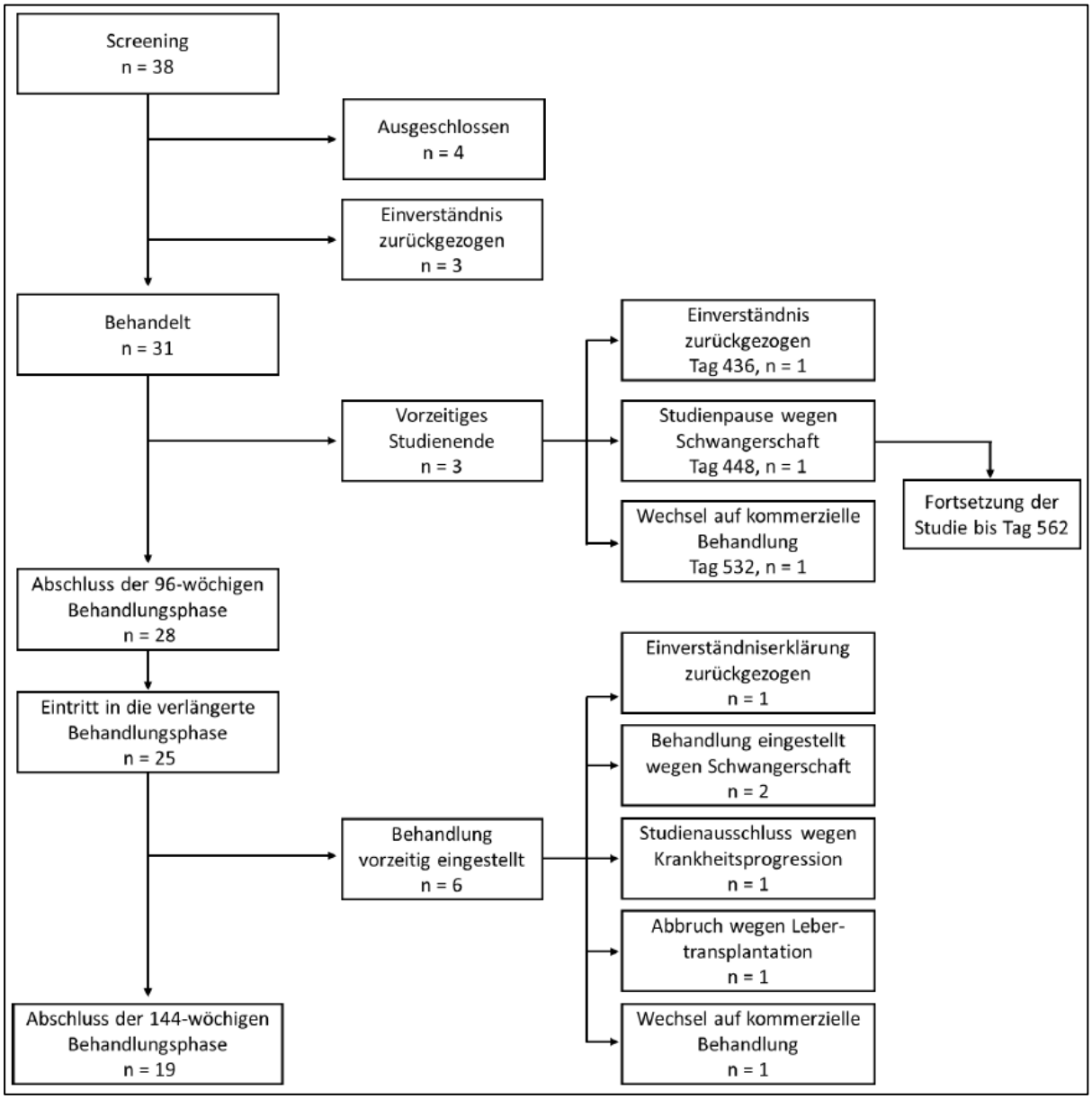

Abbildung 2: Patientenfluss der Studie LAL-CL06 [2]

Protokolländerungen in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06

Das Original-Studienprotokoll der Studie LAL-CL02 (ARISE) ist auf den 20. Juli 2012 datiert. Am 5. März 2013 gab es ein länderspezifisches Amendment für Japan (Amendment 1) und 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. Es liegen keine Informationen zu eingeschlossenen Patientinnen und Patienten je Protokollversion vor. Nachfolgend sind die für die Nutzenbewertung relevantesten Änderungen in Tabelle 5 aufgelistet.

Das Original-Studienprotokoll der Studie LAL-CL06 ist auf den 16. Dezember 2013 datiert. Das finale Studienprotokoll liegt in der Amendment Version 2.0 vom 07. Dezember 2015 vor. Zusätzlich wurden 2 länderspezifische Addenda (Version 1 und Version 2) für Deutschland erstellt. Es liegen keine Informationen zu eingeschlossenen Patientinnen und Patienten je Protokollversion vor. Angaben zu den wesentlichen Protokolländerungen in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Wesentliche Protokolländerungen der Studie LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06

Studie LAL-CL02 (ARISE)	
Protokollversion	**Wesentliche Änderung**
Amendment 4.0 (Global) 30. Januar 2015	• 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. • 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.
Amendment 4.1 (Japan, Tschechische Republik, Deutschland) 16. März 2015	• Die Überwachung der Vitalzeichen nach Dosiserhöhungen wurde für die 12 folgenden Wochen auf 2 Stunden nach Dosisgabe festgelegt, wenn die Person in der Vergangenheit für eine Reduktion der Vitalzeichenüberwachung in Frage kam. • Für die ersten 12 Wochen nach einer Dosiserhöhung wurde die Empfehlung hinzugefügt, die Infusion über 2 Stunden zu verabreichen. • Die Studienteilnehmenden 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 Dosiseskalationen folgen.
Amendment 5 (Global) 20. November 2015	• Hinzufügen einer offenen erweiterten Behandlungsdauer (Open-label Expanded Treatment Period) von weiteren 104 Wochen hinzugefügt. • Möglichkeit einer optionalen Leberbiopsie zwischen Woche 104 und 152
Amendment 5.2 (Deutschland) 14. Januar 2016	• 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.

Studie LAL-CL06	
Protokollversion	**Wesentliche Änderung**
Amendment 1.0 (Global) 02. Februar 2015	• Zur Beschreibung der Dosis wurde im folgenden Satz ein "≥"-Symbol eingefügt: "Alle Probanden, die seit > 3 Monaten behandelt werden, erhalten derzeit ≥ 3 mg/kg pro Woche und haben ein verbessertes Wachstum gezeigt". • Die Anzahl der Probanden wurde von "ca. 20" auf "ca. 30" aktualisiert. • Referenz zu Child-Pugh-Score C im Einschlusskriterium 5a wurde entfernt. • Zusatz in Einschlusskriterien wurde entfernt, dass bei Personen ≥ 4 Jahren eine histologische Bestätigung eines erneuten Auftretens der Erkrankung bei Personen mit vorheriger HSCT oder Lebertransplantation vorhanden sein musste.
Amendment 2.0 (Global) 07. Dezember 2015	• Hinzufügen eines erweiterten Behandlungszeitraum von 48 Wochen, um sicherzustellen, dass alle Personen weiterhin Zugang zur Behandlung haben, bis Sebelipase alfa in ihrer Studienregion verfügbar ist.
Addendum 1.0 (Deutschland) 16. April 2014	• Das globale Einschlusskriterium „Für Personen ≥ 4 Jahre[10] im Screening sollen mindestens eine der folgenden klinischen Manifestationen des LAL-Mangels vorliegen“ wird abgeändert in Personen ≥ 18 Jahre.
Addendum 2.0 (Deutschland) 02. Juli 2014	• Gemäß dem länderspezifischen Addendum 2.0 für Deutschland (Stand: 02. Juli 2014) wurde neben der UND-Verknüpfung zusätzlich eine ODER-Verknüpfung hinzugefügt: „Dokumentierte Erkrankung des Dünndarms anhand einer Biopsie des Dünndarms innerhalb eines Jahres vor Screening UND/ODER“. • Gemäß dem länderspezifischen Addendum 2.0 für Deutschland (Stand: 02. Juli 2014) wurde neben der UND-Verknüpfung zusätzlich eine ODER-Verknüpfung hinzugefügt: „Ungeklärte Anämie oder anderen Anomalien, die auf eine Malabsorption hindeuten (z. B. Osteomalazie, Hypoalbuminämie, verlängerte Blutungszeit aufgrund eines Vitamin-K-Mangels), UND/ODER“.

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug Antibody (Antikörper gegen Medikamente); IAR: Infusion-Associated Reactions (Infusionsassoziierte Reaktion)

Charakterisierung der Intervention in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06

Angaben zur Intervention in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 sind der Tabelle 6 und Tabelle 7 zu entnehmen. Die Ausführungen zu Vorgaben aus der Fachinformation [1] sind in Kapitel 1 dargestellt.

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Intervention	Kontrolle
Doppelblinde Studienphase (Woche 0 bis Woche 20)	
Sebelipase alfa (intravenöse Applikation) • Anfangsdosis von 1 mg/kg jede zweite Woche. • Während der doppelblinden Behandlungsphase sind keine Dosisänderungen erlaubt.	Placebo[1)]

[10] Gemäß dem länderspezifischen Addendum 1.0 für Deutschland (Stand: 16. April 2014) wurde das Alter anstelle von ≥ 4 Jahre auf **≥ 18 Jahre** geändert.

Intervention	Kontrolle
Nicht erlaubte Begleitmedikation Im Zuge der Studie wurden keine Begleitmedikationen oder Begleittherapien verboten. **Erlaubte Begleitmedikation** Begleitmedikation beinhaltete verschreibungspflichtige Medikamente, over-the-counter-Medikamente, pflanzliche Produkte und Nahrungsergänzungsmittel (z. B. enterale / parenterale Ernährung oder Vitamine). Probanden, die zum Zeitpunkt des Screenings ein stabiles Dosierungsschema eines Lipidsenkers, UDCA, Metformin, Glitazonen oder Vitamin E einnehmen, sollten dieses Dosierungsschema für mindestens 32 Wochen der Behandlung in der Studie beibehalten. Dosisanpassungen oder das Absetzen dieser Medikamente sollte nur dann erfolgen, wenn ein klarer medizinischer Grund vorliegt, und sollten vorab vom Sponsor genehmigt werden.	
Offene Studienphase (ab Woche 22)	
Sebelipase alfa (intravenöse Applikation) • Anfangsdosis von 1 mg/kg jede zweite Woche, unabhängig von ihrer Behandlungszuweisung während der doppelblinden Behandlungsphase. • Eine Erhöhung der Dosis auf 3 mg/kg[3)4)] jede zweite Woche war in der offenen Extensionsphase möglich. • Dosisreduktionen auf 0,35 mg/kg[3)4)] jede zweite Woche waren in der offenen Extensionsphase möglich.	Keine[2)]
Nicht erlaubte Begleitmedikation Im Zuge der Studie wurden keine Begleitmedikationen oder Begleittherapien verboten. **Erlaubte Begleitmedikation** Begleitmedikation beinhaltete verschreibungspflichtige Medikamente, over-the-counter-Medikamente, pflanzliche Produkte und Nahrungsergänzungsmittel (z. B. enterale / parenterale Ernährung oder Vitamine). Probanden, die zum Zeitpunkt des Screenings ein stabiles Dosierungsschema eines Lipidsenkers, UDCA, Metformin, Glitazonen oder Vitamin E einnehmen, sollten dieses Dosierungsschema für mindestens 32 Wochen der Behandlung in der Studie beibehalten. Dosisanpassungen oder das Absetzen dieser Medikamente sollte nur dann erfolgen, wenn ein klarer medizinischer Grund vorliegt, und sollten vorab vom Sponsor genehmigt werden.	

[1)] Doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase. Studienteilnehmende, die in die Placebo-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhalten alle 2 Wochen eine gepufferte Lösung, die in ihrer Zusammensetzung mit dem Formulierungspuffer mit Sebelipase alfa identisch ist.
[2)] Einarmige Extensionsstudie, keine Intervention.
[3)] Alle Dosiseskalationen wurden nach Absprache zwischen Prüfpersonal und Sponsor und nach Überprüfung und Genehmigung durch das unabhängige Sicherheitskomitee vorgenommen.
[4)] Bei unzureichendem klinischen Ansprechen ist eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg alle 2 Wochen erlaubt, bei schlechter Verträglichkeit eine Dosisreduktion auf 0,35 mg/kg alle 2 Wochen.
[5)] Unzureichendes klinisches Ansprechen nach mindestens 8 Infusionen war definiert als:
-ALT oder AST bleiben auffällig und haben sich entweder gegenüber dem Ausgangswert nicht verbessert oder haben sich gegenüber dem zuvor erreichten niedrigsten Wert über die vorangegangenen acht aufeinanderfolgenden Infusionen verschlechtert ODER
- LDL-c oder TG bleiben auffällig und haben sich in den vorangegangenen 8 aufeinanderfolgenden Infusionen entweder nicht verbessert oder verschlechtert ODER
-die Person ist zum Zeitpunkt der Beurteilung des unzureichenden klinischen Ansprechens < 18 Jahre alt und hat einen WFA z-Score, der 2 SD unter dem Mittelwert liegt und sich entweder nicht in den vorangegangenen 6 Monaten verbessert oder verschlechtert hat und der Proband nicht mehr als 20 % der Studieninfusionen während der vorangegangenen 6 Monate versäumt hat.

Abkürzungen: ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Asparat Aminotransferase; IAR: Infusion-Associated Reactions (infusionsassoziierte Reaktion); LAL: Lyosomal Acid Lipase (Lyosomale Saure Lipase); SD: Standardabweichung SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TG: Triglyceride; UDCA: Ursodesoxycholsäure; WFA: Weight-for-age (altersabhängiges Gewicht)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL06

Intervention	Kontrolle
Sebelipase alfa (intravenöse Applikation) • Anfangsdosis von 1 mg/kg jede zweite Woche. • Eine Erhöhung der Dosis[2)] auf 3 mg/kg wöchentlich[3)] bzw. alle 2 Wochen[4)] bei akzeptabler Sicherheit und Verträglichkeit sowie unzureichendem klinischen Ansprechen bzw. bei Krankheitsprogression. **Dosis-Eskalation bei unzureichendem klinischen Ansprechen, definiert als:** • ALT oder AST bleiben auffällig und haben sich entweder gegenüber dem Ausgangswert nicht verbessert oder haben sich gegenüber dem zuvor erreichten niedrigsten Wert über die vorangegangenen 8 aufeinanderfolgenden Infusionen verschlechtert ODER • LDL-c oder TG bleiben auffällig und haben sich in den vorangegangenen 8 aufeinanderfolgenden Infusionen entweder nicht verbessert oder verschlechtert ODER • die Person ist zum Zeitpunkt der Beurteilung des unzureichenden klinischen Ansprechens < 18 Jahre alt und hat einen WFA z-Score, der 2 SD unter dem Mittelwert liegt und sich entweder nicht in den vorangegangenen 6 Monaten verbessert oder verschlechtert hat. Zudem darf die Person nicht mehr als mehr als 20 % der Studieninfusionen während der vorangegangenen 6 Monate versäumt haben. **Dosis-Eskalation bei signifikanter klinischer Progression** Die Dosiseskalation kann in Ausnahmefällen mit einem besonders schweren klinischen Krankheitsbild oder Hinweisen auf eine rasche oder erhebliche klinische Verschlechterung beschleunigt werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf unzureichende Gewichtszunahme, anhaltenden Gewichtsverlust, der als mit LALD zusammenhängend angesehen wird, oder eine symptomatische Progression der Lebererkrankung. Eine Dosis von 3 mg/kg alle 2 Wochen kann nach mindestens 4 aufeinanderfolgenden Infusionen mit der anfänglichen Dosis von 1 mg/kg alle 2 Wochen in Betracht gezogen werden. Eine weitere Erhöhung der Dosis auf 3 mg/kg wöchentlich kann in Betracht gezogen werden, wenn eine Person nach mindestens 4 aufeinanderfolgenden Infusionen mit 1 mg/kg wöchentlich weiterhin eine signifikante klinische Progression zeigt, nachdem diese mindestens 4 aufeinanderfolgende Infusionen mit der Dosis von 3 mg/kg wöchentlich erhalten hat. In besonderen Fällen und nur mit Genehmigung des Sponsors kann es zulässig sein, die Dosis auf 3 mg/kg wöchentlich zu erhöhen, ohne dass 4 Infusionen mit einer Dosierung alle 2 Wochen erforderlich sind. Eine signifikante klinische Progression der Lebererkrankung ist erfüllt, wenn der Patient beide der folgenden Kriterien aufweist: Bestätigte Erhöhung von ALT oder AST auf > 5 x ULN und mindestens das Doppelte des höchsten Wertes vor der Behandlung und Vorhandensein eines der folgenden Punkte: • Anstieg des Gesamtbilirubins auf > 3 x obere Grenze des Normalwertes und mindestens das Doppelte des höchsten Wertes vor der Behandlung; • Verlängerung der Prothrombinzeit (internationale normalized ratio) ≥ 4 Sekunden über den Ausgangswert; • Entwicklung oder Verschlimmerung von Aszites; • Entwicklung einer Enzephalopathie. **Dosisreduzierungen** • Dosisreduzierungen sind zulässig und liegen im Ermessen des Prüfpersonals und in Absprache mit dem Sponsor, basierend auf Hinweisen auf eine Unverträglichkeit der Sebelipase alfa-Behandlung. Patienten, die eine Dosis von 3 mg/kg wöchentlich,	Keine[1)]

Intervention	Kontrolle
3 mg/kg alle 2 Wochen oder 1 mg/kg alle 2 Wochen erhalten, diese Dosis aber nicht vertragen, können eine Dosisreduktion auf 1 mg/kg wöchentlich, 1 mg/kg alle 2 Wochen bzw. 0,35 mg/kg alle 2 Wochen erhalten.[5)] • Dosisreduzierungen können vom Prüfarzt auch bei Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen einer klinischen Verbesserung und Stabilität zeigen (ALT, AST und LDL), basierend auf der klinischen Beurteilung der 3 mg/kg wöchentlichen Dosis, für einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen. In einem solchen Fall kann ein wöchentliches Dosierungsschema in Betracht gezogen werden und muss mit dem Sponsor besprochen werden.	
Nicht erlaubte Begleitmedikation Im Zuge der Studie wurden keine Begleitmedikationen oder Begleittherapien verboten. **Erlaubte Begleitmedikation** • Erlaubte Begleitmedikation beinhaltete verschreibungspflichtige Medikamente, over-the-counter-Medikamente, pflanzliche Produkte und Nahrungsergänzungsmittel (z. B. enterale / parenterale Ernährung oder Vitamine). Studienteilnehmende, die zum Zeitpunkt des Screenings ein stabiles Dosierungsschema eines Lipidsenkers, UDCA, Metformin, Glitazonen oder Vitamin E einnehmen, sollten dieses Dosierungsschema für mindestens 12 Wochen der Behandlung in der Studie beibehalten. Dosisanpassungen oder das Absetzen dieser Medikamente sollte nur dann erfolgen, wenn ein klarer medizinischer Grund vorliegt, und sollten vorab vom Sponsor genehmigt werden.	

[1)] Einarmige Studie, keine Intervention.
[2)] Alle Dosiseskalationen wurden nach Absprache zwischen Prüfarzt und Sponsor vorgenommen.
[3)] Eine anfängliche Dosiserhöhung auf 3 mg/kg alle 2 Wochen, nachdem mindestens 8 aufeinanderfolgende Infusionen mit der Anfangsdosis erhalten wurden, kann in Betracht gezogen werden, wenn der/die Studienteilnehmende Hinweise auf ein unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt.
[4)] Eine weitere Erhöhung der Dosis auf 3 mg/kg wöchentlich kann in Betracht gezogen werden, wenn eine Patientin / ein Patient weiterhin ein unzureichendes klinisches Ansprechen nach mindestens 8 aufeinanderfolgenden Infusionen mit einer Dosis von 3 mg/kg alle 2 Wochen zeigt.
[5)] Personen, welche die Dosisreduzierungen sowie die Maßnahmen zur Beherrschung der Infusionsassoziierten Reaktion (IAR) nicht vertragen konnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Abkürzungen: ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Asparat Aminotransferase; IAR: Infusion-Associated Reactions (infusionsassoziierte Reaktion); LALD: Lyosomal Acid Lipase Deficiency; LDL-c: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; SD: Standardabweichung; TG: Triglyceride; UDCA: Ursodesoxycholsäure; ULN: Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); WFA: Weight-for-age (altersabhängiges Gewicht); WHO: World Health Organization.

2.2.2 LAL-Mangel im Säuglingsalter

In den abgeschlossenen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden Patientinnen und Patienten mit frühen Gedeihstörungen aufgrund eines rasch fortschreitendem LAL-Mangels im Säuglingsalter untersucht. Nähere Angaben zu den Studiencharakteristika und der Intervention sind der Tabelle 8 bis Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

Charakteris-tikum	Studie LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08
	Beschreibung	
Design	Die Studie LAL-CL03 (VITAL) ist eine offene, multizentrische und einarmige Phase-II/III-Dosiseskalationsstudie bei **Kindern mit Gedeihstörungen aufgrund eines LAL-Mangels (Alter ≤ 8 Monate alt bei Beginn der Dosierung mit Sebelipase)** dem Ziel, die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Sebelipase alfa zu untersuchen. Die Studie bestand aus einer dreiwöchigen Screening-Phase, einer Behandlungsphase von bis zu 5 Jahren (erwartete Behandlungsdauer: mindestens 18 Monate) und einer Nachkontrolle, die mindestens 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Infusion stattfand. Die Studie ist abgeschlossen.	Die Studie LAL-CL08 ist eine offene, multizentrische und einarmige Phase-II-Studie bei **Kindern mit schnell progressivem LAL-Mangel (Alter ≤ 8 Monate alt bei Beginn der Dosierung mit Sebelipase)** mit dem Ziel, die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik von Sebelipase alfa zu untersuchen. Die Studie bestand aus einer dreiwöchigen Screening-Phase, einer Behandlungsphase von bis zu 3 Jahren (erwartete Behandlungsdauer: mindestens 18 Monate) und einer Nachkontrolle, die mindestens 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Infusion stattfand. Die Studie ist abgeschlossen.
Population	**Wesentliche Einschlusskriterien** • Diagnose LAL-Mangel, gestellt über: o Verringerte LAL-Enzymaktivität (relativ zu den normalen Richtwerten des Labors, welches die Aktivitätsmessung durchgeführt hat) ODER o Ergebnisse einer molekulargenetischen Diagnostik (2 Mutationen vorhanden) • Frühe Gedeihstörung*, die vor dem 6. Lebensmonat aufgetreten ist, definiert durch: o Gewichtsabnahme über mindestens 2 der 11 Perzentilen laut WHO-WFA-Tabelle (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) ODER o Körpergewicht in kg lag unter der 10. Perzentile laut WHO-WFA-Tabelle UND keine Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Phase	**Wesentliche Einschlusskriterien** • Diagnose LAL-Mangel, gestellt über: o Verringerte LAL-Enzymaktivität (relativ zu den normalen Richtwerten des Labors, welches die Aktivitätsmessung durchgeführt hat) ODER o dokumentiertes Ergebnis eines molekulargenetischen Tests, der die Diagnose eines LAL-Mangels bestätigt. • Nach Ansicht des Prüfarztes und des Sponsors bestanden erhebliche klinische Befürchtungen einer raschen Progression der Krankheit, die ein dringendes medizinisches Eingreifen erfordern. Das umfasst folgende Symptome, welche allerdings als nicht abschließende Aufzählung zu werten sind: o Auffällige abdominale Distension und Hepatomegalie, o Gedeihstörung, belegt durch: ▪ Größenabhängiges Gewicht (Weight for height) liegt 2 oder mehr Standardabweichungen (SD) unter dem Mittelwert für

Charakteris-tikum	Studie LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08
	Beschreibung	
	ODER o Gewichtsverlust um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling * Hinweis: Wenn ein Kind einen schnell progressiven Krankheitsverlauf aufweist, die oben beschriebenen Kriterien zur frühen Gedeihstörung jedoch nicht erfüllt sind, konnte es trotzdem in die Studie aufgenommen werden. Voraussetzung war, dass das Prüfpersonal erhebliche Bedenken bezüglich des klinischen Gesundheitszustandes des Kindes durch ein schnelles progressives Fortschreiten der Erkrankung hatte, welches eine dringende medizinische Behandlung erforderte. Der Einschluss in die Studie 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. Das Kind musste zudem alle anderen genannten Kriterien erfüllen. **Wesentliche Ausschlusskriterien** • Andere Erkrankungen oder Komorbiditäten, die laut Prüfpersonal oder Sponsor mit der Studie interferieren würden, wie z. B. Herzinsuffizienz, anhaltender Kreislaufkollaps mit erforderlicher inotropischer Unterstützung, akutes oder chronisches Nierenversagen, zusätzliche angeborene Anomalien oder andere Umstände wie lebensbedrohliche Unterernährung oder schnell fortschreitende Lebererkrankung • Alter > 24 Monate (Hinweis: Kinder, die älter als 8 Monate am Tag der ersten Infusion waren, wurden nicht in die primäre Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen) • Therapie mit einem anderen Prüfpräparat in den letzten 14 Tagen vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion • Myeloablative Vorbereitungen oder andere systemische Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation • frühere hämatopoetische Stammzell- oder Lebertransplantation	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. o Störung der Koagulation (z. B. Erfordernis für Bluttransfusionen; 2 Werte der Prothrombinzeit > 15 Sekunden oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit > 40 Sekunden), o Schwere Anämie (z. B. Voraussetzung für Bluttransfusionen gegeben oder Hämoglobin < 8 g/dL) o Geschwister mit schnell progredientem LAL-Mangel. **Wesentliche Ausschlusskriterien** • Andere klinisch bedeutsame Erkrankungen oder Komorbiditäten die laut Prüfpersonal oder Sponsor mit der Studie interferieren würden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf folgende: o Zusätzliche angeborene schwere Anomalien, o Schwere Infektion, die innerhalb der letzten 14 Tage eine parenterale antiinfektive Behandlung erforderte, o Anhaltender Kreislaufkollaps, der mehr als 48 Stunden inotrope Unterstützung erforderte, o Herzinsuffizienz, o Akutes oder chronisches Nierenversagen o Andere Umstände wie lebensbedrohliche Unterernährung oder schnell progrediente Lebererkrankung. • Kinder, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Sebelipase alfa > 8 Monate alt waren. • Erhalt eines anderen Prüfpräparates in den letzten 14 Tagen vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion.

Charakteris-tikum	Studie LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08
	Beschreibung	
		• Vorliegen myeloablativer Vorbereitungen oder anderer systemischer Vorbehandlungen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation. • Kinder mit einer früheren hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation. • Kinder mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Hühnereiweiß.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Screening: n = 11 Studieneinschluss und –behandlung: n = 9	Screening: n = 10 Studieneinschluss und –behandlung: n = 10
Ort und Zeitraum der Durchführung	**Ort der Durchführung** Die Studie wurde in 13 Zentren initiiert, wobei die Studie in 8 Studienzentren in insgesamt 6 Ländern durchgeführt wurde: Vereinigtes Königreich, USA, Ägypten, Irland, Frankreich, Türkei. **Studiendauer** • Studienbeginn (erste/r Patient/in eingeschlossen): 04.05.2011 • Erste Dosis erste/r Patient/in: k. A. • Erste Dosis letzte/r Patient/in: k. A. • Letzte Dosis erste/r Patient/in: k. A. • Studienende (letzte/r Patient/in Studie beendet): 03.01.2018 • Studienbericht: 01.11.2018	**Ort der Durchführung** Die Studie wurde in 6 Zentren initiiert, wobei die Studie in 5 Studienzentren in insgesamt 4 Ländern durchgeführt wurde: Vereinigtes Königreich, USA, Finnland, Italien. **Studiendauer** • Studienbeginn (erste/r Patient/in eingeschlossen): 05.06.2014 • Erste Dosis erste/r Patient/in: k. A. • Erste Dosis letzte/r Patient/in: k. A. • Letzte Dosis erste/r Patient/in: k. A. • Studienende (letzte/r Patient/in Studie beendet): 30.10.2018 • Studienbericht: 04.04.2019
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß	**Primärer Endpunkt** • Gesamtüberleben zum Alter von 12 Monaten **Sekundäre Endpunkte** • Gesamtüberleben zum Alter von 18 und 24 Monaten • Veränderung zu Baseline (Perzentil und/oder z-Score nach WHO-Kriterien):	**Primärer Endpunkt** • Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit von Sebelipase alfa, weshalb kein primärer Endpunkt definiert wurde. **Sekundäre Endpunkte** • Gesamtüberleben zum Alter von 12, 18, 24 und 36 Monaten • Medianes Alter bei Tod

Charakteristikum	Studie LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08
	Beschreibung	
Studienprotokoll	o altersabhängiges Gewicht (WFA) o Körperlänge-abhängiges Gewicht (WFL) und/oder Körpergröße-abhängiges Gewicht (WFH) o altersabhängige Körperlänge (LFA) und/oder altersabhängige Körpergröße (HFA) o altersabhängiger Kopfumfang (HCFA) o altersabhängiger Armumfang (MUACFA) • dichotome Entwicklungsstand-Indikatoren für Unterernährung, Gewichtsverlust (wasting) und eingeschränktes Wachstum (stunting) • Veränderung zu Baseline von ALT, AST und Serumferritin • Normalisierung der Hämoglobinkonzentration ohne erforderliche Bluttransfusionen **Explorative Endpunkte** • Veränderung zu Baseline o ALP, GGT, Albumin sowie direktes (konjugiert), indirektes (unkonjugiert) und Gesamt-Billirubin o Leber- und Milzvolumen/-größe (gemessen mittels Ultraschall oder MRT) o Hepatomegalie und/oder Splenomegalie (Bauchumfang, Lebergröße, Milzgröße) mittels körperlicher Untersuchung o Thrombozytenspiegel o Serumlipide (Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C) • Veränderung der Ernährung (einschließlich Beendigung einer fettarmen/cholesterolarmen Ernährung und/oder Einführung einer uneingeschränkten altersgerechten Ernährung • Denver II-Entwicklungstest • Einfluss von ADA auf die Wirksamkeitsendpunkte	• Veränderung zu Baseline (Perzentil und/oder z-Score nach WHO-Kriterien): o altersabhängiges Gewicht (WFA) o Körperlänge-abhängiges Gewicht (WFL) und/oder Körpergröße-abhängiges Gewicht (WFH) o altersabhängige Körperlänge (LFA) und/oder altersabhängige Körpergröße (HFA) o altersabhängiger Kopfumfang (HCFA) o altersabhängiger Armumfang (MUACFA) • Veränderung zu Baseline von ALT, AST und Serumferritin • Normalisierung der Hämoglobinkonzentration ohne erforderliche Bluttransfusionen • Dichotome Wachstumsstatusindikatoren für Untergewicht, Wasting und Stunting basierend auf WFA, WFL/WFH, und LFA/HFA, jeweils (UNICEF, 2009) • Veränderung der Gesamt- und Funktionsbereichs-Scores im Denver II Development Entwicklungstest (DDST) • Biomarker-Proben werden für spätere Analysen aufbewahrt, falls erforderlich (Hinweis: Biomarker werden für diesen Bericht nicht analysiert) **Explorative Endpunkte** • Veränderung zu Baseline o ALP, GGT, Albumin sowie direktes (konjugiert), indirektes (unkonjugiert) und Gesamt-Billirubin o Leber- und Milzvolumen/-größe (gemessen mittels Ultraschall oder MRT) o Hepatomegalie und/oder Splenomegalie (Bauchumfang, Lebergröße, Milzgröße) mittels körperlicher Untersuchung o Thrombozytenspiegel o Serumlipide (Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C)

Charakteris-tikum	Studie LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08
	Beschreibung	
	Sicherheit • Inzidenz von UE, SUE und IAR • Veränderung klinischer Laborparameter (Chemie, Hämatologie und Urinanalyse) im Vergleich zu Baseline • Veränderung in den Vitalzeichen während und nach der Infusion, relativ zu Prä-Infusions-Werten • Befunde der ärztlichen Untersuchung • EKG-Befunde • Verwendung von Begleitmedikation/-therapie • Charakterisierung von ADAs, einschl. Serokonversionsrate, Zeit bis Serokonversion, ADA-Titer je Zeitpunkt, ADA-Titer-Spitze, Zeit bis zur ADA-Titer-Spitze und Tolerierung	**Sicherheit** • Inzidenz von UE, SUE und IAR • Veränderung klinischer Laborparameter (Chemie, Hämatologie und Urinanalyse) im Vergleich zu Baseline • Veränderung in den Vitalzeichen während und nach der Infusion, relativ zu Prä-Infusions-Werten • Befunde der ärztlichen Untersuchung • EKG-Befunde • Verwendung von Begleitmedikation/-therapie • Charakterisierung von ADAs, einschl. Serokonversionsrate, Zeit bis Serokonversion, ADA-Titer je Zeitpunkt, ADA-Titer-Spitze, Zeit bis zur ADA-Titer-Spitze und Tolerierung
Subgruppen-analysen	Der Einfluss von ADAs auf Sicherheits-, Wirksamkeits-, PK- und PD-Endpunkte wird explorativ beschrieben. Sofern es die Teilnehmerzahlen erlauben, sollten weitere Subgruppenanalysen durchgeführt werden, einschließlich Alter, Geschlecht und Ethnie.	Gemäß SAP Version 1.0 (Stand: 31. Juli 2018) waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Im Protokoll Amendment 3.0 (Stand: 8. Dezember 2015) sollte der Einfluss von ADAs auf Sicherheits-, Wirksamkeits-, PK- und PD-Endpunkte explorativ beschrieben werden. Sofern es die Teilnehmerzahlen erlauben, sollten weitere Subgruppenanalysen durchgeführt werden, einschließlich Alter, Geschlecht und Ethnie.

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug Antibody (Antikörper gegen Medikamente); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DDST: Denver II Development Entwicklungstest; EKG: Elektrokardiogramm; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HCFA: Altersabhängiger Kopfumfang; HFA: Altersabhängige Körpergröße; IAR: Infusion-Associated Reaction (infusionsassoziierte Reaktion); LAL: Lysosomale saure Lipase; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LFA: Altersabhängige Körperlänge; MRT: Magnetresonanz-Tomographie; MUACFA: Altersabhängiger Armumfang; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Ursodesoxycholsäure; WFA: Weight-for-age (altersabhängiges Gewicht); WFH: Körpergröße-abhängiges Gewicht; WFL: Körperlänge-abhängiges Gewicht; WHO: World Health Organization.

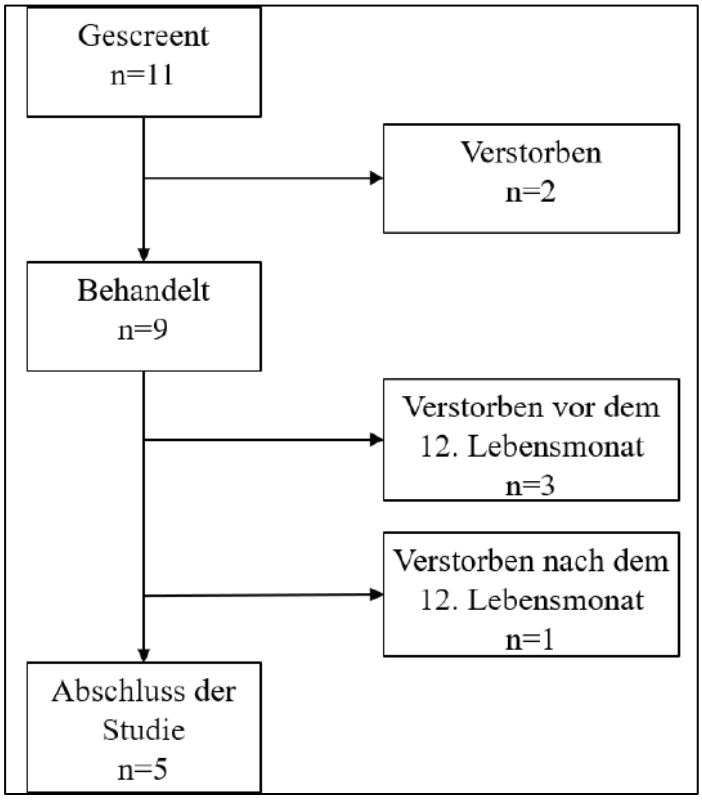

Abbildung 3: Patientenfluss der Studie LAL-CL03 (VITAL) [2]

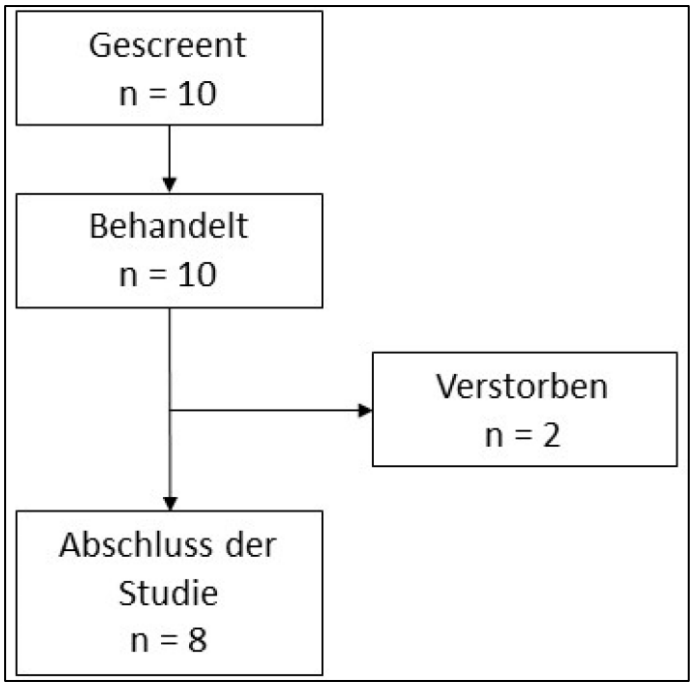

Abbildung 4: Patientenfluss der Studie LAL-CL08 [2]

Protokolländerungen in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

Das Original-Studienprotokoll der Studie LAL-CL03 (VITAL) ist auf den 10. Januar 2011 datiert. Das finale Studienprotokoll liegt in der globalen Amendment-Version 12.0 vom 05. Januar 2016 vor. Länderspezifische Amendments umfassten Frankreich (Amendment 2, 4, 10, 11 und 12.1) und Deutschland (Amendment 5). Von den neun eingeschlossenen Kindern in die Studie, wurde ein Kind unter Amendment 1, ein weiteres unter Amendment 3, jeweils 2 Kinder unter Amendment 6 und Amendment 7 und drei Kinder unter Amendment 9 in die Studie eingeschlossen.

Das Original-Studienprotokoll der Studie LAL-CL08 ist auf den 14. Februar 2014 datiert. Das finale Studienprotokoll liegt in der globalen Amendment-Version 3.0 vom 08. Dezember 2015 vor. Länderspezifische Amendments umfassten das Vereinigte Königreich (Amendment 1 und 3.1). Es liegen keine Informationen zu eingeschlossenen Patientinnen und Patienten je Protokollversion vor.

Angaben zu den wesentlichen Protokolländerungen in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Wesentliche Protokolländerungen der Studie LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

Studie LAL-CL03 (Vital)	
Protokollversion	**Wesentliche Änderung**
Amendment 6.0 05. April 2012	• Studiendauer wurde von 16 Wochen auf maximal drei Jahre verlängert • Endpunkte wurden hinzugefügt (u.a. Überleben zum Alter von 12 Monaten wurde als primäres Ziel der Studie, Anteil der Personen, die zum Alter von 18 und 24 Monaten überlebt haben. • Ein- und Ausschlusskriterien wurden modifiziert (u.a. durften auch Personen aufgenommen werden, die zuvor mit Sebelipase alfa behandelt wurden, ausgeschlossen wurden Personen mit einer vorherigen Lebertransplantation)
Amendment 7.0 23. Oktober 2012	• Die Definition eines suboptimalen Ansprechens wurde angepasst und unterscheidet nun zwischen frühem (erste 3 Monate der Behandlung) und spätem (nach 3 Monaten der Behandlung) suboptimalem Ansprechen. Die Kriterien für ein spätes suboptimales Ansprechen sind nun enthalten. • Text wurde hinzugefügt, um klarzustellen, dass eine IRR ein besonderes Ereignis von Interesse ist und dass Überempfindlichkeitsreaktionen als UE erfasst und als IRR bezeichnet werden sollten.
Amendment 8.0 05. Februar 2013	• Änderung, um die Aufnahme eines Probanden zu ermöglichen, der noch nicht die Kriterien für die Gedeihfähigkeit erfüllt: Wenn (a) der Prüfer erhebliche klinische Bedenken hat, die auf Beweisen für ein schnelles Fortschreiten der Krankheit beruhen, die eine dringende medizinische Intervention erfordern, und (b) der Proband ein älteres (biologisches) Geschwisterkind hat, das einen dokumentierten schnell fortschreitenden Verlauf des LAL-Mangels mit Gedeihstörung vor dem Alter von 6 Monaten hatte. Diese Ausnahme wurde als Fußnote zum Einschlusskriterium der Wachstumsinsuffizienz aufgenommen und spezifizierte darüber hinaus den Prozess, den der Prüfer befolgen musste, um die Genehmigung für die Aufnahme eines solchen Probanden zu erhalten

Studie LAL-CL03 (Vital)	
Protokollversion	**Wesentliche Änderung**
Amendment 10 24. Januar 2014	• Behandlungszeitraum wurde auf maximal vier Jahre verlängert • Hinzufügen einer optionalen Dosissteigerung auf 5 mg/kg wöchentlich für jeden Probanden, der ein anhaltendes suboptimales Ansprechen auf 3 mg/kg (nach mindestens 4 Infusionen) in Verbindung mit dem Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern zeigte.
Studie LAL-CL08	
Amendment 2.0 02. Dezember 2014	• Anforderung von "mindestens 4 Infusionen", bevor geprüft wird, ob ein Kind die Kriterien für eine Dosiseskalation auf 3 mg/kg erfüllt hat, wurde gestrichen. Eine Dosiseskalation auf 3 mg/kg erfordert die Genehmigung durch das Prüfpersonals und den Sponsor. • Das Kriterium „"Weight-for-Age (WFA)“ wurde zu den Kriterien für die Dosiseskalation hinzugefügt: "Weight-for-Age (WFA) z-score < -2 basierend auf dem Standard der WHO für Kinderwachstum."

Abkürzungen: IRR: infusionsbedingte Reaktion; UE: Unerwünschtes Ereignis; WFA: Weight-for-age (altersabhängiges Gewicht); WHO: World Health Organization.

Charakterisierung der Intervention in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

Angaben zur Intervention in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 sind der Tabelle 10 und Tabelle 11 zu entnehmen.

Die in der Studie LAL-CL03 (VITAL) verwendeten Dosierungen weichen gegenüber den Empfehlungen der Fachinformation durch eine für alle Patienten zu niedrig gewählte Anfangsdosierung von 0,35 mg/kg/Woche ab. In der Studie LAL-CL08 erfolgte eine zulassungskonforme Dosierung gemäß Fachinformation [1]

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL03 (VITAL)

Intervention	Kontrolle
Sebelipase alfa (intravenöse Applikation) • Kinder erhielten eine Anfangsdosis von 0,35 mg/kg wöchentlich. Die Dosis konnte auf 1 mg/kg wöchentlich eskaliert[1)] werden, wenn die Gabe mit mindestens 2 Dosen 0,35 mg/kg[3)] durch eine akzeptable Sicherheit und Verträglichkeit nachgewiesen wurde. • Kinder, die gemäß a priori definierten Kriterien nach mindestens 4 Infusionen mit 1 mg/kg wöchentlich ein suboptimales Ansprechen[4)5)] aufwiesen, kamen für eine weitere Dosiseskalation auf 3 mg/kg wöchentlich in Frage, abhängig von einer akzeptablen Sicherheit und Verträglichkeit. • Bei Kindern, die nach mindestens 4 Infusionen mit einer Dosis von 3 mg/kg wöchentlich weiterhin die Kriterien für eine Dosiseskalation erfüllten (suboptimales Ansprechen[4)5)] oder Verlust der Wirksamkeit in Verbindung mit neutralisierenden Antikörpern), konnte die Dosis auf maximal 5 mg/kg wöchentlich erhöht werden. • Bei Kindern in Langzeitbehandlung (mindestens 96 Wochen), die seit mindestens 24 Wochen eine stabile Dosis von Sebelipase alfa erhalten hatten, konnte eine Reduzierung der Infusionshäufigkeit auf alle 2 Wochen in Betracht gezogen werden. Kinder, die ihre Dosen alle 2 Wochen erhielten und wieder die Kriterien für eine Dosiseskalation erfüllten, sollten entweder zu seinem stabilen wöchentlichen Dosierungsschema zurückkehren oder, falls zutreffend, eine Dosiseskalation von	Keine[2)]

Intervention	Kontrolle
1 mg/kg auf 3 mg/kg alle 2 Wochen erhalten. Dosisreduzierungen waren bei schlechter Verträglichkeit erlaubt.	
Nicht erlaubte Begleitmedikation Im Zuge der Studie wurden keine Begleitmedikationen oder Begleittherapien verboten.	

[1] Alle Dosiseskalationen wurden nach Absprache zwischen Prüfpersonal und Sponsor und nach Überprüfung und Genehmigung durch das unabhängige Sicherheitskomitee vorgenommen.
[2] Einarmige Studie, keine Intervention.
[3] Personen, welche die Dosis von 0,35 mg/kg wöchentlich trotz Maßnahmen zur Beherrschung der Infusionsassoziierten Reaktion (IAR) nicht vertragen konnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.
[4] Suboptimales Ansprechen während der ersten 3 Behandlungsmonate war wie folgt definiert: Wenn in den ersten 3 Behandlungsmonaten mindestens 2 Kriterien zutrafen:
-unzureichende durchschnittliche Gewichtszunahme von 5 g/kg Körpergewicht pro Tag und eines der beiden Kriterien: (1) Körperlängen-abhängiges Gewicht (Weight-For-Length, WFL) oder Körperhöhen-abhängiges Gewicht (Weight-For-Height, WFH) z-Scores < -2 und/oder Altersabhängige Körperlänge (Length For Age, LFA) oder Altersabhängige Körpergröße (Height For Age, HFA) z-Scores < -2 gemäß WHO-Standard
-Albumin < 3,5 g/dL,
-ALT > 2x ULN,
-Notwendigkeit zur anhaltenden Gabe von Blut- und/oder Thrombozyten-Transfusionen.
[5] Suboptimales Ansprechen nach mindestens 3 Behandlungsmonaten war wie folgt definiert:
-Keine Verbesserung gegenüber dem Baselinewert.
-Verbesserung und Erreichen eines Plateaus, aber keine Normalisierung (Hinweis: Die Definition einer Plateauwirkung) erfordert die Berücksichtigung von mindestens 3 Beurteilungen).
-Keine Normalisierung innerhalb von 12 Monaten Behandlung.
-Zu den Manifestationen eines LAL-Mangels gehören: Gewichtsabnahme nach Alter (WFA ≥ 2), Serumtransaminasen, Albumin < 3,5 g/dL, Hepatomegalie, Splenomegalie oder Lymphadenopathie.

Abkürzungen: ALT: Alanin Aminotransferase; HFA: Altersabhängige Körpergröße; IAR: Infusion-Associated Reactions (infusionsassoziierte Reaktion); LFA: Altersabhängige Körperlänge; SDS: Standard Deviation Score oder z-Score; ULN: Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); WFA: Weight-for-age (altersabhängiges Gewicht); WFH: Körpergröße-abhängiges Gewicht; WFL: Körperlänge-abhängiges Gewicht; WHO: World Health Organization.

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in der Studie LAL-CL08

Intervention	Kontrolle
Sebelipase alfa (intravenöse Applikation) • Kinder erhielten eine Anfangsdosis von 1 mg/kg[1] wöchentlich. Die Dosis konnte auf 3 mg/kg wöchentlich eskaliert[3][4][5] werden. • Kinder, die eine Dosis von 3 mg/kg wöchentlich nicht vertragen, können wieder eine Dosisreduktion auf 1 mg/kg wöchentlich erhalten. • Kinder, die nach mindestens 4 Infusionen mit einer Dosis von 3 mg/kg wöchentlich weiterhin die Kriterien für eine Dosiseskalation erfüllen, konnten für eine weitere Dosiseskalation auf 5 mg/kg wöchentlich in Betracht gezogen werden.[6] • Bei Kindern in Langzeitbehandlung (mindestens 96 Wochen), die seit mindestens 24 Wochen eine stabile Dosis von Sebelipase alfa erhalten hatten, konnte eine Reduzierung der Infusionshäufigkeit auf alle 2 Wochen in Betracht gezogen werden. Kinder, die ihre Dosen alle 2 Wochen erhielten und wieder die Kriterien für eine Dosiseskalation erfüllten, sollten entweder zu seinem stabilen wöchentlichen Dosierungsschema zurückkehren oder, falls zutreffend, eine Dosiseskalation von 1 mg/kg auf 3 mg/kg alle 2 Wochen erhalten. Dosisreduzierungen waren bei schlechter Verträglichkeit erlaubt.	Keine[2]
Nicht erlaubte Begleitmedikation Im Zuge der Studie wurden keine Begleitmedikationen oder Begleittherapien verboten.	

[1] Personen, welche die Dosis von 1 mg/kg wöchentlich trotz Maßnahmen zur Beherrschung der Infusionsassoziierten Reaktion (IAR) nicht vertragen konnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.
[2] Einarmige Studie, keine Intervention.
[3] Alle Dosiseskalationen wurden nach Absprache zwischen Prüfpersonal und Sponsor und nach Überprüfung und Genehmigung durch das unabhängige Sicherheitskomitee vorgenommen.

[4] Suboptimales Ansprechen während der ersten 3 Behandlungsmonate. Zwei oder mehr der folgenden Kriterien musste ein Kind erfüllen, um für eine Dosis-Eskalation in Frage zu kommen:
-unzureichende durchschnittliche Gewichtszunahme von 5 g/kg Körpergewicht pro Tag und eines der beiden Kriterien: (1) Körperlängen-abhängiges Gewicht (Weight-For-Length, WFL) oder Körperhöhen-abhängiges Gewicht (Weight-For-Height, WFH) z-Scores < -2 und/oder Altersabhängige Körperlänge (Length For Age, LFA) oder Altersabhängige Körpergröße (Height For Age, HFA) z-Scores < -2 gemäß WHO-Standard; Altersnormiertes Gewicht (Weight for age, WFA) z-Scores < -2 gemäß WHO-Standard
-Albumin < 3,5 g/dL,
-ALT > 2x ULN,
-Notwendigkeit zur anhaltenden Gabe von Blut- und/oder Thrombozyten-Transfusionen.

[5] Suboptimales Ansprechen nach mindestens 3 Behandlungsmonaten entspricht den Angaben in Studie LAL-CL03 (VITAL). Zu den Manifestationen eines LAL-Mangels gehören: Gewichtsabnahme nach Alter (WFA ≥ 2), Serumtransaminasen, Albumin < 3,5 g/dL, Hepatomegalie, Splenomegalie oder Lymphadenopathie. Falls Teilnehmende nach mindestens vier Infusionen einer Dosis von 3 mg/kg wöchentlich weiterhin die Kriterien einer Dosiseskalation erfüllten, konnte eine Erhöhung auf 5 mg/kg wöchentlich im Einzelfall vorgenommen werden. Unter seltenen Umständen war eine Dosiseskalation auch nach weniger als vier Infusionen nach Rücksprache mit dem Prüfarzt bzw. Prüfärztin und dem Sponsor möglich.

[6] Im Rahmen einer länderspezifischen Protokolländerung (Amendment 3.1) konnten Patienten, die in Großbritannien behandelt wurden, für eine weitere Dosiseskalation auf 7,5 mg/kg wöchentlich in Betracht gezogen werden, wenn eine gründliche Fallüberprüfung ergab, dass ein Patient bei einer Dosis von 5 mg/kg wöchentlich weiterhin Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung hatte.

2.2.3 Externe Kontrolle (LAL-1-NH01)

Mit dem Nutzendossier zu Sebelipase alfa legt der pU eine externe Kontrollstudie zum natürlichen Verlauf des LAL-Mangels vor und stellt einen Vergleich mit den Zulassungsstudien LAL-CL03 und LAL-CL08 bei Säuglingen mit LAL-Mangel dar. Die Studie LAL-NH01 wird in Tabelle 12 charakterisiert.

In die Studie LAL-NH01 wurden Kinder mit einer bestätigten Diagnose von LAL-Mangel vor dem 2. Lebensjahr an 18 Standorten in den USA, Großbritannien, Kanada, Ägypten, Frankreich und Italien eingeschlossen. Die Identifikation und Auswahl der Kinder mit einer bestätigten Diagnose von LAL-Mangel und der Standorte erfolgte, indem in einem ersten Schritt ein Fragebogen an 500 Ärzte in 44 Ländern (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien und Australien) verschickt wurde. Der Fragebogen war so konzipiert, dass dieser Informationen über alle Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel erfasste, die von diesen Ärzten behandelt worden waren. Welche Inhalte in diesem Fragebogen abgefragt wurden, kann nicht beurteilt werden, da dieser nicht von Seiten des pU mit den Studienunterlagen eingereicht wurde. Die Auswahl der 500 Ärzte, an welche dieser Fragebogen verschickt wurde, erfolgte über eine Literaturrecherche nach Suchbegriffen die die Erkrankung als auch das ärztliche Fachgebiet umfassen (u. a. Lysosomaler Säure-Lipase-Mangel, Wolman-Krankheit, Genetik, Gastroenterologie). In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben hinsichtlich verwendeter Recherchestrategie und –datenbank sowie möglicher Kriterien, die für einen Einschluss von potentiellen Ärzten für die Studie herangezogen wurden. Zusätzlich wurden Fragebögen auf der Grundlage von Empfehlungen der ersten Arztkohorte, die den Fragebogen erhalten hatten, verschickt. Von den versendeten Fragebögen an 500 Ärztinnen und Ärzte, schickten 154 diesen ausgefüllt zurück. Von diesen 154 Ärztinnen und Ärzten gaben 40 an, dass diese insgesamt 110 Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter behandelt hatten. Die finalen 18 Standorte in 6 Ländern wurden auf der Grundlage der Einwilligung der einzelnen Ärztinnen und Ärzte zur Teilnahme an der Studie ausgewählt. Wie viele von den 40 Ärztinnen und Ärzten letztendlich an der Studie teilnahmen ist unklar. Die Identifikation der potentiellen Kinder mit einer bestätigten Diagnose von LAL-Mangel vor dem 2. Lebensjahr erfolgte durch die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte an der Studie, welcher die medizinischen Unterlagen der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Einschlusskriterien in die Studie überprüfte (siehe Tabelle 12). Dabei wurden 37 von 40 Kindern bereits während des Prozesses der Befragung identifiziert. Weitere Kinder, die ebenfalls in die Studie aufgenommen wurden, waren neu

diagnostizierte Patientinnen und Patienten oder wurden durch andere laufende Forschungsaktivitäten durch die an der Studie teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte identifiziert. Eine Obergrenze an eingeschlossenen Kindern bestand nicht.

Eine systematische Recherche zur Identifikation von anderen relevanten Studien, um als mögliche Vergleichskontrolle für die einarmigen Studien zu dienen, wurde nicht durchgeführt.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studie LAL-1-NH01

Charakteris-tikum	Beschreibung
Design	Die Studie LAL-1-NH01 ist eine retrospektive, multinationale und multizentrische Studie bei Personen, deren LAL-Mangel/Wolman-Phänotyp sich im Säuglingsalter nach dem 01. Januar 1985 manifestierte. Von den Patientinnen und Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, wurden keine Klinikbesuche oder prospektive Beurteilungen verlangt. Alle Daten wurden durch Einsichtnahme in die Krankenakten der Patientinnen und Patienten erhoben. Die natürliche Verlaufsstudie (LAL-1-NH01) wurde entwickelt, um die klinische Entwicklung und das Fortschreiten des LAL-Mangels/Wolman-Phänotyps zu charakterisieren. Die Ziele dieser Studie waren (1) die Charakterisierung des Gesamtüberlebens und der klinischen Verläufe des LAL-Mangels/Wolman-Phänotyps sowie (2) als historische Kontrollgruppe für die Zulassungsstudie LAL-CL03 zu dienen. Die Studie ist abgeschlossen.
Population	In die Studie eingeschlossen wurden Personen, die eine klinische Diagnose eines LAL-Mangels innerhalb der ersten 2 Lebensjahre aufwiesen. Die Diagnose[11] erfolgte entweder durch einen LAL-Enzymaktivitätstest (d. h. ein abnormales Ergebnis im Vergleich zum Referenzbereich des Testlabors) oder eine LIPA-Genmutationsanalyse (d. h. Loss-of-Function-Mutationen in beiden Allelen) und wenn folgende Daten in der Krankenakte der Patientin / des Patienten verfügbar waren (Teildaten wurden akzeptiert): • Geburtsdatum* • Geschlecht • Todesdatum* oder Alter zum Zeitpunkt des Todes¥ • Gewicht bei der Geburt oder erstes aufgezeichnetes Gewicht und mindestens eine weitere Gewichtsmessung, die mindestens 4 Wochen später und vor Beginn einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder ERT bei LAL-Mangel durchgeführt wurde. • Testdatum*, Ergebnis und Name des Testzentrums für die Analyse der LAL-Enzymaktivität und/oder der LIPA-Genmutation (Hinweis: Ergebnisse für mindestens einen Test waren für die Studienteilnahme erforderlich). • Datum* des Beginns der HSCT, falls zutreffend (Hinweis: Der Beginn der Behandlung war definiert als das Datum des Beginns der Konditionierung vor der Transplantation, falls verfügbar; andernfalls das Datum der Transplantation). • Datum* bei Beginn der ERT für LAL-Mangel, falls zutreffend. ** Unvollständige Daten waren für den Zweck der Studienteilnahme akzeptabel.* *¥ Für jede Person, die zum Zeitpunkt der letzten überprüften Aufzeichnung noch lebte, wurde der behandelnde Arzt vor der Datenbanksperre kontaktiert, um festzustellen, ob der Patient noch lebte oder bereits verstorben war und, falls er verstorben war, das Datum oder das Alter zum Zeitpunkt des Todes notiert.*

[11] Bei Patienten mit einer bekannten Familienanamnese von LAL-Mangel (d. h. ein betroffenes Geschwisterkind) kann die Diagnose auch in Abwesenheit jeglicher klinischer Symptomatik gestellt worden sein.

Charakteristikum	Beschreibung
	Ausschlusskriterien wurden nicht definiert.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Screening: n = 40[12]* *Hinweis: Von den 40 gescreenten Personen waren 4 Personen nicht für die Studie geeignet, weil entweder keine diagnostischen Testergebnisse vorlagen, die die Diagnose eines LAL-Mangels bestätigten (n = 2), oder weil eine Gewichtsmessung mindestens 4 Wochen nach der ersten aufgezeichneten Gewichtsmessung fehlte (n = 2) Kinder, die die o. g. Einschlusskriterien erfüllten: n = 36**/35 (d. h. eine Diagnose des LAL-Mangels mittels diagnostischem Test und die Mindestdaten aus den Krankenakten) **Eine von 36 Personen wurde zu einem späteren Zeitpunkt in die laufende klinische Studie LAL-CL03 aufgenommen. Da die Daten der Studie LAL-1-NH01 als historische Kontrollpopulation für die Studie LAL-CL03 dienen sollen, wurde dieser Patient für die Analyse ausgeschlossen. Unbehandelte Patientinnen und Patienten mit frühen Gedeihstörungen*** (N = 21) Unbehandelte Patientinnen und Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörungen*** (N = 25) Behandelte Kinder mit einer hämatopoetische Stammzelltransplantation [HSCT] und/oder Lebertransplantation (N = 10) ***Patientenpopulationen für den historischen Vergleich mit den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08. Frühe Gedeihstörungen waren definiert als folgende Kriterien, die innerhalb der ersten 6 Lebensmonate auftraten: (1) Abnehmendes Gewicht über mindestens 2 der 11 Perzentilen laut WHO-WFA-Tabelle (weight for age, altersabhängige Gewicht) (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.) ODER (2) 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 (3) Verringerung des Geburtsgewichtes um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling. In der retrospektiven Studie erhielten die Kinder keine Prüfintervention.
Ort und Zeitraum der Durchführung	**Studiendauer** • Studienbeginn: 30. September 2010 • Datum der Fertigstellung der Studie: 27. Dezember 2013 **Ort der Durchführung** Es waren insgesamt 18 Studienzentren beteiligt und die Studie wurde in 6 Ländern durchgeführt: USA, Vereinigtes Königreich, Kanada, Ägypten, Frankreich und Italien.
Endpunkte gemäß Studien-protokoll	Da es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie handelt, um u. a. 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 Personen extrahiert wurden. Klinische Chemie: Daten und Ergebnisse der klinisch-chemischen Tests, einschließlich Aspartat-Transaminase (AST/SGOT), Alanin-Transaminase (ALT/SGPT), Albumin, Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Gesamtbilirubin, Kreatinkinase (CK), Gesamtcholesterin (TC), Triglyceride (TG), Low Density Lipoprotein (LDL), Lipoprotein hoher Dichte (HDL), Cortisol, Gesamtprotein, Serum-Gammaglobuline, Ferritin, und adrenocorticotropes Hormon (ACTH) oder ACTH-Stimulationstest. Hämatologie: Daten und Ergebnisse von hämatologischen Tests, einschließlich Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (HCT), Thrombozytenzahl, CD4 / CD8-Verhältnis, Prothrombinzeit (PT), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Retikulozyten und Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC).

[12] Unterschiedliche Angaben in den Studienunterlagen (n = 39 vs. n = 40). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Angaben aus dem Studienbericht (n = 40) genommen.

Charakteristikum	Beschreibung
	Körperliche Untersuchung: Daten und Messungen von Gewicht (einschließlich Gewicht zum Zeitpunkt des Todes [falls verstorben]), Länge, Kopfumfang und Temperatur; und Datum der ersten Beobachtung von abdominalen Blähungen, Hepatomegalie, Splenomegalie und/oder Hautausschlag, falls zutreffend. Messungen von Gewicht-Länge-Verhältnis (WFL; kg/cm), Body Mass Index (BMI; Gewicht (kg) / Länge in Quadratmetern (m2)) und Indikatoren für Unterernährung (Untergewicht, Wasting und Stunting) werden abgeleitet. Gewicht, Länge, WFL, BMI und Kopfumfang werden auf alters- und geschlechtsspezifischen WHO-Wachstumskurven überprüft. Histopathologie: Daten und Ergebnisse der Leberbiopsie (einschließlich des Ergebnisses der Periodic Acid Schiff [PAS] Färbung, falls durchgeführt), Dünndarmbiopsie, Knochenmarkaspiration / Biopsie und/oder Hautbiopsie. Radiologie: Daten und Ergebnisse (einschließlich Vorhandensein von Nebennierenverkalkung, Hepatomegalie und/oder Splenomegalie) von abdominalen bildgebenden Verfahren, einschließlich Röntgen, Magnetresonanztomographie (MRI), Ultraschall und/oder Computertomographie (CT). Virologie: Datum(e) und Ergebnisse des Screenings auf Hepatitis A, Hepatitis B und Hepatitis C. Unterstützende Interventionen: Datum und Beschreibung jeglicher Ernährungsunterstützung, Steroidersatztherapie (einschließlich generischem Namen und höchster Tagesdosis), Bluttransfusion (einschließlich Art und Volumen) und/oder anderer signifikanter Interventionen. Autopsie: Bei verstorbenen Patienten: Datum der Autopsie und Ergebnisse, einschließlich Leber und Milz (einschließlich Organgewichte), Nebennierensystem, elastische Aortenfasern, Endothelsystem und Pathologie des zentralen Nervensystems. Endpunkte bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit wurden nicht erfasst.
Subgruppenanalysen	Angaben gemäß SAP Zu den Faktoren, die für eine eventuelle Subgruppenanalyse (nicht abschließend) berücksichtigt werden, gehören unter anderem: • Geschlecht • Abstammung (genetisch) • Land der Herkunft • Patienten mit Wachstumsversagen vor dem 6. Lebensmonat • Patienten, die an oder vor dem ersten Geburtsjahr sterben

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ACTH: adrenocorticotropes Hormon; BMI: Body Mass Index; CK: Kreatinkinase; CT: Computertomographie; ERT: Enzymersatztherapie; Hb: Hämoglobin; HCT: Hämatokrit; HDL: Lipoprotein hoher Dichte; HSCT: Hämatopoetischen Stammzelltransplantation; LAL: Lyosomal Acid Lipase (Lyosomale Saure Lipase); LDL: Low-Density-Lipoprotei; LIPA-Genmutationsanalyse: Loss-of-Function-Mutationen in beiden Allelen; MRT: Magnetresonanztomographie; PAS: Periodic Acid-Schiff; PT: Prothrombinzeit; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; SAP: Statistischer Analyseplan; TC: Gesamtcholesterin; TG: Triglyceride; WBC: Retikulozyten und Anzahl der weißen Blutkörperchen; WFL: Körperlänge-abhängiges Gewicht; WHO: World Health Organization.

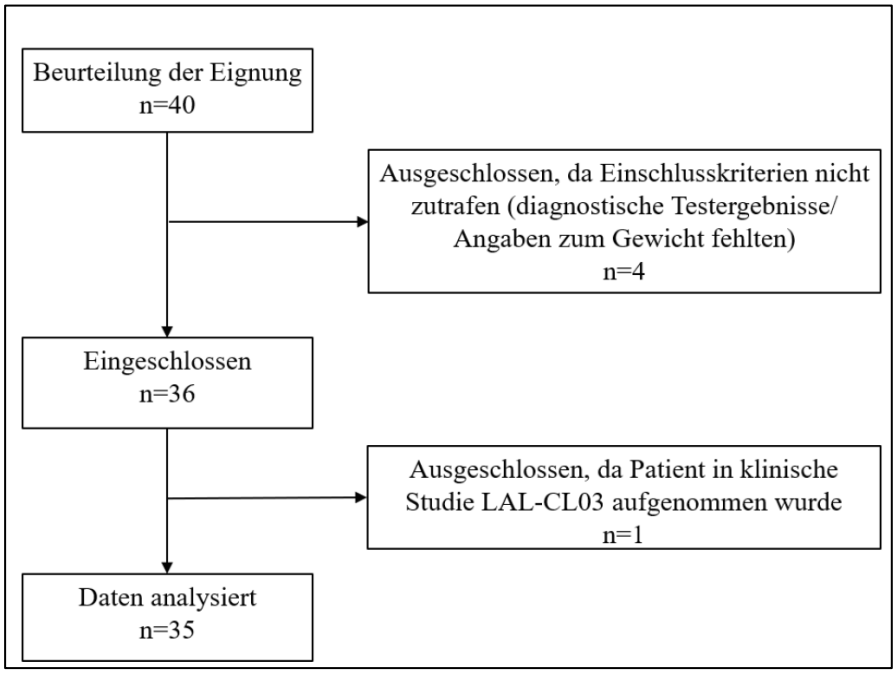

Abbildung 5: Patientenfluss der Studie LAL-1-NH01 [2]

Protokolländerungen

Das Original-Studienprotokoll der Studie LAL-1-NH01 ist auf den 26. Juli 2010 datiert. Das finale Protokoll liegt in der Version 3.0 (Stand: 23. März 2012) vor. Nachfolgend sind die für die Nutzenbewertung relevantesten Änderungen in Tabelle 13 aufgelistet. Gemäß dem Original-Protokoll (26. Juli 2010) wurden ausschließlich verstorbene Patientinnen und Patienten, bei denen 1985 oder später ein LAL-Mangel/Wolman-Phänotyp diagnostiziert wurde, in die Studie aufgenommen. Dies wurde mit Amendment 2 (07.09.2011) aufgrund von Bedenken hinsichtlich einer potentiellen Verzerrung geändert, wonach nun auch lebende Patienten eingeschlossen werden konnten. Unklar ist wie viele Personen bereits unter welchem Amendment eingeschlossen waren.

Tabelle 13: Wesentliche Protokolländerungen der Studie LAL-1-NH01

Protokollversion	Wesentliche Änderung
Amendment 1.0 09. November 2010	• Erhöhung der Patientenzahl von 30-40 auf 40-50 aufgrund der Einbeziehung von Transplantations-Empfängern • lebende Patienten werden nicht in die Studie eingeschlossen
Amendment 2.0 07. September 2011	• Um einen angemessenen Zeitraum für die Datenerfassung vor dem voraussichtlichen Datum der Datenbanksperre zu ermöglichen, definiert das Protokoll nun als Stichtagsdatum für die Diagnose den 30. September 2011. • Auf der Grundlage eines sich entwickelnden Verständnisses der klinischen Präsentation und des Verlaufs des LAL-Mangels/Wolman-Phänotyps (der Fälle mit einer atypischen Präsentation und einem langwierigeren Verlauf einschließen kann) und aufgrund von Bedenken über die Einführung von Verzerrungen durch das Versäumnis, seltene Patienten mit

Protokollversion	Wesentliche Änderung
	Langzeitüberleben nach hämatopoetischen Transplantationsverfahren umfassend zu identifizieren, wird das Protokoll nun sowohl lebende als auch verstorbene Patienten mit LAL-Mangel/Wolman-Phänotyp erfassen und Informationen sammeln. Für lebende Patienten wird versucht, die Überlebensdaten für 5 Jahre nach der Datenbanksperre weiter zu sammeln. • Die angestrebte Rekrutierung wurde auf "ca. 40 Patienten" aktualisiert. Es wird erwartet, dass diese Stichprobengröße eine einigermaßen vollständige Beschreibung des klinischen Phänotyps und eine ausreichend große Kohorte liefert, um als historische Referenzpopulation für zukünftige interventionelle Studien zur ERT (SBC-102) bei LAL-Mangel/Wolman-Phänotyp zu dienen. • Ein zusätzliches Teilnahmekriterium wurde hinzugefügt, dass ein Patient eine Diagnose von LAL-Mangel in den ersten 2 Lebensjahren aufweisen muss, die durch einen LAL-Enzymtest oder eine LIPA-Genanalyse bestätigt wurde (in Amendment 1 wurde in der Methodik angegeben, dass die Patienten einen "dokumentierten LAL-Enzymmangel haben oder homozygot oder compound heterozygot für bekannte LAL-Mutationen mit Funktionsverlust sind").
Amendment 3.0 23. März 2012	• Die Studiendauer wurde überarbeitet, um das Enddatum (30. September 2011) zu entfernen und durch "bis heute" zu ersetzen. Diese Änderung wurde vorgenommen, um möglichst viele diagnostizierte Wolman-Fälle einzuschließen, einschließlich Patienten, die nach dem 30. September 2011 diagnostiziert wurden. Der letzte Studienzeitraum, in dem Patienten diagnostiziert und in die Studie aufgenommen wurden, wird in der endgültigen Analyse berücksichtigt. • Der letzte Zeitraum der Überlebenszusammenfassung wurde auf "2005 bis Ende der Studie" aktualisiert, da das Enddatum (30.09.2011) der Studie aus dem Protokoll entfernt wurde und nun "bis heute" widerspiegelt.

Abkürzungen: ERT: Enzymersatztherapie; LAL: Lyosomal Acid Lipase (Lyosomale Saure Lipase); LIPA-Genmutationsanalyse: Loss-of-Function-Mutationen in beiden Allelen; WHO: World Health Organization

Vergleichbarkeit der Einschlusskriterien zwischen der externen Kontrollstudie LAL-NH01 und den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

In den abgeschlossenen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden Kinder mit Gedeihstörungen, aufgrund eines LAL-Mangels (LAL-CL03) und Kinder mit einem schnell progressiven LAL-Mangel (LAL-CL08) eingeschlossen, die bei ihrer ersten Dosierung mit Sebelipase alfa ≤ 8 Monate alt waren. Zentrales Einschlusskriterium in den Zulassungsstudien ist die Diagnose eines bestätigten LAL-Mangels über entweder eine verringerte LAL-Enzymaktivität oder über eine molekulargenetische Diagnostik. Zusätzlich ist die frühe Gedeihstörung als wesentliches Einschlusskriterium definiert, welche vor dem 6. Lebensmonat aufgetreten und durch folgende Variablen charakterisiert ist:

LAL-CL03 (VITAL)

- Gewichtsabnahme über mindestens 2 der 11 Perzentilen laut WHO-WFA-Tabelle (Perzentile: 1., 3., 5., 10., 25., 50., 75., 90., 95., 97., 99.)

  ODER

- Körpergewicht in kg lag unter dem 10. Perzentil laut WHO-WFA-Tabelle UND keine Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen vor der Screening-Phase

  ODER

- Gewichtsverlust um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling

LAL-CL08

- Größenabhängiges Gewicht (Weight for height) liegt 2 oder mehr Standardabweichungen (SD) 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.

Für die Studie LAL-CL03 (VITAL) wurde zudem festgelegt, dass im Falle eines schnell progressiven Krankheitsverlaufes, die Kinder trotzdem in die Studie aufgenommen werden konnten, auch wenn diese die oben beschriebenen Kriterien zur frühen Gedeihstörung nicht erfüllten (nähere Informationen zu den Voraussetzungen siehe Tabelle 8).

In die Studie LAL-1-NH01 wurden Kinder eingeschlossen, die eine klinische Diagnose eines LAL-Mangels innerhalb der ersten 2 Lebensjahre aufwiesen. Die Diagnose erfolgte entweder durch einen LAL-Enzymaktivitätstest oder eine LIPA-Genmutationsanalyse. Allerdings konnte bei Kindern mit einer bekannten Familienanamnese von LAL-Mangel (d. h. ein betroffenes Geschwisterkind) eine Diagnose auch in Abwesenheit jeglicher klinischen Symptomatik gestellt worden sein. Wie viele Kinder dies betraf ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich. Als Vergleichspopulationen für die Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 wurden in der externen Kontrollpopulation (n = 35) LAL-1-NH01 2 Subpopulationen definiert. Dabei wurden (1) Patientinnen und Patienten, die keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür erhalten hatten und eine frühe Gedeihstörung aufwiesen (N = 21) und (2) Patientinnen und Patienten, die keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation oder vorbereitende Maßnahmen hierfür erhalten hatten und das Kriterium einer frühen Gedeihstörung nicht erfüllen mussten (N = 25) für den historischen Vergleich mit den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 herangezogen.

Während die Kinder in der externen Kontrollpopulation jünger als 2 Lebensjahre bei Diagnosestellung sind, liegt das Alter in den Zulassungsstudien bei der ersten Verabreichung von Sebelipase alfa bei ≤ 8 Lebensmonaten. Für die Subpopulation 1 der Studie LAL-1-NH01 (n = 21) wurde die Gedeihstörung in vergleichbarer Weise wie in der Studie LAL-CL03 definiert, jedoch nicht für die Studie LAL-CL08. Zudem wurden in der Studie LAL-1-NH01 keine Ausschlusskriterien definiert.

Die vergleichbare Operationalisierung der Gedeihstörung in den Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 lässt darauf schließen, dass die Populationen für dieses Kriterium vergleichbar scheinen. Dennoch muss kritisch darauf hingewiesen werden, dass insbesondere durch die gewählten

Studieneinschlusskriterien für die Studie LAL-CL03 keine sichere Differenzierung zwischen einem LAL-Mangel vom Wolman-Phänotyp und der prognostisch günstigeren Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESD) im Vergleich zu der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 gewährleistet werden kann. Obwohl der LAL-Mangel vom Wolman-Phänotyp durch ein absolutes, bzw. weitgehendes Fehlen der LAL-Aktivität gekennzeichnet ist, war lediglich ein unspezifischer LAL-Mangel gefordert. Auch das fakultative Einschlusskriterium nicht weiter spezifizierter Genmutationen erlaubte keine Differenzierung zwischen beiden Ausprägungen des LAL-Mangels. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die auf das Merkmal Gedeihstörung eingeschränkte phänotypische Charakterisierung der Population. Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass die Patienten der Studie LAL-CL03 nicht hinreichend mit den Patienten der historischen Kontrollkohorte LAL-1-NH01 vergleichbar sind. Für die Studie LAL-CL08 liegt eine abweichende Operationalisierung der Gedeihstörung wie in der externen Kontrollpopulation vor (siehe oben). Analog zu den o. g. Punkten der Studie LAL-CL03 wird die Vergleichbarkeit zwischen den Populationen der Studie LAL-CL08 und LAL-1-NH01 ebenfalls als kritisch gesehen.

Nähere Angaben zu den externen Kontrollen bezogen auf die Vergleichbarkeit von Endpunktoperationalisierung (2.3), Statistik (2.4.3) Verzerrungspotential (2.5) und der Studienpopulationen (Anhang 1) sind den jeweiligen Abschnitten zu entnehmen.

2.2.4 Register ALX-LALD-501

Mit dem Nutzendossier zu Sebelipase alfa legt der pU das Register ALX-LALD-501 vor. So hieß es in den Tragenden Gründen zum Beschluss von Sebelipase alfa vom 17.03.2018: „Zum Ablauf der Befristung sind dem G-BA aus dem Register Daten vorzulegen, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) einer langfristigen Therapie mit Sebelipase alfa ermöglichen […]“ [36,39].

Das multizentrische, internationale und nicht-interventionelle Register wurde initiiert, um langfristige longitudinale Daten von Patientinnen und Patienten zu erhalten. Folgende Ziele wurden u. a. festgelegt:

- Tiefergehendes Verständnis der Erkrankung, der Progression und der assoziierten Komplikationen.
- Langfristige Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse von Sebelipase alfa, einschließlich
  - Normalisierung der Leberfunktion zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit;
  - Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie; und
  - 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 Kinder im Alter von 2–4 Jahren, Erwachsene > 65 Jahre und Patientinnen, die schwanger sind oder stillen.
- Bewertung der langfristigen Wirksamkeit anderer potentieller therapeutischer und unterstützender Interventionen.

Das Patientenregister wurde am 30. Mai 2013 (erste/r Patient/in eingeschlossen) initiiert und ist laufend. Ein Ende der Datenerhebung ist zum 30. Juni 2026 vorgesehen. Die Teilnahme von Ärztinnen und Ärzten sowie Probandinnen und Probanden am Register ist freiwillig. Patientinnen

und Patienten können unabhängig von ihrem Behandlungsstatus oder ihrer Behandlungswahl an dem Register teilnehmen. Patientinnen und Patienten, die zuvor an klinischen Studien zum LAL-Mangel teilgenommen haben, können nach Beendigung ihrer klinischen Studienteilnahme in das Register aufgenommen werden. Im Registerprotokoll ist kein Interventionsschema festgelegt. Die klinische Behandlung jeder Person liegt im Ermessen des behandelnden medizinischen Personals. Die Untersuchungen werden im Rahmen der routinemäßigen klinischen Versorgung gemäß dem Praxisstandard der teilnehmenden Einrichtung durchgeführt. Die retrospektiven Daten werden zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register übermittelt. Danach werden die Daten in regelmäßigen Abständen (d. h. alle 6 bis 12 Monate) gemäß dem empfohlenen Zeitplan an das Register übermittelt. Eine häufigere Meldung von Daten ist möglich. ´

Datenschnitte sind laut Protokoll jährlich vorgesehen. Für das vorliegende Nutzendossier erfolgte der Datenschnitt am 01.06.2020.

In das Patientenregister ALX-LAD-501 werden gemäß Studienprotokoll Patientinnen und Patienten jeden Alters, lebend oder verstorben und mit einer bestätigten Diagnose von LAL-Mangel eingeschlossen. Zu den diagnostischen LAL-D-Tests gehören die LIPA-Gensequenzierung und der LAL-Enzymaktivitätstest. Wenn eine Person mehrere LAL-Enzymaktivitätstests durchlaufen hat, wird nur eines dieser Ergebnisse (unabhängig vom durchgeführten Test) in die Analyse dieses Parameters einbezogen.

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Studienpopulation aus dem Register gemäß Statistischem Analyseplan (SAP) definiert:

- Bestätigte Diagnose eines LAL-Mangels;
- Lebendig zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register;
- Bekanntes Geburtsdatum oder Alter sowie Geschlecht zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register;
- Bei behandelten Patienten muss die Behandlung mit Sebelipase alfa für mindestens 6 Monate erfolgt sein;
- Bei unbehandelten Personen ist eine Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten nötig.

An dem Register sind zum Zeitpunkt des Datenschnittes (Stand: 01.06.2020) Zentren in 13 verschiedenen Ländern (Vereinigtes Königreich, USA, Frankreich, Tschechische Republik, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russland, Spanien, Griechenland, Portugal) beteiligt. Insgesamt wurden 222 globale und 170 europäische Personen in das Register eingeschlossen. Im Register wurde zwischen Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (global: n = 18; europäisch: n = 15) und Personen im Kindes- und Erwachsenenalter (global: n = 204; europäisch: n = 155) mit LAL-Mangel unterschieden. Darüber hinaus wurde jede Patientengruppe nach niemals und jemals mit Sebelipase alfa behandelten Personen unterteilt. Zu den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Personen gehören alle Personen, für die der Beginn der Sebelipase-alfa-Behandlung berichtet wurde. Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Personen hatten zu keiner Zeit Sebelipase alfa erhalten und weder im Behandlungsprotokoll noch im Dosierungsprotokoll existiert ein Bericht über einen Behandlungsbeginn mit Sebelipase alfa.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register werden die neuesten verfügbaren Informationen zur Demographie, zur medizinischen und LAL-Mangel-spezifischen Anamnese (einschließlich der Familienanamnese) und zu diagnostischen Tests (LAL-Enzymaktivität und/oder LIPA-Genotyp) angefordert, um an das Register übermittelt zu werden. Darüber hinaus werden verfügbare retrospektive Informationen über klinische Beurteilungen zum Zeitpunkt der Aufnahme gemäß dem

Zeitplan für die Datenerfassung erfasst und übermittelt. Zu den Daten, die im Rahmen des Registers angefordert werden (je nach spezifischem Phänotyp der Person und Standardbehandlungsverfahren in einer bestimmten Einrichtung), gehören:

- Demographie (z. B. Geburtsdatum, Geschlecht);
- diagnostische Testergebnisse des LAL-Mangels (z. B. biochemischer Enzymaktivitätstest, molekulare Desoxyribonukleinsäure [DNA]-Sequenzierung);
- medizinische / klinische Anamnese (z. B. Alter des ersten Auftretens von Symptomen, Begleiterkrankung(en));
- Familienanamnese (nicht identifizierbare Informationen über relative Risikofaktoren wie Diabetes, Bluthochdruck und Lebererkrankungen);
- Sozialanamnese (z. B. Rauchen, Alkoholkonsum), einschließlich sozioökonomischer Informationen (z. B. Bildungsniveau);
- anthropometrische und körperliche Untersuchungsdaten (z. B. Längenwachstum); Ergebnisse der klinischen Chemie (z. B. Leberfunktion, Lipidpanel);
- Ergebnisse der Hämatologie (z. B. Thrombozytenzahl); Virusscreening (z. B. Hepatitis);
- Ergebnisse der Histopathologie (z. B. Leber-, Dünndarm- oder Knochenmarksbiopsie);
- Ergebnisse der abdominalen Bildgebung (z. B. Röntgen, Computertomographie [CT], Ultraschall oder Magnetresonanztomographie [MRT]);
- Informationen zur Transplantation;
- Informationen zur Ernährung (z. B. Details zur Verwendung von Spezialnahrung, Details zu eventuellen diätetischen Einschränkungen);
- Informationen zur Entwicklung (Denver II); Lebensqualität (z. B. Pediatric Quality of Life Inventory [PedsQL], Chronic Liver Disease Questionnaire [CLDQ]) und/oder 36-Item Short Form Health Survey [SF-36]);
- krankheitsbezogene Behandlungen (z. B. Sebelipase alfa) und Therapien; und Informationen über Todesfälle (z. B. ob eine Autopsie durchgeführt wurde, Datum der Durchführung, hepatische pathologische Befunde und Todesursache), falls zutreffend.

Für alle Patienten werden auch medizinische Ereignisse von Interesse (EOI) an das Register übermittelt, darunter infusionsassoziierte Reaktionen (IAR, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie) und fehlende Wirksamkeit oder Hinweise auf den Verlust des klinischen Ansprechens nach Einschätzung der behandelnden Ärzte (nur für Personen, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden) sowie klinische Ereignisse im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung (für Personen, die mit und ohne Sebelipase alfa behandelt wurden).

Bei Personen, die eine Behandlung mit Sebelipase alfa beginnen, werden für das Register auch Informationen zur Sebelipase-alfa-Dosierung, zu unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (einschließlich EOI von IAR, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, fehlender Wirksamkeit / Wirkung des Arzneimittels und Anzeichen für den Verlust des klinischen Ansprechens sowie klinische Ereignisse im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung), zur Immunogenität und zu Daten über Schwangerschaft und Neugeborene angefordert.

Protokolländerungen

Das Original-Studienprotokoll vom Register ALX-LALD-501 ist auf den 28. August 2012 datiert. Darüber hinaus wurden diverse länderspezifische Protokoll-Amendments erstellt:

- Amendment 1.1: 28. August 2014
- Amendment 2.0: 23. November 2015 (EU)
- Amendment 2.1: 24. November 2015 (USA und der Rest der Welt)
- Amendment 3.0: 26. Februar 2016 (EU)
- Amendment 3.1: 28. März 2016 (USA und der Rest der Welt)
- Amendment 3.2: 28. Juni 2016 (Deutschland)

Das finale Protokoll 3.2 wurde vom pU eingereicht, die anderen Protokollversionen jedoch nicht.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 14 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Endpunktbewertung in den eingeschlossenen Studien und dem Register ALX-LALD-501

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU					Berücksichtigung in der Nutzen-bewertung
		LAL-Mangel im Säuglingsalter		LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		Register	
		LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-CL02 (ARISE)	LAL-CL06	ALX-LALD-501	
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja[1)2)]	Ja[2)]	-[3)]	-[3)]	-[3)]	Ja
ALT	Morbidität	Ja[4)]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ergänzend
Cholesterinspiegel (Lipid-Marker) LDL HDL		Nein[2)] Nein	Nein[2)] Nein	Ja Ja	Ja Ja	Ja Ja	Ergänzend Nein
Leberzirrhose (Veränderung der Leber) Ishak-Score Child-Pugh-Score		Nein n. e.	Nein n. e.	Ja n. e.	Ja Ja	Ja n. e.	Nein Nein
Anthropometrische Parameter Gewicht[5)] Gewicht zur Höhe/Länge[5)6)] BMI[5)7)]		Ja[2)] Nein Nein	Ja[2)] Nein Nein	Nein Nein Nein	Nein Nein Nein	Ja Nein Nein	Ja Ja Ja
Hepatische Steatose		n. e.	n. e.	Ja	ja	Nein	Nein
Hepatomegalie		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Splenomegalie		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
FACIT-Fatigue[8)]		n. e.	n. e.	Ja	Ja	n. e.	Ja
Denver-II-Entwicklungstest[9)]		Ja	Ja	n. e.	Ja	Nein	Nein

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU					Berücksichtigung in der Nutzen-bewertung
		LAL-Mangel im Säuglingsalter		LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter		Register	
		LAL-CL03 (VITAL)	LAL-CL08	LAL-CL02 (ARISE)	LAL-CL06	ALX-LALD-501	
CLDQ[8)]	Lebensqualität	n. e.	n. e.	Ja	Ja	Ja	Ja
PedsQL[10)]		n. e.	n. e.	Ja	Ja	Ja	Ja
SF-36		n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja[11)]	Ja	Ja[11)]	Ja	Ja

[1)] Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben zum Alter von 12 Monaten.
[2)] Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 legt der pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche für das Gesamtüberleben und die Laborendpunkte (ALT, LDL-C) mit 2 externen Kontrollpopulationen der natürliche Verlaufsstudie LAL-1-NH01 vor.
[3)] In den Studien LAL-CL02 (VITAL) und LAL-CL06 sowie dem Register ALX-LALD-501 wurden die Todesfälle unter den Sicherheitsendpunkten erfasst.
[4)] 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.
[5)] Z-Scores bzw. Perzentile wurden berechnet für Personen ≤ 18 Jahren.
[6)] Die Körperlänge wird bei Personen ≤ 2 Jahren und die Körperhöhe bei Personen > 2 Jahren ermittelt.
[7)] Der BMI wurde für Personen > 18 Jahren ermittelt. Zusätzlich wurde der BMI in Relation auf das Alter für Personen ≤ 18 Jahren berechnet.
[8)] Der Fragebogen wird bei Personen ≥ 17 Jahre angewendet.
[9)] Der Denver-II-Entwicklungstest wird bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 6 Jahren angewandt.
[10)] Der Fragebogen wird bei Kindern im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren erfasst.
[11)] Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit von Sebelipase alfa.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase, BMI: Body Mass Index; CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HDL: Lipoprotein hoher Dichte; LDL: Low-Density-Lipoprotein LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, n. e.: Endpunkt nicht erhoben; PedsQL: Pediatric Quality of Live Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird für die Nutzenbewertung berücksichtigt und dargestellt. Dieser wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter, erfasst. Zusätzlich wurde der Endpunkt in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 erfasst. In den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 und dem Register ALX-LALD-501 wurden die Todesfälle unter den Sicherheitsendpunkten erfasst.

Operationalisierung

LAL-CL03: Das Gesamtüberleben im Alter von 12 Monaten wurde als primärer Endpunkt definiert. Zusätzlich wurde das Überleben bis zu einem Alter von 24 bis 60 Monaten ausgewertet und mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zusätzlich wurde das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes angegeben.

LAL-CL08: Das Gesamtüberleben im Alter von 12, 18, 24 und 36 Monaten wurde als sekundärer Endpunkt definiert und mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zusätzlich wurde das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes angegeben.

LAL-1-NH01: Der Überlebensstatus wurde nach Kalenderjahr der Diagnosestellung dargestellt: 1985 bis 1989; 1990 bis 1994; 1995 bis 1999; 2000 bis 2004 und 2005 bis 30. September 2011. Die Zeit von der Geburt bis zum Tod und der Anteil der Personen, die im Alter von 12 und 18 Monaten noch leben (andere Altersgruppen können berücksichtigt werden, wenn Daten verfügbar sind), werden ausgewertet und anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

LAL-CL03/LAL-CL08 vs. LAL-1-NH01: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 legt der pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche mit den 2 externen Kontrollpopulationen der Studie LAL-1-NH01 vor.

- Erhebungszeitpunkte:
  LAL-CL03 und LAL-CL08: Prospektiv über den gesamten Studienzeitraum.
  LAL-1-NH01: Die Daten werden retrospektiv aus den Krankenakten der Patienten gewonnen.
- Auswertung:
  LAL-CL03 und LAL-CL08: In der Studie LAL-CL03 erfolgte die Analyse auf Basis des PES. Für die Studie LAL-CL08 erfolgte die Auswertung auf Basis des FAS.
  LAL-1-NH01: Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 wurden die Populationen (1) alle unbehandelten Patientinnen und Patienten mit einer frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten (N = 21) und (2) alle unbehandelten Patientinnen und Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung (N = 25) herangezogen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 ist nachvollziehbar.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 legt der pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche mit den 2 externen Kontrollpopulationen der Studie LAL-1-NH01 vor.

Patientenrelevanz und Validität

Die Validität des Endpunktes wird als gegeben angesehen. Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

2.3.2 Morbidität

Alanin-Aminotransferase (ALT)

Der Endpunkt „ALT-Normalisierung“ wird für die Nutzenbewertung trotz nicht unmittelbarer Patientenrelevanz und fehlender Surrogatvalidierung ergänzend berücksichtigt und dargestellt. Die Leberfehlfunktion ist charakteristisch für einen LAL-Mangel und der Endpunkt, insbesondere bei Säuglingen, bei denen eine Symptomerhebung und Durchführung anderer Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktion besondere Risiken mit sich bringt, kann ein Maß zur Untersuchung der Leberfunktion darstellen.

Der Endpunkt wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter und in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erfasst. Zusätzlich wurde der Endpunkt in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 und dem Register ALX-LALD-501 erfasst.

Operationalisierung:

Beschreibung

LAL-CL02: Der Anteil der Personen, die eine Normalisierung der ALT-Werte am Ende der doppelblinden Studienphase (Studienwoche 20) erreichten wurde als primärer Endpunkt definiert. Blutproben zur Bestimmung der ALT-Konzentration wurden vor der Applikation der Studienmedikation am Tag der Infusion bzw. morgens an einem Untersuchungstag ohne Applikation der Studienmedikation entnommen. Die Blutproben wurden in einem zentralen Labor analysiert. Patienten ≥ 18 Jahren sollten mindestens 9 Stunden vor Blutentnahme nüchtern sein und für mindestens 24 Stunden keinen Alkohol konsumiert haben.

Folgende Normwerte wurden durch das Zentrallabor für die Patientenpopulationen je nach Alter und Geschlecht definiert. Die Werte konnten nur in Modul 4 identifiziert werden:

- Weibliche Personen im Alter von 4 – 69 Jahren: 34 U/L
- Männliche Personen im Alter von 1 – 10 Jahren: 34 U/L
- Männliche Personen im Alter von 10 – 69 Jahren: 43 U/L

Eine ALT-Normalisierung war erreicht, wenn die ALT-Konzentration genauso hoch oder geringer als die altersabhängige und geschlechtsabhängige ULN war. Es wurden die absoluten und prozentualen Konzentrationszeitänderungen zu den Studienvisiten im Vergleich zu Baseline

angegeben. Als primärer Endpunkt der LAL-CL02 (doppelblinde Studienphase) war der Anteil an Personen mit ALT-Normalisierung zum Ende der doppelblinden Studienphase zu Woche 20 definiert.

Zwischen Studienwoche 0 und 32 wurden vom Zentrallabor in den Berichten keine Angaben zu den ALT-Werten gemacht, um die Verblindung der Zuteilung der Teilnehmenden in die Behandlungsarme zu gewährleisten. Es wurde jedoch ein Sicherheitsalarm („Safety-Alert“) implementiert, der folgendes Kriterium umfasste: ALT > 5x ULN. Der Wert musste mindestens doppelt so hoch sein, wie der höchste gemessene Wert vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation. Der Prüfarzt bzw. die Prüfärztin wurde über ein Ereignis informiert, ohne den Parameter der das Signal ausgelöst hat, zu erfahren. Es wird eine erneute Blutentnahme vorgenommen, sodass die Ergebnisse vor der nächsten Infusion der Studienmedikation vorliegen. Sofern sich der erhöhte Wert bestätigte, erhielt das ärztliche Prüfpersonal alle Ergebnisse der Cholesterinwerte von Tag 0 bis zum “Safety“-Alert. Ab Woche 34 werden alle Sicherheitslabortests (u.a. ALT) in die vom Zentrallabor bereitgestellten Berichte aufgenommen.

LAL-CL03, LAL-CL06, LAL-CL08: Der Endpunkt wurde im Rahmen der Leberfunktionstests erhoben. Die ALT-Konzentrationen im Blutserum wurden entgegen den Angaben in der Studie LAL-CL02 nicht in einem zentralen, sondern einem lokalen Labor analysiert. Die Beurteilung erfolgte anhand deren alters- und geschlechtsspezifischen Normbereichen. Analog der Studie LAL-CL02 sollten Patienten ≥ 18 Jahren mindestens 9 Stunden vor Blutentnahme nüchtern sein und für mindestens 24 Stunden keinen Alkohol konsumiert haben. Die Blutproben in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 wurden möglichst vor der Infusion der Studienmedikation (am Tag einer Infusion) bzw. morgens (an einem Untersuchungszeitpunkt ohne Infusion) entnommen. Für das detaillierte Vorgehen der Endpunkterhebung in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 wird auf ein Labormanual verwiesen.

LAL1-NH01: Es liegen keine Informationen vor.

LAL-CL03/LAL-CL08 vs. LAL-1-NH01: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 legt der pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche mit den 2 externen Kontrollpopulationen der Studie LAL-1-NH01 vor.

ALX-LADL-501: Es liegen keine Informationen vor.

- Erhebungszeitpunkte:
  LAL-CL02: Der Endpunkt wurde zum Screening (2 Proben in einem Abstand von mind. einer Woche) und zu Woche 0 (Baseline), 2, 4, 6, 10, 14, ab Woche 18 alle 2 Wochen bis Woche 52, ab Woche 56 alle 12 Wochen bis zum Studienende bzw. zur Visite zum vorzeitigen Studienende erhoben.

  LAL-CL03: Der Endpunkt wurde zum Screening, Woche 0 (Baseline), 1, 2, 3,4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 20, 24, 32, 40, ab Woche 48 alle 12 Wochen bis Studienende (Woche 252) bzw. vorzeitigen Abbruch der Studie erhoben.

  LAL-CL06: Der Endpunkte wurde zum Screening, Woche 0 (Baseline), Woche 4, 8, ab Woche 12 alle 12 Wochen sowie zum Studienende (Woche 144) und beim vorzeitigen Abbruch der Studie erhoben.

  LAL-CL08: Der Endpunkt wurde zum Screening, Woche 0 (Baseline), 1, 2, 3, 4 und ab Woche 6 alle 2 Wochen, ab Woche 12 alle 4 Wochen, ab Woche 24 alle 2 Monate, ab Woche 48 alle 3 Monate bis Studienende und beim vorzeitigen Abbruch der Studie erhoben.

LAL1-NH01: Die Daten wurden retrospektiv aus den Krankenakten der Patienten gewonnen. Falls verfügbar wurden Werte vor der Diagnosestellung und der letzte Wert vor der Behandlung oder dem Versterben der Patienten erhoben.

ALX-LALD-501: Der Endpunkt wurde zu Beginn der Studie und im Anschluss alle 6 Monate erhoben. Im Studienprotokoll wird darauf verwiesen, 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).

- Auswertung:

  LAL-CL02: Die Auswertung für die doppelblinde Studienphase der Studie LAL-CL02 erfolgte auf Basis des FAS (Full Analysis Set). In der offenen Studienphase erfolgte die Auswertung auf Basis des Extension Set

  LAL-CL03: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population

  LAL-CL06: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.

  LAL-CL08: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.

  LAL1-NH01: Für den Vergleich mit den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 wurde die Population (1) alle unbehandelten Patientinnen und Patienten mit einer frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten (N = 21) und die Population (2) alle unbehandelten Patientinnen und Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung (N = 25) herangezogen.

  ALX-LALD-501: keine Angaben.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts für die Studie LAL-CL02 ist nachvollziehbar.

Die Operationalisierung des Endpunktes für die Studie LAL-CL06, LAL-CL03, LAL-CL08 ist nur zum Teil nachvollziehbar. Anders als in Studie LAL-CL02, wurden in den Studien LAL-CL06, LAL-CL03 und LAL-CL08 die Proben lokal analysiert. Informationen, inwieweit die Analyse und Auswertung der Proben innerhalb der Studie vergleichbar sind, konnten nicht identifiziert werden. Unklar bleibt, inwieweit die verwendeten Normwerte mit denen der Studie LAL-CL02 vergleichbar sind.

Die Operationalisierung für den Endpunkt LAL1-NH01 ist nicht nachvollziehbar. Die Daten wurden retrospektiv aus den medizinischen Akten erhoben. Weitere Angaben hinsichtlich Erfassungs-, Erhebungs- und Auswertungsmethodik liegen nicht vor, sodass unklar bleibt, inwieweit die Analysen und Auswertungen der Labore vergleichbar sind. Für die Registerstudie ALX-LALD-501 liegen ebenfalls keine Informationen vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 legt der pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche mit den 2 externen Kontrollpopulationen der Studie LAL-1-NH01 für ALT vor. Nähere Angaben zum Verzerrungspotential des indirekten Vergleiches siehe Abschnitt 2.5.

Patientenrelevanz:

Beim Endpunkt ALT-Normalisierung handelt es sich um einen Laborparameter, der nicht unmittelbar patientenrelevant ist.

Validität:

Der pU gibt Studien, Fallserien, (nicht) systematische Reviews, Empfehlungen von Zulassungsbehörden und Leitlinien zur Untersuchung eines Zusammenhangs von ALT-Konzentrationen auf Leberschädigungen oder Überleben in einer Vielzahl an Indikationen, wie dem LAL-Mangel [19], nicht durch Alkohol bedingte Fettleber (nonalcoholic fatty liver disease: NAFT) [41,46,55], aber auch anderen Erkrankungen an [26,44].

Der pU zieht Serum-ALT-Werte als Surrogat-Endpunkt für die Leberschädigungen heran. Ein Review von 135 Patienten und Patientinnen mit Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESD: „Cholesterinester-Speicherkrankheit“) zeigte für alle Personen, für die Lipidwerte vorlagen, erhöhte Transaminasen (ALT und AST) [19]. ALT und AST werden enzymdiagnostisch als Indikatoren einer Leberzellschädigung in unterschiedlichen Indikationen (u. a. Hepatitis B) erhoben [26].

Der pU beschreibt bei einer Erkrankung mit ähnlicher Symptomatik wie LAL-Mangel (nicht durch Alkohol bedingte Fettleber (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)) ALT als Parameter, der mit einer bereits vorhandenen Fibrose korreliert [40,41,55]. Bei 2 Publikationen handelt es sich um einen nicht-systematischen Review-Artikel [55] bzw. um eine Fallserie mit 2 Patienten bzw. Patientinnen [40]. Bei der Querschnittsstudie von Hossain et al., 2009 war ALT als ein unabhängiger Faktor Bestandteil einer multivariablen Analyse zur Vorhersage einer moderaten bis schweren Fibrose bei 432 Personen mit einer histologisch bestätigten nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung [41]. In einem systematischen Review und Metaanalyse konnte ein Zusammenhang zwischen ALT-Erhöhung und Mortalität gezeigt werden (ca. 24 % Anstieg in Mortalität aufgrund einer Lebererkrankung mit 5 U/L ALT-Steigerung: HR 1,24 [95%-KI: 1,23-1,25] basierend auf 3 Studien, $I^2 = 84$ %) [44]. Allerdings dient diese Meta-Analyse aufgrund methodischer Einschränkungen, etwa der fehlenden Berücksichtigung des Einflusses medikamentöser Interventionen, nicht als ausreichende Validierung für ALT als Surrogat für Mortalität. Auch die vom pU vorgelegten Studien zum Zusammenhang zwischen erhöhten ALT-Werten und Fibrose können ALT nicht als validen Surrogatendpunkt für Leberschädigungen bestätigen (Querschnittsstudie, Fallserie, nicht-systematischer Review) zumal unklar ist, ab welchen Stadium eine Fibrose als patientenrelevant angesehen werden kann. Eine ausreichende Validierung der ALT-Normalisierung für Morbidität oder Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel liegt nicht vor.

Der pU gibt an, dass eine Normalisierung der ALT-Konzentration auf eine Reduktion der Leberschädigung hindeute, wodurch schwerwiegende Komplikationen reduziert werden können. Im Gegensatz zu invasiven Methoden, wie einer Leberbiopsie, lassen sich ALT-Konzentrationen einfacher erheben und stellen kein Risiko für Komplikationen wie bei einem Eingriff dar. Dieser Ausführung kann bedingt gefolgt werden, da insbesondere für Säuglinge diese Methoden Risiken bergen und Symptome schwierig zu erheben sind.

Neben der a priori vorgegeben Definition der Normalisierung des ALT Wertes (≤ ULN) wurde im Laufe der Erstellung des Studienberichts eine zusätzliche Analyse durchgeführt, in der eine Normalisierung zusätzlich als ein ALT-Wert ≤ 40 U/L oder eine Reduktion um mindestens 50 % definiert war. Diese zusätzlichen Kriterien wurden mit 2 Publikationen (Lavine et al., 2011 und Dohil et al., 2011 [29,43]) begründet, die die Ergebnisse zu Interventionsstudien auf Grundlage der oben genannten Grenzwerte bei pädiatrischen NFALD-Patienten und -Patientinnen berichten. Bei den eingereichten Studien handelt es sich jedoch nicht um Validierungsstudien zur Ermittlung einer klinisch relevanten Änderung.

Eine Leberfehlfunktion ist charakteristisch für einen LAL-Mangel. Insbesondere bei Säuglingen, bei denen eine Symptomerhebung schwierig ist und die Durchführung anderer Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktion besondere Risiken birgt, kann der Parameter zur Einschätzung der Leberfunktion beitragen. Aus diesem Grund wird der Endpunkt trotz fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es werden die Konzentrationsänderungen zu den Visiten im Vergleich zu Baseline dargestellt. Da Angaben zu den Referenzwerten nur für die Studie LAL-CL02 (ARISE) identifiziert werden konnten, werden für diese Studie die Analysen zu ALT-Normalisierung zusätzlich ergänzend dargestellt.

Cholesterinspiegel (LDL-C/HDL-C)

Der Endpunkt „LDL-C“ wird für die Nutzenbewertung trotz nicht unmittelbarer Patientenrelevanz und Surrogatvalidierung ergänzend berücksichtigt und dargestellt, da dieser im vorliegenden Anwendungsgebiet typischerweise erhöht ist.

Der Endpunkt wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter und in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erfasst. Zusätzlich wurde der Endpunkt in dem Register ALX-LALD-501 erfasst.

Der Endpunkt „HDL-C“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz und fehlender Surrogatvalidierung nicht dargestellt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die beiden Endpunkte LDL-C und HDL-C wurden in den Studien im Rahmen der Leberfunktionstests erhoben. Es wurden die absoluten und prozentualen Änderungen im Vergleich zu Baseline dargestellt.

LAL-CL02: Der Endpunkt wurde in einem Zentrallabor analysiert. Die Blutproben wurden am Tag einer Infusion möglichst vor der Infusion entnommen sowie am Morgen an einem Untersuchungstag ohne Infusion. Vor der Blutentnahme mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 9 Stunden nüchtern bleiben. Von Studienwoche 0 bis Studienwoche 32 enthielten die Berichte des zentralen Labors nicht routinemäßig Angaben zu den LDL/HDL-C-Werten, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Es wurden allerdings Kriterien festgelegt, die einen sogenannten Safety-Alert auslösen; hinsichtlich der Lipidwerte waren diese: Total-Cholesterin > 400 mg/dL (10,36 mmol/L) und mindestens ein Anstieg von 50 % vom Baseline-Wert bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen. Sollten sich die erhöhten Werte bei der Wiederholung des Tests bestätigen, erhielt der Prüfarzt bzw. die Prüfärztin die Cholesterin-Werte von Tag 0 bis zum Tag des Safety-Alerts sowie die Ergebnisse der weiteren Messungen für den restlichen Zeitraum der Studie.

Eine Therapie mit lipidsenkender Medikation (Statine, Gallensäurebinder, Fibrate und in Kombination mit Ezetimib) war möglich.

Die LDL-C-Konzentration wurde mittels Friedewald-Gleichung berechnet.

LAL-CL06: Die Messung des Cholesterinspiegels (LDL-C und HDL-C) als Teil der Laboruntersuchungen erfolgte über den gesamten Studienverlauf in einem Zentrallabor. Die Blutentnahme erfolgte vor Erhalt des Prüfpräparats.

LAL-CL03/08: Im Allgemeinen war bei Kindern aufgrund des geringen Blutvolumens eine Priorisierung der Entnahme von Blutproben vorgesehen. LDL-C und HDL-C gehörten zum Lipid-Panel, dass gemäß der Priorisierung an zweiter Stelle erhoben werden sollte. Diese Blutproben sollten nur gesammelt werden, sofern der Grenzwert für die Blutentnahme in Abhängigkeit von Gewicht und des klinischen Zustands es erlaubte. Die Blutentnahmen sollten vor Einnahme der Prüfmedikation erfolgen.

ALX-LADL-501: Es liegen keine Informationen vor.

- Erhebungszeitpunkte:
  LAL-CL02: Der Endpunkt wurde zum Screening (2 Proben in einem Abstand von mind. einer Woche) und zu Woche 0 (Baseline), 2, 4, 6, 10, 14, ab Woche 18 alle 2 Wochen bis Woche 52, ab Woche 56 alle 12 Wochen bis zum Studienende bzw. zur Visite zum vorzeitigen Studienende erhoben.

  LAL-CL03: Der Endpunkt wurde zum Screening, Woche 0 (Baseline), 1, 2, 3,4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 20, 24, 32, 40, ab Woche 48 alle 12 Wochen bis Studienende (Woche 252) bzw. vorzeitigen Abbruch der Studie erhoben.

  LAL-CL06: Der Endpunkt wurde zum Screening, Woche 0 (Baseline), Woche 4, 8, ab Woche 12 alle 12 Wochen sowie zum Studienende (Woche 144) und beim vorzeitigen Abbruch der Studie erhoben.

  LAL-CL08: Der Endpunkt wurde zum Screening, Woche 0 (Baseline), 1, 2, 3, 4 und ab Woche 6 alle 2 Wochen, ab Woche 12 alle 4 Wochen, ab Woche 24 alle 2 Monate, ab Woche 48 alle 3 Monate bis Studienende und beim vorzeitigen Abbruch der Studie erhoben.

  ALX-LALD-501: Der Endpunkt wurde zu Beginn der Studie und im Anschluss alle 6 Monate erhoben. Im Studienprotokoll wird darauf verwiesen, 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).

- Auswertung:
  LAL-CL02: Die Auswertung für die doppelblinde Studienphase der Studie LAL-CL02 erfolgte auf Basis des FAS. In der offenen Studienphase erfolgte die Auswertung auf Basis des Extension Set

  LAL-CL03: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.

  LAL-CL06: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.

  LAL-CL08: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.

  ALX-LALD-501: keine Angaben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist für die Studien LAL-CL02, LAL-CL03 und LAL-CL08 nachvollziehbar, jedoch ist für die Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 anzumerken, dass aufgrund der Priorisierung des Lipid-Panels für die Blutentnahmen an zweiter Stelle nur eine Teilerhebung in der Patientenpopulation möglich ist.

Für Studien LAL1-NH01 und ALX-LALD-501 liegen keine Angaben vor, weshalb eine Beurteilung derzeit nicht abschließend möglich ist.

Patientenrelevanz:

Bei dem Endpunkt LDL-C und HDL-C handelt es sich um Laborendpunkte, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.

Validität:

LDL-C

Der pU legt eine Vielzahl an Studien, Meta-Analysen bzw. eine G-BA-Richtlinie zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen LDL-C und kardiovaskulären Ereignissen oder des Gesamtüberlebens vor [17,18,22,23,38,47] Gemäß einer G-BA Richtlinie soll eine LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie durchgeführt werden sofern u. a. nach 12-monatiger diätetischer und medikamentöser Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt wurde [38].

In einer Metaanalyse mit 14 randomisierten sekundären und primären Präventionsstudien konnte gezeigt werden, dass die Statintherapie das Risiko für vaskuläre Ereignisse (definiert als kombinierter Endpunkt aus nicht-fatalem Myokardinfarkt, Herztod, Schlaganfall oder koronarer Revaskularisierung) um 21 % für jedes mmol/L Reduktion des LDL-C senkt (RR 0,79 [95%-KI: 0,77 bis 0,81]; p<0,0001) [17]. In einer anderen randomisiert-kontrollierten Studie mit 4.159 Personen mit koronarer Herzerkrankung konnte in einer multivariaten Analyse eine statistisch signifikante Reduktion von koronaren Ereignissen unter Statin-Therapie gezeigt werden [47]. Für eine ausreichende Validierung des Surrogats LDL-C für koronare Ereignisse muss jedoch auch die Substanzklasse berücksichtigt werden [32]. Bei weiteren vom pU eingereichten Studien handelt es sich nicht um Studien zur Surrogatvalidierung, sondern um Beobachtungsstudien [22,23] bzw. Fallserien [18] bei Personen mit LAL-Mangel.

Für die Studie ALX-LALD-501 fehlen relevante Informationen zur Operationalisierung (u. a. zentrale Bewertung durch einen Pathologen).

In der Substanzklasse von Sebelipase alfa liegt keine Validierung von LDL-C als Surrogat für koronare Ereignisse oder andere patientenrelevante Endpunkte vor. Unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und der typischerweise deutlich erhöhten LDL-C-Werte bei Patienten und Patientinnen mit LAL-Mangel wird in der vorliegenden Nutzenbewertung LDL-C dennoch für alle Studien ergänzend dargestellt.

HDL-C

Für den Endpunkt HDL-C werden keine Studien zur Surrogatvalidierung vorgelegt. Die vom pU eingereichten Studien untersuchen den Zusammenhang zwischen LDL oder Non-HDL, nicht jedoch zu HDL [21] oder Fallbeschreibungen [20]. Aus diesen Grund wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz und unklarer Surrogatvalidierung nicht dargestellt.

Leberfibrose

Der Endpunkt „Leberfibrose“ wird für die Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt und nicht dargestellt. Eine symptomatische Leberfibrose wird als patientenrelevant angesehen. Es bleibt jedoch unklar, ab welcher Stufe des Ishak-Fibrose-Score eine Patientenrelevanz besteht. Zudem wurden keine Angaben zur Symptomatik in Zusammenhang mit einer Leberfibrose vorgelegt.

Der Endpunkt wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter und in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erfasst. Zusätzlich wurde der Endpunkt in dem Register ALX-LALD-501 erfasst.

Operationalisierung:

Beschreibung

Ishak-Fibrose-Score: Es wurde der Ishak-Fibrose-Score als Fibrosemarker berechnet. Er dient der Einstufung des Ausmaßes der Fibrose auf einer Skala von 0 (keine Fibrose) bis 6 (wahrscheinliche oder definitive Zirrhose) über Zwischenstufen mit zunehmender Faservermehrung:

- Stufe 0: keine Fibrose
- Stufe 1: Faservermehrung einzelner Portalfelder mit oder ohne Fasersepten
- Stufe 2: Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne Fasersepten
- Stufe 3: Faservermehrung der meisten Portalfelder mit vereinzelter portoportalen (P-P) Septen
- Stufe 4: Faservermehrung der Portalfelder mit ausgeprägten P-P-Septen sowie portozentralen (P-C) Septen
- Stufe 5: Ausgeprägte Septenbildung (P-P und P-C) mit vereinzelten Knoten (inkomplette Zirrhose)
- Stufe 6: Zirrhose, wahrscheinlich oder definitiv

Zur Bestimmung des Ishak-Fibrose-Scores wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Diese war bei allen Personen ab 18 Jahren (wenn nicht medizinisch kontraindiziert) vorgesehen sowie freiwillig für Personen < 18 Jahren in Regionen, in denen die regionalen Gesetzesbestimmungen dies erlaubten. Leberbiopsien wurden gemäß des lokalen Standards durch qualifiziertes Personal durchgeführt. Alle Biopsien wurden zentral durch eine Pathologin oder einen Pathologen für jede Visite ausgewertet.

LAL-CL02/LAL-CL06: Eine Biopsie, die innerhalb von 26 Wochen vor der Randomisierung (LAL-CL02) bzw. Screening (LAL-CL06) durchgeführt wurde, konnte für das Screening verwendet werden, sofern diese als adäquat für eine histologische Untersuchung angesehen wurde (Kriterien wurden in einem Manual berichtet). Vorhergehende Leberbiopsien mit einem ungefärbten Schnitt sollten durch ein zentrales Komitee überprüft werden. In der Studie LAL-CL02 wurde bei Personen < 18 Jahre eine Biopsie zu Woche 20 nur durchgeführt, sofern zum Screening eine Biopsie zur Verfügung stand und die Patientinnen und Patienten dieser Prozedur freiwillig zustimmten.

LAL-CL03: Leberbiopsien wurden optional durchgeführt, nachdem die Person mindestens eine einjährige Behandlung erhalten hat und nach Zustimmung des Erziehungsberichtigten bzw. der Eltern und sofern die rechtlichen Bestimmungen dies zulassen. Die Durchführung erfolgte gemäß den lokalen Regularien durch eine hierfür qualifizierte Person.

LAL-CL08: Es konnte eine optionale Leberbiopsie zu Woche 48, Woche 96 und Woche 144 durchgeführt werden. Gemäß Studienbericht war zu Baseline keine Biopsie aufgrund des kritischen Gesundheitszustandes der Patienten bzw. Patientinnen und der möglichen Risiken des Eingriffs vorgesehen. Sofern im Rahmen einer medizinischen Untersuchung außerhalb der Studie vor Studienwoche 48 durchgeführt wurde, wurde diese dokumentiert. Detaillierte Informationen zur Durchführung wurden in einem Manual gegeben.

ALX-LALD-501: Es liegen keine Informationen vor.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes für die Studien LAL-CL02, LAL-CL06 ist nachvollziehbar. Sofern eine Biopsie innerhalb von 26 Wochen vor dem Screening (LAL-CL06) bzw. Randomisierung (LAL-CL-02) durchgeführt wurde, kann es aufgrund der zeitlichen Differenz zu unterschiedlichen Start-Zeitpunkten (Baseline) und somit unterschiedlichen Beobachtungsdauern kommen.

Für die Studien LAL-CL03 und LAL-08 ist die Operationalisierung überwiegend nachvollziehbar. Aufgrund der optionalen Erhebung des Endpunkts während des Studienverlaufs und der fehlenden Erhebung zu Baseline, kann ein Vorher-Nachher-Verlauf im gesamten Studienverlauf nicht vorgenommen werden.

In allen Interventionsstudien kann der Endpunkt bei Personen < 18 Jahren aufgrund von rechtlichen Bestimmungen und der freiwilligen Zustimmung zur Leberbiopsie nur in einer Subpopulation erhoben werden. Des Weiteren stellt eine Biopsie einen risikohaften Eingriff dar, weshalb eine vollständige Erhebung des Endpunktes nur auf Personen im Erwachsenenalter beschränkt bleibt.

Für die Studie ALX-LALD-501 fehlen relevante Informationen zur Operationalisierung (u. a. zentrale Bewertung durch einen Pathologen).

Patientenrelevanz:

Eine symptomatische Leberfibrose kann als patientenrelevant angesehen werden, jedoch ist unklar, ab welchem Stadium. Die strukturellen Änderungen der Leber sowie fortgeschrittene Stadien einer Leberfibrose führen zu einer Leberzirrhose, die unmittelbar patientenrelevant ist.

Validität:

Der Ishak-Fibrose-Score wird zur Beurteilung einer Fibrose anhand von Leberbiopsien verwendet.

In einer retrospektiven Analyse wurde die Interobserverübereinstimmung anhand von Leberbiopsien bei 34 Personen mit einer Gallengangsatresie verblindet durch 2 Pathologen untersucht. Es wurde ein Kappa-Wert von 0,68 beobachtet [16]. In der Indikation chronische Hepatitis C konnte für den Ishak-Score eine moderate Interobserverübereinstimmung (Kappa-Score = 0,57-0,69) festgestellt werden [56].

Die Studie von Everhart et al., 2010 untersuchte den Ishak-Fibrose-Status als prognostischen Faktor bei Teilnehmenden mit einer chronischen Hepatitis C. Für alle durchgeführten Biopsien konnten folgende kumulative 6-Jahres-Inzidenzen für Lebertransplantation oder mit der Leber assoziierte Todesfälle gezeigt werden: für einen Wert von 6 bei 27,8 %, Wert von 5 bei 21,3 %, Wert von 4 bei 10,2 %, Wert von 3 bei 8,1 %. Ein statistisch signifikant höheres Risiko für den gleichen Endpunkt konnte nur für einen Fibrose-Score von 5 im Vergleich zu 4 festgestellt werden (Hazard Ratio: 2,12 [95%-KI: 1,19; 3,78]) [33]. Bei 26 der 34 Patienten (76,5 %) mit einer Gallengangsatresie bei einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 789 ± 594 Tagen zeigte zudem eine ROC-Analyse mit Zunahme des Scores ein höheres Risiko für eine Lebertransplantation innerhalb der ersten 12 Monate nach einer Hepatoporto-Enterostomie (AUC: 0,813 [95%-KI 0,632; 0,993]; p = 0,011) [16].

Informationen zum Ishak-Fibrose Score in Relation zu einer einhergehenden Symptomatik bei Fibrose-Stufen wurden nicht vorgelegt, weshalb auf eine Darstellung des Endpunktes in der Nutzenbewertung verzichtet wird. Bei den eingereichten Studien handelt es sich nicht um Studien, die eine Surrogatvalidierung belegen. Zudem wurden die Studien nicht bei Personen mit LAL-Mangel durchgeführt.

Child-Pugh-Score

Der Endpunkt „Leberfibrose“ wird für die Nutzenbewertung aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz und unklarerer Surrogatvalidierung nicht berücksichtigt und nicht dargestellt.

Der Endpunkt wurde ausschließlich in der Studie LAL-CL06, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, erfasst.

Operationalisierung:

Beschreibung

Der Child-Pugh-Score setzt sich aus den Parametern Serum-Albumin, Serum-Bilirubin, Einstufenprothrombinzeit oder Blutgerinnungszeit, Grad von Aszites mittels Ultraschall-untersuchung und dem Stadium einer hepatischen Enzephalopathie zusammen. Er dient der Abschätzung der Schwere der Zirrhose, des Operationsrisikos und der Gesamtprognose.

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.

In der Studie LAL-CL06 wurde die Anzahl an Personen und die prozentuale Veränderung in den drei Klassen zu Baseline und den Visiten untersucht. Es wurde ermittelt, bei wie vielen Personen über die Zeit die Einteilung in die Child-Pugh-Scores geändert oder beibehalten wurde.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Beim Child-Pugh-Score handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus Laborendpunkten und Ergebnissen einer körperlichen Untersuchung, die nicht unmittelbar als patientenrelevant angesehen werden.

Validität:

Bei dem Child-Pugh-Score handelt es sich um eine nicht-invasive Methode zur Prognose der Überlebens in Abhängigkeit der Leberfunktion. Die Zusammensetzung des Child-Pugh-Score wurde empirisch ermittelt [45].

In einem systematischen Review mit insgesamt 118 Studien zur Untersuchung des 1- und 2-Jahresüberlebens bei Patienten und Patientinnen mit einer kompensierten und dekompensierten Leberzirrhose wurde der Child-Pugh Score als ein Prädiktor des Überlebens in einer multivariablen Analyse ermittelt. Angaben zum Studiendesign und zur prognostischen Güte (z. B. Informationen

zur Korrelation der Daten), konnten jedoch nicht identifiziert werden [45]. Der Endpunkt wurde gemäß einem nicht-systematischen Review in Zusammenhang mit einem 3-Monats, 1-Jahres-, 3-Jahresüberleben untersucht und es zeigten sich heterogene Ergebnisse bei einer ROC-Analyse (c-Werte zwischen 0,66–0,84 mit c-statistik = 1 höchste prognostische Güte) [30].

Bei den eingereichten Studien handelt es sich nicht um Studien, die eine Surrogatvalidierung belegen. Zudem wurden die Studien nicht in der Indikation LAL-Mangel durchgeführt. Da sich der kombinierte Endpunkt aus nicht per se patientenrelevanten Endpunkten zusammensetzt, wird auf eine Darstellung des kombinierten Endpunkts Child-Pugh-Score verzichtet. Zudem wird die Leberbiopsie als derzeitiger Goldstandard zur unmittelbaren Bestimmung des Schweregrades einer Leberfibrose angesehen.

Anthropometrische Parameter

Der Endpunkt „Anthropometrische Parameter“ (Gewicht in Relation zum Alter, Gewicht in Relation zur Körperlänge und BMI) werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt und dargestellt.

Der Endpunkt wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter und in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erfasst. Zusätzlich wurde der Endpunkt in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 und in dem Register ALX-LALD-501 erfasst.

Operationalisierung:

Beschreibung

In den Studien wurden anthropometrische Parameter erhoben und Perzentile berechnet, die auf standardisierte Alters- und Geschlechtsnormen der WHO (Personen ≤ 24 Monate) oder Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (≥ 24 Monaten bis 18 Jahren) beruhen. Das Perzentil wird zu Baseline und zu unterschiedlichen Studienwochen deskriptiv angegeben. Außerdem wurde die Änderung der jeweiligen Studienwoche im Vergleich zu Baseline ermittelt. Zusätzlich wurden in den Studien LAL-CL03, LAL-CL08. LAL-1-NH01 und ALX-LALD-501 z-Scores berechnet. In Studie LAL-CL06 wurde zusätzlich der BMI für Personen > 18 Jahren berechnet.

Für die Studien LAL-CL03, LAL-CL08 und LAL1-NH01 wurde zudem angegeben, dass die Gewichtsmessung zur Bestimmung des altersabhängigen Gewichts (WFA, weight for age) mittels entsprechend kalibrierter Geräte durchgeführt wurde.

Folgende anthropometrischen Parameter wurden erhoben:

- Gewicht („weight-for-age“, WFA): alle Studien, LAL-1-NH01, ALX-LALD-501
- Gewicht in Relation zur Höhe/Länge („weight-for-length“ (WFL) oder „weight-for-height“ (WFH)): LAL-CL03, LAL-CL06, LAL-CL08, LAL-1-NH01
- BMI (kg/m²) in Abhängigkeit vom Alter (“BMI-for-age”; Personen): LAL-CL03, LAL-CL06, LAL-CL08, LAL1-NH01
- BMI (ab 18 Jahren): LAL-CL02, LAL-CL06.

Die Endpunkte Gewicht, Gewicht in Relation zur Körperlänge sollten bei Personen ≤ 24 Monaten und die Endpunkte Gewicht, Gewicht in Relation zur Körperlänge, BMI in Relation zum Alter bei Personen > 24 Monate erhoben werden.

LAL1-NH01: Die Angaben wurden retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten und Patientinnen erhoben.

LAL-CL03/LAL-CL08 vs. LAL-1-NH01: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 legt der pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche mit den 2 externen Kontrollpopulationen der Studie LAL-1-NH01 vor.

- Erhebungszeitpunkte:
  LAL-CL02: Der Endpunkt (Gewicht) wurde zum Screening, Woche 0 (Baseline), Woche 6, 14, 20, 28, 36, 42, ab Woche 52 alle 12 Wochen und Körperhöhe (< 18 Jahre) alle 24 Wochen bis Studienende erhoben.

  LAL-CL03: Das Gewicht wurde zum Screening, Woche 0 (Baseline), dann wöchentlich bis zum Studienende vor dem Erhalt der Prüfmedikation erfasst. Die weiteren anthropometrischen Parameter wurden zum Screening, ab Baseline wöchentlich bis Woche 16, Woche 20, Woche 24, 36, ab Woche 48 alle 12 Wochen bis Studienende und vorzeitigem Studienabbruch / Behandlungsende erhoben.

  LAL-CL06: Das Gewicht wurde zu Woche 0 (Baseline) und dann alle 2 Wochen bis zum Studienende (Woche 144) erhoben.

  LAL-CL08: Der Endpunkt wurde zum Screening, zu Woche 0 (Baseline), dann wöchentlich bis Woche 16 und im Anschluss alle 4 Wochen bis Studienende und vorzeitigem Studienabbruch erhoben.

  LAL1-NH01: Die Daten wurden retrospektiv aus den Krankenakten der Patienten gewonnen.

  ALX-LALD-501: Keine Angaben.

- Auswertung:
  LAL-CL02 (RCT): Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population

  LAL-CL02 (Ext): Die Auswertung erfolgte auf Basis der EAS-Population

  LAL-CL03: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population

  LAL-CL06: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population

  LAL-CL08: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population

  LAL1-NH01: Für den Vergleich mit den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 wurde die Population (1) alle unbehandelten Patientinnen und Patienten mit einer frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten (N = 21) und (2) alle unbehandelten Patientinnen und Patienten mit oder ohne frühe Gedeihstörung (N = 25) herangezogen

  ALX-LALD-501: Keine Angaben

Bewertung

Die Operationalisierung ist zum Teil nachvollziehbar. Zu Körpergewicht sind in Modul 4 für die Studien LAL-CL03, LAL-CL08 und LAL1-NH01 zusätzliche Vorgaben für die Messung vorhanden, jedoch fehlen diese für die anderen anthropometrischen Parameter. Angaben zum schwerwiegenden Untergewicht konnten nur im Modul 4 identifiziert werden. Für die Studien, insbesondere für die Studie LAL-CL02 und LAL-CL06 liegen keine Beschreibungen zur Durchführung der anthropometrischen Messungen vor. Angaben, ob die Messungen in gleicher Bekleidung (Körpergewicht) und zu gleichen Tageszeiten (Körperlänge und -gewicht) durchgeführt wurden, konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Standardisierungen der Messungen, Schulungen oder Schulungsmaterial für das Studienpersonal werden nicht erwähnt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 legt der pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche mit den 2 externen Kontrollpopulationen der Studie LAL-1-NH01 für das altersabhängige Gewicht vor. Nähere Angaben zum Verzerrungspotential des indirekten Vergleiches siehe Abschnitt 2.5.

Patientenrelevanz:

Anthropometrische Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Neben dem vom pU im Modul 4 als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkts Gewicht werden auch Körperlänge/-höhe und BMI als patientenrelevant angesehen.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität."

Validität:

Generell sind bei anthropometrischen Parametern Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Die ermittelten z-Scores und Perzentilen basieren auf einer Stichprobe gesunder Kinder aus den USA bzw. aus Referenzdaten der WHO und werden als valide angesehen [57].

Hepatische Steatose

Der Endpunkt hepatische Steatose wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt und nicht dargestellt.

Eine Verfettung der Leber kann zu einer fortschreitenden Fibrose, einer Leberzirrhose und damit einhergehenden Funktionsverlust des Organs führen. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte ausschließlich durch bildgebende Verfahren, wie MRT oder Ultraschall. Damit einhergehende Symptome wurden nicht erhoben. Der Endpunkt wird daher aufgrund fehlender Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Hepatomegalie

Der Endpunkt Hepatmoegalie wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt und nicht dargestellt.

Gemäß dem pU stellt eine massive Vergrößerung der Leber und der damit einhergehende Funktionsverlust ein vorrangiges Symptom des LAL-Mangels dar. Eine vergrößerte Leber kann durch die Bauchdecke nach außen sichtbar werden und auch auf andere Organe, wie Darm und Leber, drücken. Dies gehe mit Symptomen wie Bauchschmerzen und Diarrhö einher. Die Erhebung der Hepatomegalie erfolgte durch bildgebende Verfahren, wie Ultraschall und/oder MRT. Sowohl der Funktionsverlust der Leber als auch die beschriebenen Symptome wurden nicht gemessen. Studien zur Surrogatvalidierung für einen patientenrelevanten Endpunkt wurden nicht vorgelegt. Aus diesem Grund wird der Endpunkt aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Splenomegalie

Der Endpunkt Splenomegalie wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt und nicht dargestellt.

Gemäß dem pU stellt eine massive Vergrößerung und eine Verfettung der Milz und der damit einhergehende Funktionsverlust ein vorrangiges Symptom des LAL-Mangels dar. Eine vergrößerte Milz kann durch die Bauchdecke nach außen sichtbar sein und auch auf andere Organe, wie Darm und Lunge, drücken. Dies gehe mit Symptomen, wie Bauchschmerzen einher. Die Erhebung der Splenomegalie erfolgte durch bildgebende Verfahren wie Ultraschall und/oder MRT. Die beschriebenen Symptome wurden nicht gemessen. Studien zur Surrogatvalidierung für einen patientenrelevanten Endpunkt wurden nicht vorgelegt. Aus diesem Grund wird der Endpunkt aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

FACIT-Fatigue

Der Endpunkt „FACIT-Fatigue“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt und dargestellt. Dieser wurde in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, erfasst.

Operationalisierung

LAL-CL-02/LAL-CL06: In den vorliegenden Studien wurde der Fragebogen FACIT-Fatigue in der Version 4 bei Patientinnen und Patienten ≥ 17 Jahre (zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung) angewendet und selbständig von den Patienten und Patientinnen ausgefüllt. Der Fragebogen besteht aus 13 Items, wobei jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (Überhaupt nicht) bis 4 (Sehr viel) bewertet wurde. Alle Fragen außer Frage 7) und Frage 8) werden invertiert, damit die Abstufung der Antwortmöglichkeiten dieselbe Richtung aufweist (von 0 = negativer Zustand nach 4 = positiver Zustand). Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der einzelnen Itemscores multipliziert mal 13 und dividiert durch die Anzahl der beantworteten Items. Der errechnete Gesamtscore reicht von 0 bis maximal 52 Punkte. Höhere Werte weisen in dem Fall auf eine geringere Fatigue hin. Gemäß den Angaben des pU in den Studienunterlagen werden neben dem Gesamtscore zusätzlich die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden mit einem FACIT-Fatigue-Gesamtscore < 30 und ≥ 30 angegeben. Der pU adressiert hierbei, dass bei einem Gesamtscore von < 30 Punkten eine schwere Fatigue vorliegt.

Die Beantwortung des Fragebogens erfolgte in den Studien vor Gabe der Infusionen und bezieht sich auf den Zeitraum der letzten 7 Tage.

- Erhebungszeitpunkte:
  LAL-CL02: Screening (Tag -45 bis Tag 0), Woche 10 und Woche 20 (doppelblinde Studienphase); Woche 32, Woche 42 und Woche 52 (offene Extensionsphase) sowie danach alle 24 Wochen (ab Woche 52) sowie am Ende der Studie bzw. vorzeitigem Studienende.

  LAL-CL06: Screening (Tag -45 bis Tag 0), Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 96, Woche 120, Woche 144 und am Ende der Studie bzw. vorzeitigem Studienende.

- Auswertung:
  LAL-CL02/LAL-CL06: Die Auswertung für die doppelblinde Studienphase der Studie LAL-CL02 erfolgte auf Basis des FAS (Full Analysis Set). Gleiches gilt für die Studie LAL-CL06. In der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 erfolgte die Auswertung auf Basis des Extension Set. In beiden Studien wurde der Fragebogen bei Personen ≥ 17 Jahre (zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung) eingesetzt (Subpopulation des FAS- bzw. Extension Set).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitestgehend nachvollziehbar. Entgegen der Einschätzung des pU wird dieser Endpunkt nicht der Lebensqualität, sondern der Morbidität zugeordnet.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der FACIT-Fatigue wird als patientenrelevant erachtet.

Validität

Die FACIT-Fatigue Skala ist ein validiertes Instrument zur Selbsteinschätzung, welcher aus 13 Items besteht und die Intensität der Müdigkeit sowie Schwäche und Schwierigkeiten bei der Durchführung von täglichen Aktivitäten aufgrund von Müdigkeit innerhalb der letzten 7 Tage misst [24,58]. Validierungsstudien für die vorliegende Patientenpopulation liegen nicht vor, allerdings für andere Krankheitsbilder, z. B. für Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, rheumatoider Arthritis und entzündlichen Darmerkrankungen [25,48,51].

Die Erfassung des FACIT-Fatigue erfolgt zu den Visiten vor der Infusionsgabe mit Sebelipase alfa. Für die geplante Responderanalyse < 30 und ≥ 30 Punkte, wobei nach Angaben des pU Werte < 30 Punkten auf eine schwer ausgeprägte Fatigue hinweisen, liegen keine näheren Informationen bzw. Validierungsstudien von Seiten des pU vor, die diese Responderschwelle stützen. Auf eine Darstellung der Ergebnisse für dieser Responderschwelle in der Nutzenbewertung wird verzichtet.

Denver-II-Entwicklungstest

Der „Denver-II-Entwicklungstest“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validität und unklarer Operationalisierung nicht berücksichtigt und nicht dargestellt. Dieser wurde in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter, erfasst. Zusätzlich erfolgte die Erfassung bei Kindern in der Studie LAL-CL06, die nicht älter als 6 Jahre waren.

Operationalisierung

LAL-CL03/LAL-CL08/LAL-CL06: Die allgemeine kindliche Entwicklung wurde anhand des Denver-II-Entwicklungstests bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 6 Jahre erhoben. Die Durchführung des Tests dauert 10 bis 20 Minuten. Der Test umfasst gemäß den Angaben in den Studienunterlagen

des pU 105 Items, die sich in die 4 Domänen „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „Sprachfähigkeit“ und „soziale Kontakte“ unterteilen und zusammen einen Gesamtscore darstellen. Basierend auf demographischen Normwerten bewertet das Prüfpersonal für jedes Test-Item, ob das Ergebnis für die entsprechende Altersgruppe des jeweiligen Kindes in den dazugehörigen Normalbereich fiel oder als auffällig zu bewerten war. Die 4 Testbereiche wurden hierbei als „normal“, „auffällig“ oder „nicht prüfbar“ eingestuft. Ein Ergebnis wurde als „nicht prüfbar“ kategorisiert, wenn die Durchführung des Tests bei einem Kind nicht möglich war. Der Test soll durch in der Durchführung des Tests erfahrene Klinikerinnen oder Kliniker durchgeführt werden.

In der Studie LAL-CL06 wurde der Test nur für diejenigen Kinder ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Screeningphase (Einverständniserklärung) ≤ 6 Monate alt waren.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nur bedingt nachvollziehbar. Bei dem vorliegenden Instrument handelt es sich um einen Screeningtest in der 2. Version zur Beurteilung der allgemeinen kindlichen Entwicklung. Dieser erfasst u. a. die Grobmotorik, die Feinmotorik, die Adaptation, sowie die Sprache und den Sozialkontakt. Es bestehen inkonsistente Angaben zwischen der Validierungsstudie von Frankenburg et al. 1992 [34] und den Angaben im Dossier: Während nach den Angaben der Autorinnen und Autoren der Denver-II-Entwicklungstest aus 125 Items besteht, werden von Seiten des pU 105 Items angeben. Diese Itemanzahl bezieht sich jedoch auf die Originalversion des Denver von 1967 [35]. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sollte jedoch die 2. Version des Denver-Entwicklungstests verwendet werden, sodass abschließend nicht beurteilt werden, ob Items in den Studien nicht erfasst wurden und wenn ja, um welche Items welcher Funktionsbereiche es sich handelt. Das in der Validierungsstudie und in den Studienunterlagen referenzierte Manual zum Denver-II-Entwicklungstest wurde nicht vorgelegt. Für die Studie LAL-CL06 fehlen Angaben, ob der Fragebogen vor oder nach der Infusion von Sebelipase alfa ausgefüllt wurde.

Während für die Studie LAL-CL03 nur die 4 Domänen, jedoch kein Gesamtscore dargestellt werden sollte, wurde in der Studie LAL-CL06 ausschließlich der Gesamtscore dargestellt. Für die Studie LAL-CL08 wurden sowohl der Gesamtscore als auch die 4 Domänen dargestellt.

<u>Patientenrelevanz und Validität</u>

Der Denver-II-Test dient als Screeninginstrument zur Identifikation von Kindern mit Entwicklungsstörungen. Grundsätzlich wird die motorische, soziale und sprachliche Entwicklung der Kinder als patientenrelevant angesehen. Der Denver-Entwicklungstest wurde 1967 von Frankenburg entwickelt und in den darauffolgenden Jahren mehrmals aktualisiert. Der pU verwendet die Version 2, weshalb sich die nachfolgenden Ausführungen auf diesen Fragebogen und nicht die Originalversion beziehen Der Denver-II-Entwicklungstest wurde an mehr als 2.000 Kindern in einer US-amerikanischen Population (Colorado) normiert. Folgende Reliabilitätsmaße wurden anhand von 34 Personen getestet durch 6 Untersucher: Interrater-Reliabilität, 5 bis 10 Minuten Test-Retest-Reliabilität, 7- bis 10-tägige Test-Retest-Reliabilität (gleicher Untersucher und gleicher Beobachter) und 7- bis 10-tägige Test-Retest-Reliabilität (zwischen Untersuchern und zwischen Beobachtern). Für die 5 bis 10 Minuten bzw. 7- bis 10-tägige Test-Retest-Reliabilität (mit gleichem Untersucher und gleichem Beobachter) erreichten nur 59 % bzw. 54 % der Items eine hohe Interrater-Reliabilität von k≥0,75, was einer moderaten Test-Retest-Reliabilität entspricht. [34]. In der Publikation finden sich erste Informationen zur Weiterentwicklung des Instruments,

jedoch wird für weitere Angaben insbesondere zur Beurteilung des Entwicklungszustandes auf ein Manual verwiesen, was jedoch nicht miteingereicht wurde. Aus diesem Grund können die Validität und die Entwicklung des Denver-II nicht hinreichend beurteilt werden.

Es bestehen Unklarheiten, inwieweit die überarbeitete Version des Denver-II mit 125 Items verwendet wurde, da seitens des pU die Verwendung von 105 Items, das dem ursprünglichen Fragebogen entspricht, angegeben wird. Ein Manual zum Einsatz des Denver-Fragebogens wurde ebenfalls nicht eingereicht. Der Fragebogen wird daher aufgrund aufgrund unklarer Validität und unklarer Operationalisierung in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.3.3 Lebensqualität

CLDQ

Der Fragebogen „Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt und dargestellt. Dieser wurde in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erfasst. Zusätzlich wurde der Fragebogen in dem Register ALX-LALD-501 erfasst.

Operationalisierung

LAL-CL-02/LAL-CL06/: In den vorliegenden Studien wurde der Fragebogen bei Patientinnen und Patienten ab 17 Jahren (LAL-CL02 und LAL-CL06) angewendet. Der CLDQ beinhaltet 29 Items in den folgenden 6 Domänen: abdominale Symptome (3 Items; Blähungen, Bauchschmerzen und allgemeine abdominale Beschwerden), Fatigue (5 Items), systemische Symptome (5 Items; körperliche Schmerzen, Kurzatmigkeit, Muskelkrämpfe, trockener Mund und Juckreiz), Aktivität (3 Items), emotionale Funktion (8 Items), Beunruhigung/Sorgen (5 Items). Dieser wird selbstständig von den Patientinnen und Patienten ausgefüllt. Die Fragen werden auf einer Skala von 1 = immer vorhanden bis 7 = nie vorhanden erfasst und nicht gewichtet. Einzelne Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin. Es wurden die einzelnen Domänen und der Gesamtscore dargestellt. Der Gesamtscore wurde nur berechnet, wenn jeder einzelne Domänenscore (n = 6) verfügbar ist. Einzelne Domänenscores können berechnet werden, solange mehr als 50 % der Items beantwortet wurden. Die Beantwortung des Fragebogens bezieht sich auf den Zeitraum der letzten 2 Wochen.

ALX-LALD-501: Der Fragebogen wurde bei allen Patientinnen und Patienten, die ≥ 18 Jahre alt sind angewendet.

- Erhebungszeitpunkte:
  LAL-CL02: Screening (Tag -45 bis Tag 0), Woche 10 und Woche 20 (doppelblinde Studienphase); Woche 32, Woche 42 und Woche 52 (offene Studienphase) sowie danach alle 24 Wochen (ab Woche 52) sowie am Ende der Studie bzw. vorzeitigem Studienende.
  Hinweis: Der CLDQ wurde vor Gabe der Infusion mit Sebelipase alfa ausgefüllt.

  LAL-CL06: Screening (Tag -45 bis Tag 0), Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 96, Woche 120, Woche 144 und am Ende der Studie bzw. vorzeitigem Studienende.
  Hinweis: Der CLDQ wurde vor Gabe der Infusion mit Sebelipase alfa ausgefüllt.

  ALX-LALD-501: Einschluss ins Register und alle 6 Monate
  Hinweis: Es liegen keine Angaben vor, ob der CLDQ vor oder nach der Gabe der Infusion mit Sebelipase alfa ausgefüllt wurde.

- Auswertung:
  LAL-CL02/LAL-CL06: Die Auswertung für die doppelblinde Studienphase der Studie LAL-CL02 erfolgte auf Basis des FAS (Full Analysis Set). Gleiches gilt für die Studie LAL-CL06. In der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 erfolgte die Auswertung auf Basis des Extension Set.

  ALX-LALD-501: keine Angaben

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes für die Studien LAL-CL-02/LAL-CL06 ist überwiegend nachvollziehbar. Gemäß den Angaben in den nachfolgend adressierten Validierungsstudien ist der Fragebogen allerdings bei Personen ≥ 18 Jahre validiert, weshalb unklar ist, warum dieser bereits bei Patientinnen und Patienten ab 17 Jahren eingesetzt wurde. Für das Register ALX-LALD-501 liegen zudem keine Angaben vor, ob der CLDQ vor oder nach der Gabe der Infusion mit Sebelipase alfa ausgefüllt wurde.

Patientenrelevanz und Validität

Der CLDQ ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung [59]. Die Items des Fragebogens wurden zunächst von 60 Patientinnen und Patienten und 20 Hepatologen entwickelt. Durch weitere 75 Betroffene erfolgte eine erneute Konkretisierung und Reduktion der zuvor identifizieren Items. Hierfür wurde eine Faktoranalyse für die Einordnung der Items in verschiedene Domänen vorgenommen. Von den 133 Personen hatten 30 Patientinnen und Patienten (23 %) eine cholestatische Lebererkrankungen, während 103 (77 %) eine hepatozelluläre Lebererkrankung aufwiesen. Fünfundvierzig (34 %) Personen hatten keine Zirrhose, 43 (32 %) hatten einen Child's Pugh Score A-, 31 (23%) Child's Pugh Score B-, und 14 (11 %) hatten Child's Pugh Score C. Die Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität des endgültigen Fragebogens mit 29 Items zeigte bei einer Messwiederholung nach 6 Monaten Intra-Klassen-Koeffizienten (ICC) von 0,63 für die Domäne abdominale Symptome, 0,72 für Fatigue, 0,23 für systemische Symptome, 0,43 für Aktivität, 0,68 für emotionale Funktion und 0,58 für Beunruhigung/Sorgen. Der ICC für den Gesamtscore lag bei 0,59. Die einzelnen Domänen und der Gesamtscore konnten zwischen den Schweregraden einer Lebererkrankung (gemessen anhand des Child-Pugh-Score) differenzieren. Die Änderungssensitivität wurde mittels „global rating of change“ für eine Verschlechterung der Lebensqualität bestimmt und lag für die Domänen abdominale Symptome und Fatigue bei r = 0,90 und r = 0,83 und insgesamt bei r = 0,84. In den anderen Domänen wurde keine ausreichende Änderung erzielt, um statistische Signifikanz zu erreichen. Angaben zur Konstruktvalidität liegen für den Fragebogen nicht vor.

Die Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV. Beim CLDQ handelt es sich um ein Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung. Es liegen keine Daten zur Eignung des Instruments bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel vor.

PedsQL

Der Fragebogen „Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLTM)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt und dargestellt. Dieser wurde in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erfasst.

Operationalisierung

LAL-CL-02/LAL-CL06/ALX-LALD-501: In den vorliegenden Studien wurde der Fragebogen PedsQL in der Version 4.0 bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren (LAL-CL02 und LAL-CL06) erfasst. Der PedsQL™-Fragebogen enthält 4 multidimensionale Skalen (körperliche Funktionsfähigkeit, emotionale Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit, schulische Funktionsfähigkeit) mit insgesamt 23 Items. Es werden der Gesamtscore (alle 23 Items), 2 Summenskalen-Scores, eine Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) und eine Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Items) berichtet. In den Studien wird der PedsQL™ 4.0 von Probanden, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 5 bis ≤ 18 Jahre alt sind, unter Verwendung eines der 3 Selbstberichtsformulare (Alter 5–7, 8–12 oder 13–18), je nach Alter des Probanden, selbst ausgefüllt. Die Berichte von Eltern werden in diesen Studien nicht verwendet. 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. Die Beantwortung des Fragebogens bezieht sich auf den Zeitraum 1 Monat oder 7 Tage.

- Erhebungszeitpunkte:
  LAL-CL02: Screening (Tag -45 bis Tag 0), Woche 10 und Woche 20 (doppelblinde Studienphase); Woche 32, Woche 42 und Woche 52 (offene Extensionsphase) sowie danach alle 24 Wochen (ab Woche 52) sowie am Ende der Studie bzw. vorzeitigem Studienende.
  Hinweis: Der PedsQL wurde vor Gabe der Infusion mit Sebelipase alfa ausgefüllt.

  LAL-CL06: Screening (Tag -45 bis Tag 0), Woche 24, Woche 48, Woche 72, Woche 96, Woche 120, Woche 144 und am Ende der Studie bzw. vorzeitigem Studienende.
  Hinweis: Der PedsQL wurde vor Gabe der Infusion mit Sebelipase alfa ausgefüllt.

  ALX-LALD-501: Einschluss ins Register und alle 6 Monate
  Hinweis: Es liegen keine Angaben vor, ob der PedsQL vor oder nach der Gabe der Infusion mit Sebelipase alfa ausgefüllt wurde.

- Auswertung:
  LAL-CL02/LAL-CL06: Die Auswertung für die doppelblinde Studienphase der Studie LAL-CL02 erfolgte auf Basis des FAS (Full Analysis Set). Gleiches gilt für die Studie LAL-CL06. In der Extensionsphase der Studie LAL-CL02 erfolgte die Auswertung auf Basis des Extension Set.

  ALX-LALD-501: keine Angaben

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der PedsQL™ ist ein etabliertes Instrument und wurde in den 1990er Jahren als generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen entwickelt. Seither wurden zahlreiche erkrankungsspezifische Module entwickelt. Für die LAL liegt kein spezifisches Modul vor.

Der PedsQL™ ist ein modulares Konzept zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden Kindern und Jugendlichen und jenen mit akuten und chronischen Erkrankungen

[53]. Das Instrument wurde an einer Population US-amerikanischer Kinder entwickelt und untersucht. Es bietet die Möglichkeit des Elternreports für 2- bis 18-Jährige und die des Selbstreports für Kinder und Jugendliche von 5 bis 18 Jahren. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Die interne Konsistenz wurde an einer umfangreichen Stichprobe mit ca. 8.800 gesunden und ca. 850 chronisch kranken Kindern untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität bei Kindern (7–12 Jahre) wird mit 0,86 angegeben. Die Validität wurde an einer Stichprobe mit ca. 5.500 Kindern (ca. 570 davon chronisch krank) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit chronischen Erkrankungen konsistent eine niedrigere Lebensqualität berichten als gesunde Kinder. Zur Änderungssensitivität liegen Untersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit orthopädischen Leiden [52], rheumatischen Erkrankungen [54] sowie neurologischen Leiden (chronischem Kopfschmerz) [28] vor. Es zeigten sich bei Nachbeobachtungszeiten zwischen 70 Tagen und 7 Monaten bei Patientinnen und Patienten mit interventioneller Therapie konsistent statistisch signifikante Veränderungen des PedsQL-Scores. In zwei Studien wurde die Effektstärke (Cohens D) für die Änderungssensitivität berechnet, welche mit 0,63 bis 0,71 [28] bzw. 0,72 bis 1,00 [54] als moderat bis hoch zu bewerten ist. Untersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel liegen nicht vor.

Die Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV. Beim PedsQL handelt es sich um ein gut untersuchtes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Erkrankungen mit ausreichender Testgüte. Es liegen keine Daten zur Eignung des Instruments bei Patienten mit LAL-Mangel vor.

SF-36

Der Fragebogen „SF-36“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt und dargestellt. Dieser wurde ausschließlich in dem Register ALX-LALD-501 erfasst.

ALX-LALD-501: Zur Erhebung der Lebensqualität wurde die Version 2 des SF-36 eingesetzt. Der SF-36-Fragebogen beinhaltet 8 Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden sowie 2 Summenskalen (PCS und MCS). Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein.

- Erhebungszeitpunkte:
  ALX-LALD-501: Bei Einschluss ins Register und alle 6 Monate
  Hinweis: Es liegen keine Angaben vor, ob der SF-36 vor oder nach der Gabe der Infusion mit Sebelipase alfa ausgefüllt wurde.
- Auswertung:
  ALX-LALD-501: keine Angaben.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitestgehend nachvollziehbar. Es bleibt jedoch unklar, ob die Durchführung des SF-36 vor oder nach der Infusionsgabe von Sebelipase erfolgte. Darüber ist unklar, ob für alle unbehandelten und behandelten Personen, die ins Register eingeschlossen wurden, der SF-36 für alle Personen erfasst wurde oder ob Baseline-Daten aus der Teilnahme aus vorherigen Studien genutzt wurden. Darüber hinaus ist unklar, inwieweit der SF-36 standardisiert gemäß Manual erhoben wurde. Hierzu legt der pU keine Informationen vor.

Patientenrelevanz und Validität

Der SF-36 ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine indikationsspezifische Validierungsstudie liegt nicht vor. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Endpunkte zur „Sicherheit“ werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt und dargestellt. Diese wurden in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erfasst.

Der Endpunkt wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter und in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erfasst. Zusätzlich wurde der Endpunkt in dem Register ALX-LALD-501 erfasst.

Operationalisierung:

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung oder Verschlechterung eines Gesundheitszustandes einer Person, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht.

Alle UE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 15.1 (LAL-CL02 doppelblinde Phase), 19.1. (LAL-CL06), Version 20,1 (LAL-CL02 offene Studienphase, LAL-CL03, LAL-CL08) kodiert. Für die Registerstudie konnte keine Versionsnummer identifiziert werden. Es wurden UE nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) klassifiziert.

LAL-CL02: Bereits vorliegende Zustände, die sich während der Studie im Schweregrad verschlechtern, wurden ebenfalls als UE berichtet.

Es wurden folgende UE dargestellt:

- Alle UE
- Schwere UE

- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Abbruch der Therapie führten

UE wurden für die doppelblinde Phase als auch für die offene Studienphase jeweils für beide Behandlungsgruppen dargestellt.

Ein SUE ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder zu Folgendem führt:

- 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 – die Patientin oder den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen erfordern 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 das Prüfpersonal gemeldet werden.

LAL-CL02, LAL-CL06 und LAL-CL08, ALX-LALD-501: Der Schweregrad der UE wurde wie folgt definiert (entwickelt aus der Standardterminologie des „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model“ Standardterminologie v 3.1.1):

- Mild: Jedes UE, das normalerweise vorübergehend ist und nur minimale Behandlung oder therapeutisches Eingreifen benötigt. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten generell nicht.
- Moderat: Jedes UE, das normalerweise mit zusätzlicher spezifischer therapeutischer Intervention verringert wird. Das Ereignis beeinflusst normale tägliche Aktivitäten, verursacht Unwohlsein, aber stellt kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für die Studienteilnehmenden dar.
- Schwer: Jedes UE, das normale tägliche Aktivitäten unterbricht, das den klinischen Zustand signifikant beeinflusst oder das ein intensives therapeutisches Eingreifen notwendig macht

LAL-CL03: Anders als in anderen Studien wurde der Schweregrad anhand CTCAE Version 4.0 bzw. höher beurteilt:

- Grad 1 (mild): Symptome, die keine oder nur minimale Beeinträchtigung der üblichen sozialen und funktionellen Aktivitäten verursachen.
- Grad 2 (moderat): Symptome, die mehr als nur eine minimale Beeinträchtigung der üblichen sozialen und funktionellen Aktivitäten verursachen.
- Grad 3 (schwer): Symptome, die zur Unfähigkeit führen, gewöhnliche soziale und funktionelle Aktivitäten auszuführen.
- Grad 4 (potentiell lebensbedrohlich): 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.
- Grad 5: Für jedes UE, das zum Tod führt, wird der Schweregrad der UE als Grad 5 eingestuft.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL06, LAL-CL8, ALX-LALD-501)

Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR): Ein UE wurde als IAR klassifiziert, wenn es entweder während oder innerhalb von 4 Stunden nach der Infusion der Studienmedikation auftrat und durch das ärztliche Prüfpersonal als mindestens wahrscheinlich zusammenhängend mit der Studienmedikation bewertet wurde. UE außerhalb dieses Zeitfensters konnten ebenfalls als IAR klassifiziert werden, sofern die Symptome einem IAR ähnelten und in Zusammenhang mit einer Infusion standen.

Es wurden folgende mögliche Symptome einer IAR genannt: 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.

Es wurde eine Unterteilung in milde, moderate und schwere Reaktionen vorgenommen:

- Mild: selbstbegrenzende, spontan auflösende Reaktionen, die mit einer vorübergehenden Einstellung der Dosierung oder einer Verringerung der Infusionsrate bewältigt werden können.
- Moderat: Reaktionen, die sich nicht mit einfachen Maßnahmen beheben lassen und eine längere Beobachtung oder einen Therapieabbruch erforderlich machen.
- Schwer: Reaktionen, die ein Eingreifen erfordern, um ein schwerwiegendes Ergebnis zu verhindern.

Im Register ALX-LALD-501 wurden zudem folgende AESI nur bei mit Sebelipase alfa behandelten Patienten und Patientinnen gesammelt.

- Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR), einschließlich Hypersensitivität und Anaphylaxie
- Mangelnde/r Wirksamkeit / therapeutischer Effekt oder Verlust des klinischen Ansprechens
- Fehler bei der Medikation, anderer nicht vorgesehener Gebrauch einschließlich Fehlanwendung, Missbrauch oder Überdosis

Folgende AESI wurden im Register zudem bei allen Personen erfasst:

- Klinische Ereignisse, die mit der Progression der Erkrankung assoziiert sind (bei allen eingeschlossenen Personen 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.

- Erhebungszeitpunkte:
  LAL-CL02/03/06/08: UEs wurden vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zur letzten Visite der Nachbeobachtung ca. 30 Tage bzw. 4 Wochen (per Telefonat möglich) nach Erhalt der letzten Dosis erhoben.

  ALX-LALD-501: Der Endpunkt wurde für Personen, die eine Sebelipase-alfa-Behandlung erhielten ab Tag des Einschlusses bzw. bei Personen, die nach Einschluss in das Register Sebelipase alfa erhielten, erhoben, beginnend zum Zeitpunkt der ersten Behandlung.

- Auswertung:
  LAL-CL02 (RCT): Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population
  LAL-CL02 (Ext): Die Auswertung erfolgte auf Basis der EAS-Population
  LAL-CL03: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS–Population
  LAL-CL06: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population
  LAL-CL08: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population
  ALX-LALD-501: Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation

Bewertung

Die Operationalisierung ist für alle Studien nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität."

Validität:

Der Endpunkt kann als valide eingeschätzt werden.

Für das Register werden nur die IAR als UE von besonderem Interesse herangezogen. Bei den anderen als AESI gelisteten Ereignissen (klinische Ereignisse, die mit der Progression der Erkrankung assoziiert sind, bei allen eingeschlossenen Personen erfasst für alle Personen mit mangelnde/r Wirksamkeit / therapeutischer Effekt oder Verlust des klinischen Ansprechens) ist eine Überschneidung mit Wirksamkeitsendpunkten ersichtlich, weshalb auf eine Darstellung dieser verzichtet wird.

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Die nachfolgenden Ausführungen der Studie LAL-CL02 (ARISE) basieren für die doppelblinde Studienphase auf dem SAP-Addendum 2 (Stand: 30. April 2014) und für die offene Extensionsphase auf der SAP-Version 1.0 (Stand: 14. Oktober 2018).

Für die Studie LAL-CL06 basieren die Ausführungen auf der Version 2.0 (Stand: 17. November 2016).

Analysepopulation

LAL-CL02 (ARISE)

- Full Analysis Set (FAS) (N = 66): umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis Sebelipase alfa oder Placebo erhalten haben und einer Behandlungsgruppe zugewiesen wurden. Auswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa wurden anhand der FAS-Population vorgenommen.

- Extension Set (N = 66)*:* umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis Sebelipase alfa in der offenen Studienphase erhalten haben. Auswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa wurden anhand der FAS-Population vorgenommen.

LAL-CL06

- *Full Analysis Set (FAS)* (N = 31)*:* umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Auswertungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Sebelipase alfa wurden anhand der FAS-Population vorgenommen.

Statistische Analysen

In der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurden die sekundären Endpunkte sequenziell getestet, sofern die primäre Analyse statistisch signifikant (α = 0,05) war. Die primäre Analyse in der doppelblinden Studienphase vergleicht Sebelipase alfa mit Placebo zu Woche 20 bzw. letzte verfügbare Messung der doppelblinden Phase mittels exakten Tests nach Fisher (α = 0,05) hinsichtlich der Personen, die den primären Endpunkt erreichen (Anteil der Personen, die am Ende der doppelblinden Behandlungsphase eine ALT-Normalisierung erreichen).

In der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 wird die relative Veränderung von ALT und LDL-C zum Ausgangswert zwischen den Studienarmen mittels Wilcoxon-Rangsummentest (α = 0,05) verglichen.

Anthropometrische Daten werden als supportive Endpunkte in der Studie LAL-CL02 in der doppelblinden Studienphase für Probanden, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung ≤ 18 Jahre alt sind erfasst. Daten zu Größe und Gewicht (z-Scores und Perzentile) werden für WFA und SFA anhand von CDC-Wachstumstabellen ermittelt [42]. Daneben wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Für Probanden, die > 18 Jahre alt sind, werden altersnormierte Perzentilen für die Körpergröße nur zu Beginn der Studie ermittelt. In Studie LAL-CL06 wurden anthropometrische Daten für Personen ≤ 18 Jahre mit Hilfe von alters- und geschlechtsnormierten Werten der WHO (z-Sore und Perzentile) bzw. CDC berechnet und dargestellt als Veränderung zum Ausgangswert [42,57].

Für die PRO-Instrumente (FACIT-Fatigue, CDLQ, PedsQL) wurde in der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 der Gesamtscore für den FACIT-Fatigue, CLDQ und PedsQL sowie die Domänenscores für den CLDQ und PedsQL, sowie die deskriptiven Maßzahlen (u. a. Mittelwert, Median) angegeben. Daneben wird zu Woche 20 bzw. letzte verfügbare Messung der doppelblinden Phase die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für jede Behandlungsgruppe sowie die Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen mittels Wilcoxon-Rangsummentest berechnet. In der Studie LAL-CL06 wurden für die PRO-Instrumente (FACIT-Fatigue, PedsQL, CLDQ) der Gesamtscore und die Subskalen deskriptiv zu den Visiten und als Änderungen zu Baseline angegeben.

In der Studie LAL-CL02 wird der Anteil der Personen, die am Ende der offenen Studienphase eine ALT-Normalisierung erreichen sowie die Werte zu den Visiten und die absoluten und relativen Veränderungen zum Ausgangswert für ALT und LDL-C, dargestellt. Gleiches gilt für die anthropometrischen Daten und die PRO-Instrumente. In der Studie LAL-CL06 wurden die Werte zu den Visiten und die absoluten und relativen Veränderungen zum Ausgangswert für ALT und LDLC dargestellt.

Umgang mit fehlenden Werten

In den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 werden alle Daten so ausgewertet, wie sie in der Datenbank erfasst wurden. Fehlende Daten werden nicht imputiert.

Subgruppenanalysen

Subgruppen in der Studie LAL-CL02 (ARISE) und Studie LAL-CL06 werden nur dargestellt, wenn jede Behandlungsgruppe je Subgruppenkombination mindestens fünf Patienten beinhaltet (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4).

2.4.2 LAL-Mangel im Säuglingsalter

Die nachfolgenden Ausführungen der Studie LAL-CL03 (Vital) basieren auf dem SAP Amendment 1.1 (Stand: 07. März 2014). Für die Studie LAL-CL08 basieren die Ausführungen auf der Version 1.0 (Stand: 31. Juli 2018).

Analysepopulation

LAL-CL03 (Vital)

- Full Analysis Set (FAS) (N = 9): umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Auswertungen zur Sicherheit von Sebelipase alfa wurden anhand der FAS-Population vorgenommen.
- Primary Efficacy Analysis Set (PES) (N = 9)*:* umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben (FAS-Population) und die nicht älter als 8 Monate zum Zeitpunkt der ersten Infusion waren. Die Auswertung zur Wirksamkeit von Sebelipase alfa wurde für das PES durchgeführt.

LAL-CL08

- Full Analysis Set (FAS) (N = 10)*:* umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis Sebelipase alfa erhalten haben. Auswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa wurden anhand der FAS-Population vorgenommen.

Statistische Analysen

In der Studie LAL-CL03 war der primäre Endpunkt definiert als der Anteil der Patienten, die bis zum 12. Lebensmonat überlebten. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Überlebenskurven von (1) der Geburt und (2) von der ersten Sebelipase alfa-Infusion bis zum 12. Lebensmonat dargestellt. Kaplan-Meier-Schätzer und das exakte 95 %-KI (Clopper-Pearson) für das mediane Überleben nach der ersten Sebelipase-alfa-Infusion werden berechnet. Der Anteil der Patienten die über den 12. Lebensmonat hinaus überlebten (bis zum Alter 60 Lebensmonate) wurde ebenfalls über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die gleiche Auswertungsstrategie erfolgte für die Studie LAL-CL08 zum 12., 18., 24. und 36. Lebensmonat.

Anthropometrische Daten werden in der Studie LAL-CL03 und LAL-CL08 mit Hilfe von alters- und geschlechtsnormierten Werten der WHO (z-Sore und Perzentile) bzw. CDC berechnet und dargestellt als Veränderung zum Ausgangswert [42,57]. In der Studie LAL-CL03 wird für die anthropometrischen Wachstumsindikatoren das Alter um die Frühgeburt bereinigt, wenn das Gestationsalter < 37 Wochen ist und der Proband < 12 Monate alt ist.

Die Werte zu den Visiten und die absolute und prozentuale Veränderung von ALT und LDL-c gegenüber dem Ausgangswert wird für jeden Auswertungszeitpunkt tabellarisch in der Studie LAL-CL03 und LAL-CL08 erfasst und ausgewertet.

Umgang mit fehlenden Werten

In den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 werden alle Daten so ausgewertet, wie sie in der Datenbank erfasst wurden. Fehlende Daten werden nicht imputiert.

Subgruppenanalysen

Gemäß den jeweiligen SAP-Versionen sind in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 a priori keine Subgruppen geplant. Die Angaben zu den Subgruppenanalyse in der Tabelle 8 basieren auf den Angaben im Studienprotokoll.

2.4.3 Vergleich der Studien LAL-Mangel im Säuglingsalter (Studie LAL-CL03 und LAL-CL08) mit der externen Kontrollstudie LAL-1-NH01

Aufgrund des einarmigen Designs der zulassungsbegründenden Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden vom pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (ohne Brückenkomparator) in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität vorgelegt. Hierfür wurde die Studie LAL-1-NH01 zum natürlichen Verlauf der LAL-Erkrankung eingereicht [14]. Eine differenzierte Betrachtung der externen Kontrollen erfolgte bereits in Abschnitt 2.2.3 bezogen auf die Studiencharakteristik (u. a. Ein- und Ausschlusskriterien) und 2.3 bezogen auf die Endpunkte.

Die nachfolgenden Angaben zur statistischen Auswertung basieren auf den Angaben im Nutzendossier (Modul 4). Ein SAP für den indirekten Vergleich der Zulassungsstudien mit den externen Kontrollen wurde nicht eingereicht.

Gesamtüberleben

Mit dem Studienprotokoll Amendment 6 (Stand: 05. April 2012) der Studie LAL-CL03 (VITAL) sollten die Überlebensraten und das mediane Sterbealter mit den Informationen aus der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 verglichen werden. Für die Studie LAL-CL08 war dies nicht a priori in den Studienunterlagen geplant. Durch den nachträglichen Einschluss eines Patienten ohne frühe Gedeihstörung in die Studie LAL-CL03 wurden zwei Subpopulationen aus der Studie LAL-1-NH01 für den historischen Vergleich herangezogen.

- alle unbehandelten Patientinnen und Patienten mit einer frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten (N = 21) und
- alle unbehandelten Patientinnen und 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.

Daten zum Gesamtüberleben wurden in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 den medizinischen Unterlagen der Patientinnen und Patienten entnommen und den Überlebensdaten der Studien LAL-CL03 und LALCL08 als historische Kontrolle gegenübergestellt. Im Nutzendossier (Modul 4) finden sich keine Angaben zur verwendeten Statistik für den Vergleich der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 mit der retrospektiven Studie LAL-1-NH01. Das angegebene Hazard Ratio in den

Ergebnistabellen soll gemäß Fußnote auf einem Cox-Modell beruhen, jedoch fehlen Angaben zu den im Modell verwendeten Variablen.

Altersabhängiges Gewicht (WFA)

Das altersabhängige Gewicht (WFA) der Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 sowie in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 anhand der Perzentile dargestellt. Dieser Vergleich war a priori nicht in den Studienunterlagen geplant. In der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 wurden Angaben zum Gewicht retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben, in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 erfolgte die Erfassung prospektiv. Während in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 der Ausgangswert die letzte Beurteilung vor der Studienbehandlung mit Sebelipase alfa darstellt, entspricht der Ausgangswert in der Studie LAL-1-NH01 dem ersten aufgezeichneten Wert, der dem Geburtsgewicht entsprechen kann. Für einen statistischen Vergleich zwischen beiden Kontrollgruppen mit der Studie LAL-CL03 bzw. LAL-CL08 wurde als Effektgröße das Hedges' g mit Standardfehler angegeben. Der p-Wert wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest bestimmt. 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.

ALT-Konzentration

Die ALT-Konzentration 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 erfasst. In der LAL-1-NH01-Studie wurde die ALT-Konzentration retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben. Dieser Vergleich war ebenfalls nicht a priori in den Studienunterlagen geplant. Während in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 der Ausgangswert die letzte Beurteilung vor der Studienbehandlung mit Sebelipase alfa darstellt, entspricht der Ausgangswert in der Studie LAL-1-NH01 dem ersten aufgezeichneten Wert. In der Studie LAL-1-NH01 entspricht die letzte verfügbare Messung dem letzten gemessenen Wert der Patientinnen und Patienten vor ihrem Tod. Zum Vergleich wurden die Ergebnisse der Studienwoche 52 für die Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL03 herangezogen. Der Vergleich erfolgte rein deskriptiv.

2.4.4 Register 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. Datenschnitte sind laut Protokoll jährlich vorgesehen. Für das vorliegende Nutzendossier erfolgte der Datenschnitt am 01.06.2020. Die nachfolgenden Ausführungen basieren auf dem epidemiologischen und statistischen Analyseplan Version 1.0 (Stand: 24. April 2020).

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Studienpopulation aus dem Register gemäß Statistischem Analyseplan (SAP) definiert:

- Bestätigte Diagnose eines LAL-Mangels
- Lebendig zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register

- Bekanntes Geburtsdatum oder Alter sowie Geschlecht zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register
- Bei behandelten Patienten muss die Behandlung mit Sebelipase alfa für mindestens sechs Monate erfolgt sein
- Bei unbehandelten Personen ist eine Nachbeobachtung für mindestens sechs Monate nötig

Alle Analysen werden nach Säuglingen und Kindern/Erwachsenen, Behandlungsstatus (jemals / nie behandelt) sowie nach Altersgruppe bei Studieneintritt (< 18 / ≥ 18 Jahre bei Studieneintritt) stratifiziert. Alle Daten, mit Ausnahme der Daten zu unerwünschten Ereignissen, die nur für jemals behandelte Patientinnen und Patienten dargestellt werden, werden nach Behandlungsstatus (jemals / nie behandelt) dargestellt.

Analysepopulation

- Sicherheitspopulation*:* umfasst alle im Register registrierten Patientinnen und Patienten, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, unabhängig von der bestätigten Diagnose eines LAL-Mangels. Die Auswertung der Sicherheit erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.

Zeitpunkte für die Analysen im Register

- Baseline
  - Mit SA-behandelte Personen: Beginn mit Sebelipase alfa Behandlung
  - Nicht-behandelte Personen: Einschluss in das Register ALX-LALD-501
- Datum der letzten Nachbehandlung (für Behandelte)[13]: definiert als die letzte Nachuntersuchung des LAL-D-Registers (für jemals behandelte Patienten) ohne Absetzen von Sebelipase alfa und das letzte Datum vor dem Absetzen der Behandlung für Patienten, die Sebelipase alfa abgesetzt haben.
- Datum der letzten Nachbehandlung (für niemals Behandelte): definiert als die letzte Nachuntersuchung des LAL-D-Registers (für nie behandelte Patienten) oder Startdatum für Sebelipase alfa Behandlung (für Personen, die mit Einschluss in das Register die Behandlung beginnen. ohne Absetzen von Sebelipase alfa und das letzte Datum vor dem Absetzen der Behandlung für Patienten, die Sebelipase alfa abgesetzt haben.
- Exposition mit Sebelipase alfa: Die Person hat ein angegebenes Startdatum für die Behandlung mit Sebelipase alfa
- Exposition für nicht Sebelipase alfa Behandelte: Der Patient hat zu keinem Zeitpunkt Sebelipase alfa eingenommen und hat keinen Eintrag im Behandlungsprotokoll von Sebelipase alfa oder im Dosierungsprotokoll.

Laboruntersuchungen (ALT, LDL-C) werden als kontinuierliche Variablen zu Baseline und während der Nachbeobachtungszeit sowie als absolute und prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und als Zeitpunkt vom Ausgangswert bis zur letzten Nachbeobachtung zusammengefasst. Wenn es mehrere Messwerte am selben Tag gibt, wird der Mittelwert der Werte genommen.

[13] Das letzte Nachbeobachtungsdatum ist definiert als Todesdatum für Patienten, die verstorben sind, und ansonsten als maximales Datum über alle an das Register berichteten Beurteilungen nach Baseline.

Anthropometrische Parameter werden für Patienten < 18 Jahre ausgewertet. Z-Scores und Perzentile (WFA, Länge / Größe für Alter) werden auf Basis der altersgeschlechtlich standardisierten Normwerte und in Übereinstimmung mit der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Patienten < 24 Monate) oder den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Patienten ≥ 24 Monate bis < 18 Jahre) dargestellt.

Ein statistischer Vergleich war gemäß epidemiologischem und statistischem Analyseplan für HDL, LDL-C und anthropometrische Parameter (z-Scores für WFA und LFA/HFA) relativ zu Baseline zwischen den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten und den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten vorgesehen. Dies sollte mithilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Behandlungsstatus sowie dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert werden, wenn in jeder Patientengruppe mindestens 10 Patienten enthalten waren. Diese Analysen wurden von Seiten des pU eingereicht, allerdings bestehen aufgrund fehlender Angaben bezogen auf die tatsächlichen und unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen (niemals Behandelte vs. Behandelte) erhebliche Unsicherheiten bezogen auf den Effektschätzer, weshalb von einer Darstellung des ergänzend herangezogenen Endpunktes abgesehen wird. Analysen für die anthropometrischen Parameter wurden nicht mit eingereicht.

Für die PRO-Instrumente (CDLQ, PedsQL, SF-36) werden sowohl der Gesamtscore als auch die Domänenscores dargestellt. Der SF-36 und CLDQ wird bei allen Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre verwendet, während der PedsQL bei Patientinnen und Patienten zwischen 5 und 18 Jahren Anwendung findet. Baseline für „niemals mit Sebelipase alfa behandelte“ Patientinnen und Patienten entspricht dem Fragebogendatum innerhalb von 3 Monaten vor/nach dem Baseline-Datum. Baseline für „jemals mit Sebelipase alfa behandelte“ Patientinnen und Patienten entspricht dem Fragebogendatum innerhalb von 6 Monaten vor und einschließlich des Beginns der Behandlung mit Sebelipase alfa.

Für jede Art von Sicherheitsereignis wird die Gesamtzahl der Ereignisse, die Gesamtzahl der Patienten mit Ereignissen und der Anteil der Patienten, bei denen während der Nachbeobachtung Ereignisse auftraten, für jemals behandelte Patienten zusammengefasst. Die Ereignis-Inzidenzraten werden für alle UE, SUE und Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Daten zu schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen und neuen Transplantationen werden sowohl für jemals behandelte als auch für nie behandelte Patienten zusammengefasst.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

In der nachfolgenden Tabelle 15 ist das Verzerrungspotential auf Studienebene und in Tabelle 15 auf Endpunktebene, für die 20-wöchige randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE), dargestellt.

Tabelle 15: Verzerrungspotential der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler/in	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
LAL-CL02 (ARISE)	Ja[1)2)4)]	Ja[2)]	Ja[3)]	Ja[3)]	Nein	Nein	Niedrig

[1)] Die Patientinnen und Patienten wurden während der doppelblinden Studienphase im Verhältnis 1:1 randomisiert. Hierbei erfolgte eine Stratifizierung nach: Alter (< 12 Jahre, ≥ 12 Jahre), durchschnittliches ALT-Level zum Screening (< 3 ULN, ≥ 3 ULN) und Verwendung von lipidsenkenden Mitteln (ja, nein).
[2)] Die Randomisierung und verdeckte Gruppenzuteilung wurde mittels Interactive Web Response System (IWRS) bzw. Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt.
[3)] Die Studie war doppelblind, entsprechend waren Patientinnen und Patienten (und ggf. deren Eltern oder Erziehungsberechtigte) verblindet. Ebenso waren die Prüfärzte und das gesamte Personal verblindet.
[4)] Es wurde eine 1:1-Randomisierung (SA: n = 36 vs. PBO: n = 30) mit einer Blockgröße von 4 durchgeführt. Der Unterschied von 6 Probanden (20 % mehr Personen im SA-Arm) könnte eine Folge der stratifizierten Randomisierung sein.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; LAL: Lysosomal Saure Lipase; LALD: Lysosomal acid lipase deficiency; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; ULN: „Upper Limit of Normal“.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene für die 20-wöchige randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wird als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 16: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Morbidität					
ALT	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
LDL-C	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Anthropometrische Parameter	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
FACIT-Fatigue	Ja	Ja	Nein	Ja[1)]	Hoch

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Lebensqualität					
PedsQL	Ja	Ja	Nein	Ja[2)]	Niedrig
CLDQ	Ja	Ja	Nein	Ja[1)]	Hoch
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

[1)] Der FACIT-Fatigue-Fragebogen und CLDQ-Fragebogen wurden nur von allen randomisierten Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies traf auf 13/36 (36,1 %) und 7/30 (23,3 %) der Patientinnen und Patienten im Sebelipase-alfa-Arm und im Placebo-Arm zu. Diese Altersgrenze war kein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Eine Ungleichverteilung der Risiken in beiden Gruppen kann nicht ausgeschlossen werden, zumal in der Sebelipase-alfa-Gruppe deutlich mehr Patienten mindestens 17 Jahre alt waren als in der Placebo-Gruppe.

[2)] Der PedsQL-Fragebogen wurde nur von allen randomisierten Patienten ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und ≤ 18 Jahre alt waren. Dies traf auf 25/36 (69,4 %) und 23/30 (76,7 %) der Patientinnen und Patienten im Sebelipase-alfa-Arm und im Placebo-Arm zu. Diese Altersgrenze war kein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Eine Ungleichverteilung der Risiken in beiden Gruppen kann nicht ausgeschlossen werden, zumal in der Sebelipase-alfa-Gruppe deutlich mehr Patienten mindestens 17 Jahre alt waren als in der Placebo-Gruppe. Da die Patientenzahlen insgesamt jedoch deutlich größer waren als für die Fragebögen FACIT-Fatigue und CLDQ, wird von einem geringeren Einfluss auf das gesamte Verzerrungspotential des Endpunkts ausgegangen.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase, CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire, FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, ITT: Intention to Treat; LAL: Lysosomal Saure Lipase; LDL-c: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

Bei der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) sowie den Studien LAL-CL03, LAL-CL06, LAL-CL08 und dem Register ALX-LALD-501 handelt es sich um unkontrollierte Studien, weshalb von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen wird.

Register ALX-LALD-501

Bei der Registerstudie ALX-LALD-501 handelt es sich, bei den für diese Nutzenbewertung in Frage kommenden Registerdaten, um ein unkontrolliertes Studiendesign, weshalb von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen wird.

Von einer Darstellung des altersabhängigen Gewichts und der ALT-Konzentration sowie LDL-C (hier ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kinder und Erwachsenenalter) wird in der Nutzenbewertung abgesehen. Es liegen lediglich Angaben für die Veränderung zwischen dem letzten berichteten Wert und Baseline vor. Die Zeitdauer zwischen letztem berichteten Wert und Baseline unterscheidet sich deutlich zwischen den einzelnen Personen (Tabelle 23). Eine Einschätzung der Veränderung für eine definierte Zeitdauer ist auf Basis der vorliegenden Daten somit nicht möglich. Daher wird von einer Darstellung der vorgelegten Ergebnisse abgesehen.

Für die Lebensqualitätsinstrumente (CLDQ, PedsQL und SF-36) liegen keine bzw. nur limitierte Ergebnisse vor, weshalb ebenfalls auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird. Gemäß den

Angaben des pU im Nutzendossier, Modul 4, wird angegeben, dass die Fragebögen CLDQ und der SF-36 bei Patientinnen und Patienten ≥ 17 Jahren erhoben werden sollte, während im epidemiologischen und statistischen Analyseplan das Alter bei 18 Jahren und älter festgelegt wurde. Nichtsdestotrotz lagen zu beiden Fragebögen von keinem jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patienten sowohl zu Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor. Der PedsQL-Fragebogen wurde von Patienten im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren erhoben. Im Patientenregister ALX-LALD-501 lagen ausschließlich von 2 jemals mit Sebelipase alfa behandelten Patientinnen und Patienten der globalen Patientenkohorte (Säuglinge und Kinder/Erwachsene) sowohl zu Baseline als auch zur letzten Nachuntersuchung Daten vor.

Aus dem Register werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich die Daten für die Sicherheitsendpunkte dargestellt. Zusätzlich werden ergänzend die Ergebnisse zum Endpunkt LDL-C (hier nur für die Säuglinge) dargestellt, da hier Angaben über die Zeit (6 bis 108 Monate) für jemals mit Sebelipase alfa behandelte Patientinnen und Patienten vorliegen.

Indirekter Vergleich der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 vs. externe Kontrolle LAL-NH01

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 legt der pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator mit zwei externen Kontrollpopulationen (alle unbehandelten Personen mit früher Gedeihstörung in den ersten 6 Monaten, n = 21 und alle unbehandelten Personen mit/ohne frühe Gedeihstörungen, n = 25) aus der retrospektiven Studie LAL-NH01 vor. Für folgende Endpunkte legt der pU diese nicht-adjustierten indirekte Vergleiche vor: Gesamtüberleben, ALT-Normalisierung und altersabhängiges Gewicht.

Eine differenzierte Betrachtung der externen Kontrollen erfolgte bereits in den Abschnitten 2.2.3 bezogen auf die Studiencharakteristik (u. a. Ein- und Ausschlusskriterien), 2.3 bezogen auf die Endpunkte und 2.4.3 bezogen auf die Statistik. Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich der Studie LAL-CL08 mit den externen Kontrollen war nicht a priori geplant. Für die Studie LAL-CL03 war dieser Vergleich gemäß Studienprotokoll für das Gesamtüberleben vorgesehen. Ein entsprechender SAP liegt nicht vor. Die Darstellung der Ergebnisse und der Auswertungsmethodik für die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche sind primär dem Nutzendossier (Modul 4) entnommen.

Bezogen auf die Einschlusskriterien der Zulassungs- und externen Kontrollstudien wurden bereits Unterschiede bezogen auf u. a. das Alter bei Einschluss und der Definition der frühen Gedeihstörung aufgezeigt. Während die Kinder in der externen Kontrollpopulation bei Einschluss in die Studie einen bestätigten LAL-Mangel innerhalb der ersten 2 Lebensjahre aufweisen mussten, lag das Alter in den Zulassungsstudien bei der ersten Verabreichung von Sebelipase alfa bei ≤ 8 Lebensmonaten. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten für den Einschluss in der Studie LAL-1-NH01 einen LAL-Mangel/Wolman-Phänotyp aufweisen, während in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL03 ein unspezifischer LAL-Mangel vorliegen musste. Darüber hinaus erfolgte in den Studien keine Spezifizierung von Genmutationen, weshalb keine Differenzierung zwischen den beiden Ausprägungen des LAL-Mangels möglich ist.

Für die Subpopulation 1 der Studie LAL-1-NH01 (n = 21) wurde die Gedeihstörung in vergleichbarer Weise wie in der Studie LAL-CL03 definiert, jedoch nicht für die Studie LAL-CL08. Ausschlusskriterien für die Studie LAL-1-NH01 wurden nicht definiert. Eine Vergleichbarkeit der

Populationen kann nicht ausschließlich auf Basis der Definition der Gedeihfähigkeit, angenommen werden.

Gemäß dem Original-Protokoll (26. Juli 2010) der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 sollten ausschließlich verstorbene Patientinnen und Patienten, bei denen 1985 oder später ein LAL-Mangel/Wolman-Phänotyp diagnostiziert wurde, in die Studie aufgenommen werden. Dies wurde mit dem Amendment 2 (07.09.2011) aufgrund von Bedenken hinsichtlich einer potentiellen Verzerrung geändert, wonach nun auch lebende Patienten eingeschlossen werden konnten. Unklar ist wie viele verstorbene bzw. lebende Personen letztendlich eingeschlossen wurden.

Betrachtet man die zu vergleichenden Studienpopulationen, so zeigen sich in den demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zentrale Unterschiede (siehe Anhang 2). Während das mediane WFA zur Geburt (min; max) in den Zulassungsstudien LAL-CL03 bei 81,33 (1,1; 86,4) und LAL-CL08 bei 48,5 (16,9; 100) lag, handelt es sich beim medianen WFA in den externen Kontrollpopulationen um entweder das Geburtsgewicht oder das erste notierte Gewicht in der jeweiligen Patientenakte: n = 21 (46,0 (0; 91)) und n = 25 (43,3 (0; 91)). Die Werte der Studie LAL-CL03 lassen darauf schließen, dass die Patientinnen und Patienten deutlich schwerer als in den anderen Studien waren. Ein Vergleich dieser Daten ist ohne weiteres nicht möglich, da unterschiedliche Baseline bzw. Referenzwerte herangezogen werden, auch wenn das WFA zwischen den Studienpopulationen LAL-CL08 und LAL-1-NH01 ähnlich scheint (LAL-CL08: 48,5 (16,9; 100), LAL-1-NH01 [n = 21]: 46,0 (0; 91) und [n = 25]: 43,3 (0; 91)). Für die Alanin-Aminotransferase (ALT) bezieht sich der Baselinewert in den Zulassungsstudien auf die letzte Messung vor der ersten Sebelipase-alfa-Infusion und in den externen Kontrollpopulationen auf den Wert vor der Diagnosestellung.

Ein ganz wesentlicher verzerrender Faktor zeigt sich beim Vergleich des Alters der Säuglinge bei Verabreichung der ersten Dosis Sebelipase alfa in den Interventionsstudien im Vergleich zum Sterbealter der Säuglinge der historischen Kontrolle. Zum medianen Zeitpunkt der ersten Gabe von Sebelipase alfa in den Interventionsstudien (LAL-CL03 und LAL-CL08) war bereits die Hälfte der Patientinnen und Patienten in der historischen Kontrolle verstorben (Immortal Time Bias). Die Säuglinge der historischen Kontrolle hatten ein medianes Sterbealter (min; max) von 3,02 Monaten (1,44; 7,09), während das mediane Alter (min; max) der Säuglinge der Studie LAL-CL03 bei der Gabe der ersten Dosis 3,0 Monate (1,1; 5,8) und 2,8 Monate (1,7; 3,6) in der Studie LAL-CL08 betrug.

Die Verwendung nicht-adjustierter indirekter Vergleiche ohne Brückenkomparator geht grundsätzlich mit einem hohen Verzerrungspotential aufgrund fehlender Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrolle einher. Darüber hinaus sollten aus dem historischen Datensatz auch die für die aktuelle Untersuchung relevanten spezifischen Daten verfügbar sein (z. B. patientenindividuelle Daten zu Patientencharakteristika, Risikofaktoren und weiteren möglichen Confoundern), und die Daten müssen ausreichend ähnlich sein (z. B. Endpunkte und Confounder ausreichend ähnlich definiert und erhoben). Für die Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 und LAL-1-NH01 erfolgte keine systematische Erfassung potentieller Confounder und folglich auch keine adäquate Adjustierung für die potentiell identifizierten Confounder. Es kann somit nicht angenommen werden, dass die Populationen der Interventionsstudien und der historischen Kontrolle hinreichend vergleichbar sind. Darüber hinaus liegen keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer in den externen Kontrollpopulationen vor. Die Aussagekraft des vorgelegten Vergleichs ist zusätzlich durch die kleine Fallzahl von n = 9 in der Studie LAL-CL03 und n = 10 in der Studie LAL-CL08 eingeschränkt.

Von einer Darstellung der Endpunkte altersabhängiges Gewicht und ALT wird in der Nutzenbewertung abgesehen. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Gründen ergeben sich nachfolgend genannte methodische und inhaltliche Limitationen für den Vergleich für die Endpunkte altersabhängige Gewicht (WFA) und ALT. Gemäß den Angaben im Nutzendossier (Modul 4) wurde ein nicht a priori geplanter Vergleich der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 mit den 2 Subpopulationen der Studie LAL-1-NH01 für das altersabhängige Gewicht (WFA) und ALT vorgenommen. Für das altersabhängige Gewicht wurden dafür die Perzentile zu Woche 52 als Veränderung zu Baseline unter Verwendung des Hedges' g und dem Standardfehler (SE) ausgewertet und der p-Wert mittels Wilcoxon-Rangsummentest bestimmt. Für die ALT-Konzentration wurde gemäß den Angaben im Nutzendossier (Modul 4) ebenfalls ein Vergleich mit den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 und den zwei Subpopulationen der Studie LAL-1-NH01 vorgenommen. Effektschätzer wurden nicht berechnet. Die Vergleiche für das altersabhängige Gewicht und ALT werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Zeitpunkte, zu denen die Messungen durchgeführt wurden, für die LAL-1-NH01-Studie nicht transparent sind und scheinbar erheblich von den Zeitpunkten in der Studie LAL-CL03 und LAL-CL08 abweichen. Das altersabhängige Gewicht wird zu Baseline und Woche 52 (LAL-CL03/LAL-CL08) bzw. vor dem Tod (LAL-1-NH01) als Veränderung zu Baseline zwischen den Studien verglichen. Baseline entsprach in den Studien der letzten Beurteilung vor der Studienbehandlung und in der Studie LAL-1-NH01 dem ersten aufgezeichnete Wert, der dem Geburtsgewicht entsprechen kann. Woche 52 in den Studien entsprach der Erhebung des Gewichts zur Visite Woche 52, während in der Studie LAL-NH01 die letzte Beurteilung des Gewichts vor dem Tod als Wert für Woche 52 herangezogen wurde. Die ALT-Konzentration wird zu Baseline (LAL-CL03/LAL-CL08) bzw. vor der Diagnose (LAL-1-NH01) und Woche 52 (LAL-CL03/LAL-CL08) bzw. vor dem Tod (LAL-1-NH01) als absolute und prozentuale Veränderung dargestellt. Baseline entsprach in den Studien der letzten Beurteilung vor der Studienbehandlung mit Sebelipase alfa, während für die Studie LAL-1-NH01 der Wert vor der Diagnose den ersten aufgezeichneten Wert darstellt. Woche 52 in den Studien und vor dem Tod in der Studie LAL-1-NH01 entsprechen den Angaben zum altersabhängigen Gewicht. Aufgrund dieser unterschiedlichen Bezugszeitpunkte zwischen den Studien und der retrospektiven Studie wird der historische Vergleich als hoch verzerrt eingeschätzt und somit auf eine Darstellung in der Nutzenbewertung verzichtet.

Vor diesem Hintergrund der in den Abschnitten 2.2.2, 2.3.5, und 2.4.4 und der zuvor aufgeführten inhaltlichen und methodischen Limitationen, werden die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche als hoch verzerrt eingeschätzt. Es werden ausschließlich die deskriptiven Daten zur Anzahl an Todesfällen bis zum Alter von 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten ergänzend dargestellt, nicht jedoch die vom pU mitgelieferten Effektschätzer. Die ergänzende Darstellung erfolgt auf Grundlage der Annahme, dass der natürliche Krankheitsverlauf bei Personen mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel, auch aufgrund der bislang fehlenden adäquaten Behandlungsmöglichkeiten, mit einer hohen Mortalitätsrate einhergeht.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Von Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06 und LAL-CL08 sowie das Register ALX-LALD-501. Alle Studien sind beendet, das Register ALX-LALD-501 ist noch laufend (Datenschnitt: 01. Juni 2020). Darüber hinaus wird die retrospektive Studie LAL-1-NH01 ergänzend im Anhang 1 und 2 dargestellt.

3.1.1 LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Studie LAL-CL02 (ARISE)

In die doppelblinde Studienphase wurden insgesamt 66 Personen randomisiert (SA: n = 36, PBO: n = 30), die mindestens eine Infusion SA oder PBO (FAS) erhielten. Alle Personen, bis auf eine Person in der SA-Gruppe, beendeten die doppelblinde Studienphase von 20 Wochen. In die sich anschließende offene Studienphase (Extensionsphase von 130 Wochen) wurden alle 66 Personen aufgenommen, von denen nach Beendigung insgesamt 47 Personen in die sich daran weiter anschließende offene erweiterte Studienphase von 104 Wochen übergingen. Von den 47 Personen beendeten letztendlich 43 Personen die gesamte Studienphase (doppelblinde sowie die 2 offenen Studienphasen).

Während der doppelblinden Studienphase erhielten 35 der 36 Personen in der Sebelipase-alfa-Gruppe und 29 von 30 Personen in der Placebo-Gruppe alle 11 geplanten Infusionen. Angaben zur medianen Expositionsdauer liegen für die einzelnen Studienphasen nicht vor.

Tabelle 17: Allgemeine Angaben für die Studie LAL-CL02 (ARISE)

Studie LAL-CL02 (ARISE)	**SA**	**PBO**
Randomisierte Personen, n (%)	36 (100)	30 (100)
Personen, die die doppelblinde Studienphase (20 Wochen) begannen, n (%)	36 (100)	30 (100)
Personen, die die doppelblinde Studienphase beendeten[1)], n (%)	35 (97)	30 (100)
Personen, die die doppelblinde Studienphase abbrachen *aufgrund von UE[2)], n (%)*	1 (3) *1 (3)*	0 (0) *0 (0)*
Personen, die in die offene Studienphase (130 Wochen) übergingen, n (%)	36 (100)[3)]	30 (100)
Personen, die die offene Studienphase (130 Wochen) beendeten[4)], n (%)	34 (94)	29 (97)
Personen, die die offene Studienphase (130 Wochen) abbrachen *Lost to Follow-up, n (%)* *Entzug der Einverständniserklärung, n (%)*	 *1 (3)* *1 (3)*	 *0* *1 (3)*
Personen, die die offene erweiterte Studienphase[5)] (104 Wochen) begannen, n (%)	26 (72)	21 (70)
Personen, die die offene erweiterte Studienphase beendeten (104 Wochen), n (%)	24 (67)	19 (63)

Studie LAL-CL02 (ARISE)	SA	PBO
Personen, die die offene erweiterte Studienphase (104 Wochen) abbrachen *Lost to Follow-up[6], n (%)* *Durch den Sponsor abgebrochen[7], n (%)*	 *1 (3)* *1 (3)*	 *0* *2 (7)*
FAS-Population/ES-Population[8], n (%)	36 (100)	30 (100)
Protokollabweichungen während der doppelblinden Studienphase (FAS)[9], n (%)	5 (14)	2 (7)
Protokollabweichungen während der offenen Studienphase (ES)[10], n (%)	2 (6)	0

[1] Während der doppelblinden Studienphase erhielten 35 der 36 Personen in der SA-Gruppe und 29 von 30 Personen in der PBO-Gruppe alle 11 geplanten Infusionen während der 20-wöchigen Behandlungsdauer.
[2] Der Grund für den Studienabbruch war das Auftreten einer schwerwiegenden atypischen infusionsbedingten Reaktion durch SA. Die Person erhielt weniger als 9 vollständige Infusionen und wurde am 15. Tag nach Erhalt von 2 Studienmedikamenten-Infusionen wegen einer infusionsbedingten Reaktion mit begleitender Symptomatik aus der doppelblinden Studienphase ausgeschlossen.
[3] Die Person, die die doppelblinde Studienphase (SA-Gruppe) abgebrochen hatte bzw. ausgeschlossen wurde, wurde anschließend in die offene Studienphase erneut aufgenommen und mit Sebelipase alfa unter einem Desensibilisierungsprotokoll behandelt. Es erfolgte eine schrittweise Erhöhung der Infusionsrate: zunächst mit einer niedrigeren Gesamtdosis von 0,35 mg/kg alle 2 Wochen (Woche 88 und Woche 90) und einer Erhöhung auf die geplante Dosis von 1 mg/kg alle 2 Wochen (ab Woche 92), die während der gesamten Behandlung mit Ausnahme einer weiteren Infusion mit 0,35 mg/kg in Woche 98 beibehalten wurde.
[4] 11 Personen in den USA und Japan, die vor Abschluss der offenen Studienphase auf eine kommerzielle Therapie umgestellt wurden, wurden als Abschluss der Studienperiode mitgezählt.
[5] Die offene erweiterte Studienphase (104 Wochen) wurde mit Amendment 5 (Stand: 20. November 2015) eingeführt, um sicherzustellen, dass alle Probandinnen und Probanden weiterhin Zugang zur Behandlung haben, bis SA in ihren Studienregionen verfügbar ist. 5 Personen wurden in Frankreich rekrutiert und waren nicht dem Amendment 5 unterstellt. Somit konnten diese nicht an der erweiterten Studienphase teilnehmen.
[6] 1 Person beendete die gesamte Behandlungsphase (256 Wochen), ging jedoch während des Follow-up verloren.
[7] 3 Personen beendeten die Behandlungsphase zwischen 200 und 208 Wochen, bevor die Studie nach der Zulassung von Sebelipase alfa in allen Studienregionen vom Sponsor abgebrochen wurde.
[8] Die ES- und die FAS-Population waren identisch und umfassten jeweils 66 Personen, da alle 66 randomisierten Personen in der doppelblinden Studienphase mindestens eine Infusion SA oder PBO erhielten (FAS) und ebenfalls mindestens eine Infusion von SA in der offenen Studienphase (ES) erhielten. Sicherheitsdaten wurden ebenfalls auf Basis der FAS- bzw. ES-Population ausgewertet.
[9] Die Protokollabweichungen führten zum Ausschluss von 2 Personen (SA-Gruppe: n = 2, PBO-Gruppe: n = 1) aus dem Per-Protocol-Set (PPS). Jeweils 1 Person je Behandlungsgruppe hatte Abweichungen im Zeitfenster zwischen Woche 18 und 20.
[10] Bei den Protokollabweichungen in der SA/SA-Gruppe handelt es sich um geringfügige Abweichungen, die nicht zu einem Ausschluss der Personen aus dem ES führten.

Abkürzungen: ES: Extension Set; FAS: Full-Analysis-Set; PBO: Placebo; SA: Sebelipase alfa; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation während der doppelblinden Studienphase (20 Wochen) und der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 sind der Tabelle 18 zu entnehmen.

In der doppelblinden Studienphase erfolgte die Diagnosestellung mehrheitlich in beiden Studienarmen mittels Enzymaktivität (SA: 64 %; PBO: 67 %) und nur zu einem kleinen Prozentsatz mittels Gensequenzierung (SA: 6 %; PBO: 8 %). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung lag bei 11 Jahren in beiden Behandlungsgruppen. Die Personen im PBO-Arm wiesen höhere Werte zu Baseline im LDL-C, den Triglyceriden und im Cholesterol im Vergleich zum SA-Arm auf, was möglicherweise auf einen stärker ausgeprägten LAL-Mangel in der PBO-Gruppe hinweisen könnte. Zudem waren die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der ersten LALD-Symptomatik in der PBO-Gruppe im Median (min; max) jünger als in der SA-Gruppe: 4,0 Jahre (0; 20) vs. 5,0 Jahre (0; 42) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen in der doppelblinde Studienphase (FAS-Population) und der offenen Studienphase (ES-Population) der Studie LAL-CL02 (ARISE)

Studie Merkmal	**Doppelblinde Studienphase (FAS)[1)2)]**		**Offene Studienphase (ES)[1)3)]**	
	SA **N = 36**	**PBO** **N = 30**	**SA/SA** **N = 36**	**PBO/SA** **N = 30**
Geschlecht, n (%)				
Weiblich	18 (50)	15 (50)	18 (50)	15 (50)
Männlich	18 (50)	15 (50)	18 (50)	15 (50)
Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (Jahre)				
MW (SD)	16,9 (11,6)	15,2 (10,2)	17,4 (11,5)	15,7 (10,3)
Median (min; max)	11,0 (4,0; 55,0)	11,0 (4,0; 58,0)	13,9 (4,7; 55,0)	13,2 (4,9; 58,8)
Altersgruppe zum Zeitpunkt der Randomisierung (Stratavariable), n (%)				
< 12 Jahre	14 (39)	10 (33)	14 (39)	10 (33)
≥ 12 Jahre	22 (61)	20 (67)	22 (61)	20 (67)
Durchschnittliches ALT-Level zum Screening (Stratavariable), n (%)				
< 3 ULN	25 (69)	23 (77)	25 (69)	23 (77)
≥ 3 ULN	11 (31)[4)]	7 (23)	11 (31)	7 (23)
ALT zu Baseline[5)] (U/L)				
MW (SD)	105,1 (45,3)	99,0 (42,2)	105,2 (45,3)	94,8 (42,5)
Median (min; max)	90,0 (52,0; 212,0)	86,5 (50,0; 237,0)	90,2 (52,0; 212,3)	83,2 (35,7; 205,7)
< 3 x ULN, n (%)	*26 (72)*	*22 (77)*	*26 (72)*	*23 (77)*
≥ 3 x ULN, n (%)	*10 (28)*	*8 (23)*	*10 (28)*	*7 (23)*
Verwendung von lipidsenkenden Mitteln zum Zeitpunkt der Randomisierung (Stratavariable), n (%)				
Ja	14 (39)	11 (37)	14 (39)	11 (37)
Nein	22 (61)	19 (63)	22 (61)	19 (63)
Einnahme lipidsenkender Medikation zu Baseline[6)], n (%)				
Ja	15 (42)	11 (37)	15 (42)[7)]	10 (33)[7)]

Studie Merkmal	Doppelblinde Studienphase (FAS)[1)2)]		Offene Studienphase (ES)[1)3)]	
	SA N = 36	PBO N = 30	SA/SA N = 36	PBO/SA N = 30
Ethnie (genetisch), n (%)				
Asiatisch	1 (3)	0	1 (3)	0
Japanisch	2 (6)	0	2 (6)	0
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (3)	0	1 (3)	0
Weiß	27 (75)	28 (93)	27 (75)	28 (93)
Andere	5 (14)	2 (7)	5 (14)	2 (7)
Land bei Einschluss, n (%)				
Argentinien	1 (3)	0	1 (3)	0
Australien	2 (6)	2 (7)	2 (6)	2 (7)
Kroatien	0	1 (3)	0	1 (3)
Tschechische Republik	2 (6)	3 (10)	2 (6)	3 (10)
Frankreich	2 (6)	3 (10)	2 (6)	3 (10)
Deutschland	0	2 (7)	0	2 (7)
Großbritannien	3 (8)	1 (3)	3 (8)	1 (3)
Italien	2 (6)	1 (3)	2 (6)	1 (3)
Japan	2 (6)	0	2 (6)	0
Mexiko	3 (8)	1 (3)	4 (11)[8)]	2 (7)[8)]
Polen	4 (11)	3 (10)	4 (11)	3 (10)
Russland	0	4 (13)	0	4 (13)
Spanien	2 (6)	2 (7)	2 (6)	2 (7)
Türkei	3 (8)	1 (3)	3 (8)	1 (3)
USA	10 (28)	6 (20)	9 (25)[8)]	5 (17)[8)]
Gewicht zu Baseline[5)] (kg)				
MW (SD)	49,2 (20,1)	47,4 (19,7)	49,0 (20,2)	49,3 (19,6)
Median (min; max)	54,3 (18,1; 87,9)	43,9 (16,8; 97,6)	53,3 (17,9; 88,1)	46,1 (17,0; 99,0)
Körpergröße zu Baseline[5)] (cm)				
MW (SD)	150,9 (20,7)	153,0 (22,1)	150,6 (21,0)	154,3 (21,3)
Median (min; max)	151,5 (102,3; 190,4)	156,15 (102,0; 187,3)	151,5 (102,0; 190,4)	154,5 (107,0; 188,1)

Studie Merkmal	Doppelblinde Studienphase (FAS)[1)2)]		Offene Studienphase (ES)[1)3)]	
	SA N = 36	PBO N = 30	SA/SA N = 36	PBO/SA N = 30
BMI zu Baseline[5)] (kg/m²)				
MW (SD)	20,5 (4,1)	19,2 (3,1)	20,5 (4,2)	19,5 (3,2)
Median (min; max)	19,5 (14,9; 28,1)	18,6 (15,0; 28,2)	19,5 (15,0; 28,2)	18,6 (14,8; 28,6)
AST zu Baseline[5)] (U/L)				
MW (SD)	86,6 (33,5)	78,2 (34,9)	86,5 (33,5)	73,8 (36,9)
Median (min; max)	74,5 (41,0; 173,0)	71 (39,0; 229,0)	74,5 (41,0; 173,0)	64,2 (37,3; 229,0)
< 3 x ULN, n (%)	*29 (81)*	*28 (93)*	*29 (81)*	*28 (93)*
≥ 3 x ULN, n (%)	*7 (19)*	*2 (7)*	*7 (19)*	*2 (7)*
LDL-C zu Baseline[5)] (mg/dL)				
MW (SD)	189,9 (57,2)	229,5 (70,0)	189,7 (57,2)	210,2 (60,5)
Median (min; max)	193,0 (70,0; 280,0)	213,0 (135,0; 378,0)	192,6 (69,2; 280,2)	200,6 (115,2; 370,3)
< 130, n (%)	*4 (11)*	*0 (7)*	*4 (11)*	*2 (7)*
≥ 130 bis < 190, n (%)	*14 (39)*	*10 (33)*	*14 (39)*	*11 (37)*
≥ 190, n (%)	*18 (50)*	*20 (67)*	*18 (50)*	*17 (57)*
Triglyceride zu Baseline[5)] (mg/dL)				
MW (SD)	152,8 (54,4)	174,4 (65,9)	152,6 (54,4)	158,3 (57,6)
Median (min; max)	138,0 (65,0; 307,0)	170,0 (66,0; 361,0)	137,7 (64,7; 306,5)	145,4 (73,5; 287,9)
< 200, n (%)	*30 (83)*	*22 (73)*	*30 (83)*	*23 (77)*
≥ 200 bis < 500, n (%)	*6 (17)*	*8 (27)*	*6 (17)*	*7 (23)*
Cholesterol zu Baseline[5)] (mg/dL)				
MW (SD)	252,5 (60,7)	296,7 (75,38)	252,3 (60,7)	276,0 (66,5)
Median (min; max)	253,0 (121,0; 355,0)	278,0 (191,0; 440,0)	252,7 (121,2; 354,6)	266,8 (173,0; 428,6)
HDL-C zu Baseline[5)] (mg/dL)				
MW (SD)	32,4 (7,1)	33,4 (7,5)	32,2 (7,0)	32,7 (8,0)
Median (min; max)	32,0 (18,0; 48,0)	33,5 (16,0; 47,0)	31,7 (18,0; 47,2)	33,3 (17,5; 46,1)

Studie Merkmal	Doppelblinde Studienphase (FAS)[1)2)]		Offene Studienphase (ES)[1)3)]	
	SA N = 36	PBO N = 30	SA/SA N = 36	PBO/SA N = 30
Lebervolumen zu Baseline[5)] (MN[9)])				
n (%)	36 (100)	28 (93)	36 (100)	27 (90)
MW (SD)	1,4 (0,4)	1,5 (0,3)	1,4 (0,4)	1,5 (0,3)
Median (min; max)	1,4 (0,8; 2,9)	1,4 (1,1; 2,2)	1,4 (0,8; 2,9)	1,4 (1,0; 2,1)
Milzvolumen zu Baseline[5)] (MN[9)])				
n (%)	36 (100)	28 (93)	36 (100)	27 (90)
MW (SD)	3,4 (2,7)	3,3 (1,3)	3,3 (2,6)	3,7 (2,0)
Median (min; max)	2,5 (0,7; 16,2)	2,8 (1,9; 6,7)	2,4 (0,6; 15,5)	3,1 (1,6; 10,6)
Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen (HBsAg)[10)], n (%)				
n (%)	35 (97)	28 (93)	34 (94)	28 (93)
Negativ	35 (97)	28 (93)	34 (94)	28 (93)
Hepatitis-C-Virus-QT[10)], n (%)				
n (%)	35 (97)	28 (93)	34 (94)	28 (93)
Negativ	35 (97)	28 (93)	34 (94)	28 (93)
Genetische Mutation, n (%)				
Homozygot für gemeinsame Mutation	11 (31)	10 (33)	11 (31)	10 (33)
Heterozygot für gemeinsame Mutation	17 (47)	18 (60)	17 (47)	18 (60)
Andere[11)]	8 (22)	2 (7)	8 (22)	2 (7)
Alter bei ersten LALD-Symptomen[12)] (Jahre)				
n (%)	36 (100)	30 (100)	33 (92)	27 (90)
MW (SD)	7,5 (8,4)	5,4 (5,2)	6,5 (5,1)	5,6 (5,1)
Median (min; max)	5,0 (0; 42,0)	4,0 (0; 20)	5,0 (0; 16,0)	4,0 (0; 20)
Symptome zu LALD-Beginn[13)], n (%)				
Erhöhte Transaminasen	17 (47)	14 (47)	17 (47)	14 (47)
Hypercholesterinämie	6 (17)	2 (7)	6 (17)	2 (7)
Hypertriglyceridämie	1 (3)	0	1 (3)	0
Splenomegalie	0	1 (3)	0	1 (3)
Andere	12 (33)	13 (43)	12 (33)	13 (43)

Studie Merkmal	Doppelblinde Studienphase (FAS)[1)2)]		Offene Studienphase (ES)[1)3)]	
	SA N = 36	PBO N = 30	SA/SA N = 36	PBO/SA N = 30
Methode der Diagnosestellung, n (%)				
Enzymaktivität	23 (64)	20 (67)	23 (64)	20 (67)
Gensequenzierung	2 (6)	3 (10)	2 (6)	3 (10)
Andere	11 (31)	7 (23)	11 (31)	7 (23)
Bewertungen der LAL-Diagnose[14)], n (%)				
n (%)	36 (100)	30 (100)	36 (100)	30 (100)
DBS	8 (22)	5 (17)	8 (22)	5 (17)
PBMS	14 (39)	13 (43)	14 (39)	13 (43)
Andere	14 (39)	12 (40)	14 (39)	12 (40)

1) Die ES- und die FAS-Population waren identisch und umfassten jeweils 66 Personen, da alle 66 randomisierten Personen in der doppelblinden Studienphase mindestens eine Infusion SA oder PBO erhielten (FAS) und ebenfalls mindestens eine Infusion von SA in der offenen Studienphase (ES) erhielten. Sicherheitsdaten wurden ebenfalls auf Basis der FAS- bzw. ES-Population ausgewertet.
2) Datenschnitt: 30. Mai 2014 (Interimsbericht für die finalen Studienergebnisse der doppelblinden 20-wöchigen Studienphase)
3) Datenschnitt: 21. Mai 2019 (finaler Bericht einschließlich der kumulativen Daten für die offene Studienphase [Extensions- und erweiterte Studienphase])
4) Eine Person wurde in die ALT ≥ 3 × ULN-Strata eingeschlossen; hatte jedoch zum Screening einen Wert von ALT < 3 × ULN.
5) Baseline in der doppelblinden Studienphase: Letzte Messung vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Im Falle mehrerer Messungen vor der Behandlung: der Durchschnitt der letzten (bis zu 3) Messungen; Baseline in der offenen Studienphase: Baseline ist der Durchschnitt der letzten bis zu 3 nicht fehlenden Untersuchungen vor der ersten Infusion von Sebelipase alfa (SA/SA); die letzten bis zu 3 nicht fehlenden Beurteilungen mussten innerhalb von 45 Tagen erfolgen (PBO/SA).
6) Baseline ist definiert als die Anwendung von lipidsenkenden Medikamenten als Medikation, die im Zeitraum von 6 Wochen vor der Randomisierung bis zum Datum der ersten Studienmedikamenteninfusion verabreicht wurde.
7) Die Verwendung von lipidsenkenden Medikamenten zum Zeitpunkt des Screenings ist definiert als Medikamente, die im Zeitraum vor der Randomisierung bis zum Datum der ersten Studienmedikamenteninfusion verabreicht wurden.
8) Inkonsistente Angaben zwischen den Studienberichten der doppelblinden und offenen Studienphase. Das „Land bei Einschluss“ müsste in beiden Studienphasen gleich sein, da es sich um das gleiche Patientenkollektiv handelt.
9) Leber- und Milzvolumen werden als „Vielfaches des Normalen“ (MN) ausgedrückt, wobei das erwartete („normale“) Lebervolumen in Litern mit 2,5 % des Körpergewichts in kg und das normale Milzvolumen mit 0,2 % des Körpergewichts in kg festgelegt wird.
10) Unklar, ob sich die Angabe auf Baseline bezieht.
11) Andere Mutation: Mindestens eines der Allele hat eine Mutation, keines der beiden Allele hat eine gemeinsame Mutation.
12) Das Alter beim ersten Auftreten von Symptomen bei LAL-Mangel basiert auf dem Datum des Symptombeginns.
13) Pro Person wurde nur ein Symptom bei Beginn des LAL-Mangels identifiziert.
14) Bei einer Person kann mehr als eine Bewertung der LAL-Mangel-Diagnose durchgeführt worden sein.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; dL: Deziliter; ES: Extension Set; FAS: Full-Analysis-Set; HdL-C: High density Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C: Low density Lipoprotein-Cholesterin; LALD: Lysosomal acid lipase deficiency; MN: Vielfaches des Normalen; MW: Mittelwert; Min: Minimum; Max: Maximum; n: Anzahl; PBMS: Peripheral blood mononuclear cells; PBO: Placebo-Gruppe; SA: Sebelipase-alfa-Gruppe; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal

Begleiterkrankungen

Während der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 hatten alle Patientinnen und Patienten in der SA-Gruppe (100 %) und 29 von 30 Patienten und Patientinnen in der PBO-Gruppe (97 %) mindestens eine Begleiterkrankung (FAS-Population). Die am häufigsten dokumentierten Begleiterkrankungen (> 20 %) nach Systemorganklasse (MedDRA Version 15.1) sind nachfolgend getrennt nach Population dargestellt:

- SA-Gruppe: Hepatobiliäre Erkrankungen (n = 27; 75 %), Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung (n = 24; 67 %), Untersuchungen (n = 20; 56 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums sowie Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (jeweils n = 8; 22 %) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jeweils n = 8; 22 %)
- PBO-Gruppe: Hepatobiliäre Erkrankungen (n = 24; 80 %), Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung (n = 13; 43 %), Untersuchungen (n = 16; 53 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (n = 8; 27 %), Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems (n = 12; 40 %), Gastrointestinale Erkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums (jeweils n = 7; 23 %) und Erkrankungen des Immunsystems (n = 6; 20 %)

In der offenen Studienphase (Extensions- und erweiterte Studienphase) der Studie LAL-CL02 hatten alle Patienten und Patientinnen in der SA/SA-Gruppe (100 %) und 29 von 30 Patienten und Patientinnen in der PBO/SA-Gruppe (97 %) mindestens eine Begleiterkrankung (FAS- bzw. ES-Population). Die am häufigsten dokumentierten Begleiterkrankungen (> 20 %) nach Systemorganklasse (MedDRA Version 21.0) sind nachfolgend getrennt nach Population dargestellt:

- SA/SA-Gruppe: Hepatobiliäre Erkrankungen (n = 26; 72 %), Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung (n = 24; 67 %), Untersuchungen (n = 19; 53 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jeweils n = 8; 22 %)
- PBO/SA-Gruppe: Hepatobiliäre Erkrankungen (n = 23; 77 %), Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung (n = 14; 47 %), Untersuchungen (n = 17; 57 %), Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems (n = 10; 33 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jeweils n = 8; 27 %), Gastrointestinale Störungen (n = 7; 23 %), Störungen des Immunsystems (n = 6; 20 %)

Begleitmedikation

Während der doppelblinden Studienphase nahmen 34 Patientinnen und Patienten in der SA-Gruppe (94 %) und 28 von 30 Patienten und Patientinnen in der PBO-Gruppe (93 %) mindestens eine Begleitmedikation (FAS-Population) ein. Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikationen (> 20 %) nach ATC-Klassifikation sind nachfolgend getrennt nach Population dargestellt:

- SA-Gruppe: Analgetika (n = 16; 44 %), Lipidsenkende Medikamente (n = 15; 42 %), Entzündungshemmende und antirheumatische Mittel (n = 12; 33 %) und Vitamine (n = 10; 28 %)

- PBO-Gruppe: Analgetika (n = 11; 37 %), Lipidsenkende Medikamente (n = 11; 37 %), Husten- und Erkältungspräparate (n = 6; 20 %) und Nasale Präparate (n = 8; 27 %)

In der offenen Studienphase (Extensions- und erweiterte Studienphase) nahmen 25 Patientinnen und Patienten in der SA/SA-Gruppe (69 %) und 29 von 30 Patienten und Patientinnen in der PBO/SA-Gruppe (97 %) mindestens eine Begleitmedikation (ES-Population) ein. Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikationen (> 20 %) nach ATC-Klassifikation sind nachfolgend getrennt nach Population dargestellt:

- SA/SA-Gruppe: Vitamine (n = 11; 31 %)
- PBO/SA-Gruppe: Analgetika sowie Antibakterielle Medikamente zur systemischen Anwendung (jeweils n = 21; 70 %), Vitamine sowie Antidiarrhoika und intestinale entzündungshemmende/antiinfektiöse Mittel sowie Medikamente für funktionelle gastrointestinale Störungen sowie Rachenpräparate (jeweils n = 9; 30 %), Antihistaminika zur systemischen Anwendung (n = 16; 53 %), Entzündungshemmende und antirheumatische Mittel (n = 15; 50 %), Nasale Präparate sowie Husten- und Erkältungspräparate (jeweils n = 12; 40 %), Medikamente für säurebedingte Störungen sowie Psycholeptika sowie Kortikosteroide und dermatologische Präparate sowie Lipidsenkende Medikamente sowie Mineralstoffpräparate (n = 7; 23 %), Medikamente gegen Verstopfung sowie Antibiotika und Chemotherapeutika für die dermatologische Anwendung sowie Digestiva inkl. Enzymen sowie nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin (jeweils n = 6; 20 %) sowie Medikamente bei obstruktiven Erkrankungen der Atemwege (n = 8; 27 %)

Studie LAL-CL06

In der einarmigen Studie LAL-CL06 wurden insgesamt 31 Personen eingeschlossen und erhielten mindestens eine Infusion SA (FAS). 28 von 31 Personen (90 %) schlossen die 96-wöchige Behandlungsphase ab. Personen, die die Behandlung im Rahmen der Studie abbrachen, um zu einer kommerziellen Behandlung mit Sebelipase alfa zu wechseln, wurden generell als Personen gezählt, die die Studie regulär abschlossen. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob und wie viele Personen dies betraf. 25 der 28 Personen, die den 96-wöchigen Behandlungszeitraum abgeschlossen hatten, erhielten die Behandlung mit SA während des verlängerten Behandlungszeitraums weiter. Insgesamt stellten 6 von 25 Patientinnen und Patienten die Behandlung mit SA vorzeitig (vor Woche 144) ein (siehe Tabelle 19).

Für die Studie LAL-CL06 wurden für 7 Personen Protokollabweichungen dokumentiert, ohne Konsequenz für die Auswertung.

Tabelle 19: Allgemeine Angaben für die Studie LAL-CL06

Studie	**LAL-CL06[1)]**
Personen, die die Einverständniserklärung unterschrieben haben, n (%)	38
Personen, die nicht mit SA behandelt wurden[2)], n (%)	7
Personen, die mit SA behandelt wurden (FAS), n (%)	31 (100)
Personen, die die Behandlungsphase (Woche 96) beendet haben, n (%)	28 (90)
Personen, die in die verlängerte Behandlungsphase (Woche 144)[3)] übergingen, n (%)	25 (81)
Personen, die die verlängerte Behandlungsphase (Woche 144)[4)] beendet haben, n (%)	19 (61)

Studie	LAL-CL06[1)]
Personen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, n (%) Schwangerschaft, n (%) Fortschreiten der Erkrankung, n (%) Einverständniserklärung zurückgezogen, n (%) Andere Gründe, n (%)	6 (19) 2 (6) 1 (3) 2 (6) 1 (3)
Personen, die die Studie beendet haben[5)], n (%)	25 (81)
Protokollabweichungen[6)], n (%)	7 (23)

[1)] Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA in der Studie LAL-CL06 (n = 31) betrug 144 Wochen (61; 145).
[2)] 4 der 7 Personen wurden entsprechend den Einschlusskriterien als nicht geeignet für die Studie eingestuft, während die anderen 3 Personen ihre Einverständniserklärung vor dem Beginn der Studienbehandlung zurückgezogen haben.
[3)] 25 der 28 Personen, die den 96-wöchigen Behandlungszeitraum abgeschlossen hatten, setzten die Behandlung mit SA während der verlängerten Behandlungsphase fort.
[4)] Insgesamt brachen 6 Probandinnen und Probanden die Behandlung mit SA vorzeitig ab (vor Woche 144).
[5)] Personen, die zu einem kommerziellen Produkt übergegangen sind, werden als Personen aufgeführt, die die Studie abgeschlossen haben.
[6)] Bei den Protokollabweichungen handelt es sich um geringfügige Abweichungen, die nicht zu einem Ausschluss der Personen aus dem FAS führten. Dazu zählen u. a. leichte infusionsbedingte Reaktionen (IAR) oder Versäumnisse gemäß Prüfplan (z. B. MRT).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; IAR: Infusionsbedingte Reaktionen; SA: Sebelipase alfa

Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika

In der Studie LAL-CL06 lag das Alter zum Zeitpunkt der ersten Diagnose im Median (min; max) bei 11,7 Jahren (3,0; 54,8). Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten (84 %) erfolgte die Diagnosestellung mittels Enzymaktivität (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie LAL-CL06 (FAS)

Studie Merkmal	**LAL-CL061)** **N = 31**
Geschlecht, n (%) Weiblich Männlich	 12 (39) 19 (61)
Altersgruppe zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung (in Jahren), n (%) 2 bis < 4 Jahre 4 bis 18 Jahre > 18 Jahre	 6 (19) 15 (52) 9 (29)
Alter zum Zeitpunkt der ersten Dosis (in Jahren) MW (SD) Median (min; max)	 16,9 (14,7) 11,7 (3,0; 54,8)
Ethnie (genetisch), n (%) Weiß Andere	 27 (87) 4 (13)
Geburtsgewicht (kg) MW (SD) Median (min; max)	 2,9 (0,6) 3,0 (2,1; 3,5)
Körpergröße zu Baseline (cm) MW (SD) Median (min; max)	 134,2 (28,1) 135,0 (89,2; 175,5)

Studie Merkmal	**LAL-CL061)** **N = 31**
Gewicht zu Baseline (kg)	
MW (SD)	40,3 (28,2)
Median (min; max)	31,7 (12,4; 130,2)
BMI zu Baseline (kg/m²)	
MW (SD)	19,8 (7,2)
Median (min; max)	17,8 (14,1; 50,1)
Zeit seit der Diagnose[2)] (in Jahren)	
MW (SD)	6,6 (10,4)
Median (min; max)	1,3 (0,6; 7,9)
Methode der Diagnosestellung[3)], n (%)	
Enzymaktivität	26 (84)
Gensequenzierung	9 (29)
Andere	9 (29)
Genetische Mutation, n (%)	
n (%)	30 (97)
Homozygot für gemeinsame Mutation	7 (23)
Heterozygot für gemeinsame Mutation	13 (43)
Andere	9 (30)
Keine Varianten gefunden	1 (3)
Familienangehörige mit LALD, n (%)	
Ja	10 (32)

[1)] FAS-Population (N = 31) umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis SA erhalten haben.
[2)] Die Zeit seit der Diagnose wird relativ zum Datum der ersten Infusion berechnet.
[3)] Eine Person kann mehr als eine Bewertung einer LAL-Mangel-Diagnose haben.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; LALD: Lysosomal acid lipase deficiency; MW: Mittelwert; Min: Minimum; Max: Maximum; SD: Standardabweichung; SA: Sebelipase alfa

Begleiterkrankungen

In der Studie LAL-CL06 wurden für 27 von 31 Patientinnen und Patienten (87 %) Begleiterkrankungen (FAS-Population) dokumentiert. Die am häufigsten dokumentierten Begleiterkrankungen (> 40 %) nach Systemorganklasse (MedDRA Version 20.1) sind nachfolgend dargestellt: Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems (n = 13; 42 %), Gastrointestinale Störungen (n = 14; 45 %), Hepatobiliäre Störungen sowie Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung (jeweils n = 18; 58 %).

Begleitmedikation

In der Studie LAL-CL06 nahmen alle Patientinnen und Patienten mindestens eine Begleitmedikation (FAS-Population) ein. Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikationen (> 50 %) nach ATC-Klassifikation waren: Analgetika (n = 28; 90 %), Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung (n = 24; 77 %), Entzündungshemmende und Antirheumatische Mittel (n = 18; 58 %) und Lipidsenkende Medikamente (n = 17; 55 %).

3.1.2 LAL-Mangel im Säuglingsalter

Studie LAL-CL03 (VITAL)

In der einarmigen Studie LAL-CL03 (VITAL) verstarben während der Screeningphase 2 Personen an Leberversagen, sodass letztendlich 9 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und mit SA behandelt wurden (FAS). 5 Personen beendeten die Studie und 4 Personen verstarben während der Studienphase (siehe Tabelle 21).

Studie LAL-CL08

In der einarmigen Studie LAL-CL08 wurden insgesamt 10 Personen mit SA behandelt (FAS). 2 Patientinnen und Patienten verstarben während der Behandlung mit SA aufgrund von Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Progress der Erkrankung stehen. Zusätzlich wechselten 2 Personen in die kommerziell verfügbare Therapie (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Allgemeine Angaben für die Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

Studie	**LAL-CL03[1)] (VITAL)**	**LAL-CL08[2)]**
Personen, die die Einverständniserklärung unterschrieben haben, n (%)	11	10
Personen, die nicht mit SA behandelt wurden, n (%)	2[3)]	0
Personen, die mit SA behandelt wurden (FAS), n (%)	9 (100)	10 (100)
Personen, die die Studie beendet haben, n (%)	5 (56)	6 (60)
Personen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, n (%) Tod der Probandin / des Probanden Durch den Sponsor abgebrochen	4 (44) 4 (44)[4)] 0	4 (40) 2 (20)[5)] 2 (20)[6)]
Protokollabweichungen	-[7)]	-[7)]

[1)] Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA in der Studie LAL-CL03 (n = 9) betrug 241,7 Wochen (0; 262).
[2)] Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA in der Studie LAL-CL08 (n = 10) betrug 147,6 Wochen (3; 160).
[3)] 2 Kinder verstarben in der Screeningphase an Leberversagen im Alter von 4,2 und 3,4 Monaten.
[4)] 3 Personen starben vor dem 12. Lebensmonat und 1 Person starb nach dem 12. Lebensmonat (Grund: schweres Leberversagen).
[5)] 2 Personen starben aufgrund von Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Progress der Erkrankung stehen.
[6)] 2 Personen wechselten nach 123 bzw. 156 Wochen Behandlung mit SA in die kommerziell verfügbare Therapie.
[7)] In den Studienunterlagen finden sich keine zusammenfassenden Darstellungen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; SA: Sebelipase alfa.

Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika

Nachfolgend sind in Tabelle 22 die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 dargestellt.

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 (FAS)

Studien Merkmal	**LAL-CL03 (VITAL)[1)] N = 9**	**LAL-CL08[1)] N = 10**
Geschlecht, n (%) Weiblich Männlich	 4 (44) 5 (56)	 5 (50) 5 (50)
Alter zum Zeitpunkt der ersten Dosis (Monate) MW (SD) Median (min; max)	 3,4 (1,6) 3,0 (1,1; 5,8)	 2,7 (1,2) 2,8 (1,7; 3,6)
Alter bei Symptombeginn (Monate)[2)3)] MW (SD) Median (min; max)	 1,5 (1,53) 1,5 (0; 5,0)	 k. A. k. A.
Alter bei Diagnosestellung (Monate)[3)] MW (SD) Median (min; max)	 2,9 (1,986) 2,8 (0; 58)	 2,2 (1,15) 2,3 (0,30; 3,00)
Ethnie (genetisch), n (%) Asiatisch Schwarz oder afroamerikanisch Weiß Ureinwohner/in Amerikas oder Alaskas Unbekannt Andere	 1 (11) 1 (11) 4 (44) 0 3 (33) 0	 6 (60) 0 1 (10) 1 (10) 0 2 (20)
Land bei Studieneinschluss, n (%) Finnland Großbritannien USA	 k. A.	 1 (10) 8 (80) 1 (10)
Geburtsgewicht (kg) MW (SD) Median (min; max)	 3,5 (0,5) 3,7 (2,4; 3,9)	 3,4 (0,6) 3,3 (3,0; 3,7)
Altersabhängiges Gewicht bei Geburt (Birth Weight-for-Age, WHO Perzentile) MW (SD) Median (min; max)	 62,5 (31,9) 81,3 (1,1; 86,4)	 51,2 (27,2) 48,5 (16,9; 100)
Gewicht zu Baseline (kg) MW (SD) Median (min; max)	 5,1 (1,5) 5,1 (3,4; 7,9)	 k. A.
Altersabhängiges Gewicht (WFA) zu Baseline (WHO Perzentile) MW (SD) Median (min; max)	 12,7 (26,2) 3,1 (0; 77,0)	 k. A.
Altersabhängige Körperlänge/Körpergröße (LFA/HFA) zu Baseline (WHO Perzentile) MW (SD) Median (min; max)	 20,3 (31,9) 1,8 (0; 80,8)	 k. A.

Studien Merkmal	**LAL-CL03 (VITAL)[1)] N = 9**	**LAL-CL08[1)] N = 10**
Altersabhängiger Kopfumfang (HCFA) zu Baseline (WHO Perzentile) MW (SD) Median (min; max)	 24,1 (27,7) 22,5 (0,1; 86,4)	 k. A.
Wachstumsstörung vor 6 Monaten[4)], n (%) Ja (a) Gewichtsabnahme über mindestens 2 der 11 Perzentile laut WHO-WFA, n (%) (b) 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 (c) Verringerung des Geburtsgewichtes um > 5 % bei einem > 2 Wochen alten Säugling (d) Die Person weist einen schnell fortschreitenden LAL-Mangel auf, erfüllt aber nicht die Kriterien für Wachstumsstörungen, wie sie im Einschlusskriterium definiert sind	 9 (100) 7 (78) 1 (11) 0 1 (11)	 k. A.
Zeit seit der Diagnose[5)] (in Tagen) MW (SD) Median (min; max)	 k. A.	 13,6 (10,2) 9,5 (4; 37)
Methode der Diagnosestellung[6)], n (%) Enzymaktivität Gensequenzierung Andere	 -[4)]	 10 (100) 2 (20) 0
Familienangehörige mit LALD, n (%) Ja	 k. A.	 4 (40)

[1)] FAS-Population umfasst in beiden Studien alle Personen, die mindestens eine Dosis SA erhalten haben.
[2)] Jegliche Symptome (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Steatorrhö, erste Anzeichen für Leberfehlfunktion (AST, ALT, GGT oder Gesamt-Bilirubin)); erstes Datum in Krankenakte der Patientin bzw. des Patienten. Einige Personen hatten Symptome vor dem aufgezeichneten Alter des ersten Symptoms gemeldet. Wie viele dies waren, lässt sich anhand der vorliegenden Unterlagen nicht eruieren.
[3)] Angaben aus Modul 4, Dossier.
[4)] Personen können mehr als ein Kriterium erfüllen.
[5)] Die Zeit seit der Diagnose wird relativ zum Datum der ersten Infusion berechnet.
[6)] Für die Studie liegen nur Patient Data Listings vor.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; FAS: Full-Analysis-Set; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LALD: Lysosomal acid lipase deficiency; MW: Mittelwert; Min: Minimum; Max: Maximum; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung

Begleiterkrankungen

In der Studie LAL-CL08 wurden für alle Patientinnen und Patienten (100 %) Begleiterkrankungen dokumentiert (FAS-Population). Die am häufigsten dokumentierten Begleiterkrankungen (> 50 %) nach Preferred Term (MedDRA Version 21.0) sind nachfolgend dargestellt: Anämie (n = 7; 70 %), Erbrechen (n = 8; 80 %) und Hepatomegalie (n = 6; 60 %).

Begleitmedikation

In der Studie LAL-CL03 (VITAL) nahmen alle Patientinnen und Patienten mindestens eine Begleitmedikation (FAS-Population) ein. Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikationen (> 50 %) nach ATC-Klassifikation waren: Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung sowie

Blutsubstitute und Perfusionslösungen (jeweils n = 9; 100 %), Analgetika sowie Vitamine (jeweils n = 8; 89 %), Antihämorrhagika (n = 7; 78 %), Antithrombotika sowie Medikamente für säurebedingte Störungen sowie Impfstoffe (jeweils n = 6; 67 %), Anästhetika sowie Antimykotika für die dermatologische Anwendung sowie Psycholeptika sowie Antianämiepräparate sowie Entzündungshemmende und Antirheumatische Mittel (jeweils n = 5; 56 %).

In der Studie LAL-CL08 nahmen alle Patientinnen und Patienten mindestens eine Begleitmedikation (FAS-Population) ein. Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikationen (> 50 %) nach ATC-Klassifikation waren: Analgetika sowie Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung sowie Blutsubstitute und Perfusionslösungen sowie Medikamente für säurebedingte Störungen (n = 10; 100 %), Antihistaminika für die systemische Anwendung sowie Antithrombotika sowie Kortikosteroide für die systemische Anwendung sowie Mineralische Ergänzungsmittel sowie Vitamine (n = 9; 90 %), Emulgatoren und Pflegemittel (n = 8; 80 %), Antianämische Präparate sowie Antibiotika und Chemotherapeutika für die dermatologische Anwendung sowie Antidiarrhoika, intestinale entzündungshemmende/antiinfektiöse Wirkstoffe sowie Antiinflammatorische und antirheumatische Produkte sowie Antipruritika, inkl. Antihistaminika, Anästhetika, etc. sowie Psycholeptika (n = 7; 70 %), Anästhetika sowie Diuretika sowie Medikamente für Obstipation (Verstopfung) sowie Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen sowie Muskelrelaxantien sowie Nasale Präparate (n = 6; 60 %).

3.1.3 Register ALX-LALD-501

Von Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung ist die vom pU definierte Studienpopulation aus dem Register (siehe Kapitel 2.2.4). Grundsätzlich umfasst die Studienpopulation alle Personen im Register, die einen bestätigten LAL-Mangel haben, zum Zeitpunkt der Aufnahme am Leben sind und ein bekanntes Einschlussdatum in das Register, ein bekanntes Geburtsdatum, ein bekanntes Geschlecht, einen bekannten Sebelipase-alfa-Behandlungsstatus, ein Startdatum der Behandlung mit SA und eine Exposition gegenüber SA für ≥ 6 Monate aufweisen (wenn sie jemals mit SA behandelt wurden) oder ≥ 6 Monate Nachbeobachtung, wenn sie nie mit SA behandelt wurden. Dies gilt für 164 von 222 globalen Patientinnen und Patienten.

Zur Patientengruppe mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter gehörten 148 von 164 globalen Personen. In dieser Patientengruppe wurden 113 von 148 Patientinnen und Patienten jemals mit Sebelipase alfa behandelt. Zur Patientengruppe mit LAL-Mangel im Säuglingsalter gehörten 16 von 164 globalen Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden (siehe Tabelle 23). Von Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Studienpopulationen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden.

Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (jemals mit SA behandelt, n = 113)

Angaben zum Alter bei Einschluss in das Register liegen für diese Studienpopulation nicht vor. Wie viele Personen bereits vor Registereinschluss unter einer SA-Behandlung standen, liegt ebenfalls nicht vor. Auch fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer und zu Begleitmedikationen.

Zum Datenschnitt 1. Juni 2020 sind 109 Personen (97 %) in Behandlung mit SA. Die Mehrheit der mit SA behandelten Personen erhielt 1 mg/kg einmal alle 2 Wochen (90 %). Die mediane Behandlungsdauer (min; max) liegt bei 3,7 Jahren (0,6; 8,1). Das mediane Alter (min; max) zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 10,4 Jahren (0,2; 53,6), während das mediane Alter (min; max) bei Behandlungsbeginn mit SA bei 11,7 Jahren (0,6; 54,5) liegt.

Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (jemals mit SA behandelt, n = 16)

Insgesamt hatten 44 % (7/16 Personen) vor Registereinschluss an einer klinischen Studie teilgenommen. Es liegen keine Angaben vor, an welcher Studie diese Personen teilgenommen haben bzw. unter welchem Behandlungsschema diese mit SA behandelt wurden. Das mediane Alter (min; max) lag bei Einschluss in das Register bei 3,1 Jahren (0,4; 8,1). Die Personen wurden bis zum Datenschnitt im Median (min; max) 1,1 Jahre (0,0; 2,9) im Register beobachtet.

Das mediane Alter (min; max) zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 0,2 Jahren (-0,1; 1,2), während das mediane Alter (min; max) bei Behandlungsbeginn mit SA bei 0,2 Jahren (0,0; 0,4) liegt. Die Mehrheit der Personen war bei der Diagnose jünger als 6 Monate alt (88 %). Angaben zu Begleitmedikationen liegen nicht vor. Zum Datenschnitt 1. Juni 2020 sind 15 Patientinnen und Patienten (94 %) in Behandlung mit SA. Der größte Anteil der mit SA behandelten Patientinnen und Patienten erhielt 3 mg/kg einmal wöchentlich (44 %), 31 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine andere nicht definierte Dosis in einer anderen nicht definierten Häufigkeit. Angaben zu den anderen verwendeten Dosen liegen nicht vor.

Tabelle 23: Charakterisierung der Population des Patientenregisters ALX-LALD-501

Register Merkmal	**Globale Patientinnen und Patienten n = 164[1)]**			**Europäische Patientinnen und Patienten n = 132[1)]**		
	Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (n = 16)	**Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 148)[2)]**		**Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter[3)] (n = 13)**	**Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter[4)] (n = 119)[3)]**	
	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 16	**Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 35**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 113**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 13**	**Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 34**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 85**
Anzahl an Personen, die an einer vorherigen klinischen Studie teilgenommen haben[4)], n (%)	7 (44)		53 (36)	7 (54)		36 (30)
Alter bei Einschluss in das Register (Jahre)						
MW (SD)	3,45 (1,89)		20,11 (13,46)	3,57 (2,03)		19,95 (13,18)
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)
Altersgruppen bei Einschluss in das Register, n (%)						
< 6 Monate	1 (6)		0	1 (8)		0
6 Monate bis < 2 Jahre	2 (13)		1 (1)	1 (8)		0
2 Jahre bis < 5 Jahre	10 (63)		4 (3)	8 (62)		2 (2)
5 Jahre bis < 18 Jahre	3 (19)		84 (57)	3 (23)		68 (57)
18 Jahre bis < 25 Jahre	0		19 (13)	0		16 (13)
25 Jahre bis < 35 Jahre	0		16 (11)	0		14 (12)
35 Jahre bis < 45 Jahre	0		9 (6)	0		8 (7)
45 Jahre bis < 65 Jahre	0		15 (10)	0		11 (9)
> 65 Jahre	0		0	0		0

Register Merkmal	**Globale Patientinnen und Patienten n = 164[1)]**			**Europäische Patientinnen und Patienten n = 132[1)]**		
	Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (n = 16)	**Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 148)[2)]**		**Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter[3)] (n = 13)**	**Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter[4)] (n = 119)[3)]**	
	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 16	**Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 35**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 113**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 13**	**Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 34**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 85**
Follow-up nach Einschluss in das Register (Jahre)						
MW (SD)	1,24 (0,91)	k. A.	k. A.	1,18 (0,95)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	1,14 (0,0; 2,9)			1,03 (0,0; 2,9)		
Geschlecht, n (%)						
Männlich	9 (56)	20 (57)	49 (43)	7 (54)	19 (56)	37 (44)
Weiblich	7 (44)	15 (43)	64 (57)	6 (42)	15 (44)	48 (56)
Ethnie (genetisch), n (%)						
Asiatisch	5 (31)	1 (3)	4 (3,5)	5 (39)	1 (3)	1 (1)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	0	1 (1)	0	0	0
Weiß	6 (38)	29 (83)	103 (91)	4 (31)	29 (85)	82 (97)
Unbekannt	4 (25)	3 (8,6)	3 (3)	3 (21)	2 (6)	1 (1)
Andere	1 (6)	1 (3)	2 (2)	1 (8)	1 (3)	1 (1)
Fehlend	0	1 (3)	0	0	1 (3)	0
Alter bei Diagnose (Jahre)[5)]						
n	16	35	113	13	34	79
MW (SD)	0,26 (0,31)	23,16 (15,12)	13,28 (11,36)	0,20 (0,20)	23,83 (14,85)	11,35 (9,08)
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)

Register Merkmal	Globale Patientinnen und Patienten n = 164[1)]			Europäische Patientinnen und Patienten n = 132[1)]		
	Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (n = 16)	Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 148)[2)]		Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter[3)] (n = 13)	Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter[4)] (n = 119)[3)]	
	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 16	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 35	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 113	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 13	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 34	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 85
Alterskategorien bei Diagnose[5)], n (%)						
< 6 Monate	14 (88)	1 (3)	1 (1)	12 (92)	1 (3)	1 (1)
6 Monate bis < 2 Jahre	2 (13)	1 (3)	3 (3)	1 (8)	0	2 (3)
2 Jahre bis < 5 Jahre	0	2 (6)	15 (14)	0	2 (6)	13 (17)
5 Jahre bis < 18 Jahre	0	9 (27)	66 (62)	0	9 (28)	50 (63)
18 Jahre bis < 25 Jahre	0	4 (12)	7 (7)	0	4 (13)	5 (6)
25 Jahre bis < 35 Jahre	0	8 (24)	8 (8)	0	8 (25)	6 (8)
35 Jahre bis < 45 Jahre	0	5 (15)	4 (4)	0	5 (16)	2 (3)
45 Jahre bis < 65 Jahre	0	3 (9)	3 (3)	0	3 (9)	0
> 65 Jahre	0	0	0	0	0	0
Zeit von Diagnose zu Baseline (Jahre)[4)]						
n	12	33	101	11	32	73
MW (SD)	0,04 (0,05)	6,24 (7,69)	1,96 (3,16)	0,04 (0,06)	6,40 (7,76)	2,21 (3,41)
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)
Alter zu Baseline (Jahre)[6)]						
n	16	35	113	13	34	85
MW (SD)	0,2 (0,10)	29,64 (14,82)	14,92 (11,40)	0,21 (0,11)	30,43 (14,27)	13,25 (9,45)
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)

Register Merkmal	Globale Patientinnen und Patienten n = 164[1)]			Europäische Patientinnen und Patienten n = 132[1)]		
	Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (n = 16)	Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 148)[2)]		Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter[3)] (n = 13)	Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter[4)] (n = 119)[3)]	
	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 16	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 35	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 113	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 13	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 34	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 85
Alterskategorien zu Baseline[6)], n (%)						
< 6 Monate	16 (100)	0	0	13 (100)	0	0
6 Monate bis < 2 Jahre	0	0	1 (1)	0	0	0
2 Jahre bis < 5 Jahre	0	1 (3)	8 (7)	0	0	8 (9)
5 Jahre bis < 18 Jahre	0	7 (20)	79 (70)	0	7 (21)	61 (72)
18 Jahre bis < 25 Jahre	0	6 (17)	8 (7)	0	6 (18)	6 (7)
25 Jahre bis < 35 Jahre	0	8 (23)	9 (8)	0	8 (24)	7 (8)
35 Jahre bis < 45 Jahre	0	5 (14)	3 (3)	0	5 (15)	2 (3)
45 Jahre bis < 65 Jahre	0	8 (23)	5 (4)	0	8 (24)	1 (1)
> 65 Jahre	0	0	0	0	0	0
Alter bei der letzten Nachbeobachtung (Jahre)[7)]						
n	16	35	113	13	34	85
MW (SD)	4,69 (1,70)	32,39 (14,62)	18,85 (11,89)	4,75 (1,86)	33,21 (14,00)	17,25 (10,20)
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)	34,88 (10,2; 57,3)	14,53 (5,0; 53,6)
Aktueller Behandlungsstatus, n (%)						
Keine Behandlung[8)]	1 (6)	-	4 (3)	1 (8)	-	4 (5)
Unter Behandlung[9)]	15 (94)		109 (97)	12 (92)		81 (95)
Abbruch der Sebelipase-alfa-Behandlung, n (%)	1 (6)	-	4 (4)	1 (8)	-	4 (5)

Register Merkmal	**Globale Patientinnen und Patienten n = 164[1)]**			**Europäische Patientinnen und Patienten n = 132[1)]**		
	Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (n = 16)	**Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 148)[2)]**		**Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter[3)] (n = 13)**	**Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter[4)] (n = 119)[3)]**	
	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 16	**Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 35**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 113**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 13**	**Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 34**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 85**
Grund für den Abbruch der Behandlung, n (%)		-			-	
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	0		1 (1)	0		1 (1)
Mangelnde Wirksamkeit	0		1 (1)	0		1 (1)
Auftreten von UE	1 (6)		0	1 (8)		0
Tod	1 (6)		0	1 (8)		0
Anderer Grund	0		3 (3)	0		3 (4)
Gesamte Behandlungsdauer mit Sebelipase alfa (Jahre)						
MW (SD)	4,49 (1,69)	-	3,87 (1,81)	4,54 (1,84)	-	3,92 (1,88)
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)
Gesamte Patienten-Expositionsdauer (Jahre)	71,8	-	437,5	59,0	-	332,8
Alter bei Behandlungsbeginn mit Sebelipase alfa (Jahre)						
MW (SD)	0,20 (0,10)	-	14,92 (11,40)	0,21 (0,11)	-	13,25 (9,45)
Median (min; max)	0,20 (0,0; 0,4)		11,70 (0,6; 54,5)	0,20 (0,0; 0,4)		1,21 (2,3; 45,9)

Register Merkmal	**Globale Patientinnen und Patienten n = 164[1)]**			**Europäische Patientinnen und Patienten n = 132[1)]**		
	Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (n = 16)	**Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 148)[2)]**		**Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter[3)] (n = 13)**	**Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter[4)] (n = 119)[3)]**	
	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 16	**Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 35**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 113**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 13**	**Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 34**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 85**
Dosis und Häufigkeit bei Behandlungsbeginn, n (%)						
n	16	-	112	13	-	85
1 mg/kg alle 2 Wochen	0		101 (90)	0		78 (92)
1 mg/kg einmal wöchentlich	4 (25)		2 (2)	4 (31)		1 (1)
3 mg/kg alle 2 Wochen	0		0	0		0
3 mg/kg einmal wöchentlich	7 (44)		1 (1)	5 (39)		1 (1)
Andere Dosis und Häufigkeit	5 (31)		8 (7)	4 (31)		5 (6)
Dosisänderung von Behandlungsbeginn bis zur letzten Nachuntersuchung, n (%)						
n	16		110	13		83
Erhöhung der Dosis	9 (56)	-	15 (14)	6 (46)	-	6 (7)
Reduzierung der Dosis	0		3 (3)	0		3 (4)
Stabile Dosis	7 (44)		92 (84)	7 (54)		74 (89)

Register Merkmal	**Globale Patientinnen und Patienten n = 164[1)]**			**Europäische Patientinnen und Patienten n = 132[1)]**		
	Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (n = 16)	**Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 148)[2)]**		**Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter[3)] (n = 13)**	**Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter[4)] (n = 119)[3)]**	
	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 16	**Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 35**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 113**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 13**	**Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 34**	**Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 85**
Grund für Dosisänderung zu jeder Zeit, n (%)						
n	11		22	8		15
Gewichtsveränderung	2 (18)		3 (14)	2 (25)		2 (13)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	3 (27)	-	5 (23)	2 (25)	-	2 (13)
Mangelnde Wirksamkeit	2 (18)		8 (36)	1 (13)		5 (33)
Auftreten von UE	1 (9)		2 (9)	0		2 (13)
Andere Gründe	5 (46)		10 (46)	4 (50)		6 (40)
Dosis und Häufigkeit bei der letzten Nachuntersuchung, n (%)		-			-	
n	16		112	13		85
1 mg/kg alle 2 Wochen	0		84 (75)	0		69 (81)
1 mg/kg einmal wöchentlich	1 (6)		0	1 (8)		0
3 mg/kg alle 2 Wochen	1 (6)		4 (4)	1 (8)		3 (4)
3 mg/kg einmal wöchentlich	5 (31)		4 (4)	5 (39)		2 (2)
Andere Dosis und Häufigkeit	9 (56)		19 (17)	6 (46)		10 (12)

Register Merkmal	Globale Patientinnen und Patienten n = 164[1)]			Europäische Patientinnen und Patienten n = 132[1)]		
	Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (n = 16)	Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 148)[2)]		Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter[3)] (n = 13)	Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter[4)] (n = 119)[3)]	
	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 16	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 35	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 113	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 13	Niemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 34	Jemals mit Sebelipase alfa behandelt n = 85
Personen mit einer medizinischen Vorgeschichte ≥ 40 %, n (%)						
n	15	35	113	12	34	85
Hyperlipidämie/Dyslipidämie	7 (47)	25 (71)	71 (63)	5 (42)	19 (70)	59 (69)
Diarrhö	9 (60)	1 (3)	8 (7)	7 (58)	1 (3)	7 (8)
Gedeihstörung	7 (47)	0	7 (6)	5 (42)	0	6 (7)
Andere	7 (47)	13 (37)	42 (37)	5 (42)	13 (38)	33 (39)

[1)] Studienpopulation gemäß Einschlusskriterien (siehe Kapitel 2.2.4). Datenschnitt für das Register: 01. Juni 2020.
[2)] Follow-up nach Einschluss in das Register (Jahre): MW (SD) = 1,95 (1,15), Median (min; max) = 1,79 (0,0; 5,6).
[3)] Follow-up nach Einschluss in das Register (Jahre): MW (SD) = 1,86 (1,18), Median (min; max) = 1,62 (0,0; 5,6).
[4)] Es liegen keine Angaben vor, in welcher klinischen Studie die Patientinnen und Patienten zuvor eingeschlossen waren.
[5)] Das Alter bei Diagnosestellung entspricht dem Alter zum Zeitpunkt der frühesten Enzymaktivität oder des genetischen Tests, der den LAL-Mangel bestätigt.
[6)] Baseline ist definiert als das Datum der ersten SA-Behandlung für jemals behandelte Patientinnen und Patienten und als Einschlussdatum für niemals mit SA behandelte Patientinnen und Patienten.
[7)] Das Alter bei der letzten Nachuntersuchung ist definiert als das Alter an dem Datum der letzten Nachuntersuchung im Register.
[8)] Die Person wurde zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Analysedatum mit Sebelipase alfa behandelt, ist aber zum Zeitpunkt der Analyse nicht mehr in Behandlung (die Person hat die Behandlung abgebrochen).
[9)] Die Behandlung der Person mit Sebelipase alfa läuft zum Zeitpunkt der Analyse noch.

Abkürzungen: LAL: Lyosomal Acid Lipase; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter, sowie den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter erfasst. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich vom Gesamtüberleben für die Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 mit der externen Kontrollpopulation der Studie LAL-1-NH01.

Studie LAL-CL03 (VITAL)

In der Studie LAL-CL03 (VITAL) war das Gesamtüberleben zum Alter von 12 Monaten als primärer Endpunkt definiert. Auf Basis des PES (n = 9) betrug der Anteil der Personen, die bis zum Alter von 12 Monaten überlebten, 67 % [95%-KI 0,28; 0,88]. Eine Person verstarb im Alter von 15 Monaten, während 3 weitere Patientinnen und Patienten nach 1 bis 4 Infusionen von Sebelipase alfa starben. Die 3 Personen waren zum Zeitpunkt des Todes zwischen 2,8 und 4,3 Monaten alt. Das mediane Alter (min; max) der 4 verstorbenen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Todes lag bei 3,63 Monaten (2,8; 15,0).

Bis zum Alter von 60 Lebensmonaten sind 4 Personen verstorben. 3 Personen waren zu diesem Zeitpunkt am Leben und hatten das Alter von 60 Monaten oder älter bereits erreicht. 2 Personen hatten noch nicht das Alter von 60 Monaten erreicht und waren am Leben (Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]: 56 % [95%-KI 0,20; 0,80]. Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA lag bei 241,7 Wochen (0; 262).

Studie LAL-CL08

Auf Basis der FAS (n = 10) betrug der Anteil der Personen in der Studie LAL-CL08, die bis zum Alter von 12 Monaten überlebten, 90 % [95%-KI 55,5; 99,7]. 2 Personen starben während der Studie im Alter von 4,9 Monaten bzw. 13,8 Monaten. Das mediane Alter (min; max) der 2 verstorbenen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Todes lag bei 9,33 Monaten (4,9; 13,8). Die anderen 8 Patientinnen und Patienten waren bis zum Ende der Studie am Leben, wobei alle 8 Personen ein Alter von 24 Monaten erreichten. Der Anteil an Personen, die bis zum Alter von 24 Monaten überlebten, lag bei 80 % [95%-KI 44,4; 97,5].

2 der 8 Personen waren zum Zeitpunkt des Studienabschlusses jünger als 36 Monate. Der Anteil an Personen, die bis zum Alter von 36 Monaten überlebten, lag bei 56 % [95%-KI 34,9; 96,8].

Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA lag bei 147,6 Wochen (3; 160).

Studie LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06

In den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 wurden die Todesfälle unter den Sicherheitsendpunkten erfasst. Während der Studienzeit sind keine Todesfälle aufgetreten.

Studien LAL-1-NH01

Für die Studie liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor.

Bei den 21 Patientinnen und Patienten, die unbehandelt waren und das Kriterium der frühen Gedeihstörungen erfüllen mussten, lag das mediane Alter (min; max) zum Zeitpunkt des Todes bei 3,02 Monaten (1,44; 7,09). Kein Kind erreichte ein Lebensalter von ≥ 8 Monaten.

Bei den 25 Patientinnen und Patienten, die unbehandelt waren und das Kriterium der frühen Gedeihstörungen nicht aufweisen mussten, lag das mediane Alter (min; max) zum Zeitpunkt des Todes bei 3,02 Monaten (1,44; 19,34). Von den 25 unbehandelten Patientinnen und Patienten verstarben 22 (88,0 %) innerhalb der ersten 6 Lebensmonate, und nur 1 Person erreichte den 12. Lebensmonat.

Vergleich Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 vs. Studie LAL-1-NH01

Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 vs. Studie LAL-1-NH01

Studien Endpunkt „Gesamtüberleben“	**LAL-CL03[1)] N = 9**	**LAL-CL08[2)] N = 10**	**LAL-1-NH01[3)4)] N = 21**	**LAL-1-NH01[3)5)] N = 25**
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 12 Monaten				
Tod, n (%)	3 (33)	1 (10)	21 (100)	24 (96)
Zensierungen[6)], n (%)	6 (67)	9 (90)	-	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 24 Monaten				
Tod, n (%)	4 (44)	2 (20)	21 (100)	25 (100)
Zensierungen[6)], n (%)	5 (56)	8 (80)		
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 36 Monaten				
Tod, n (%)	4 (44)	2 (20)	21 (100)	25 (100)
Zensierungen[6)], n (%)	5 (56)	8 (80)[7)]	-	-
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 48 Monaten				
Tod, n (%)	4 (44)	-	21 (100)	25 (100)
Zensierungen[6)], n (%)	5 (56)	-	-	-
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	-	k. A.	k. A.
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 60 Monaten				
Tod, n (%)	4 (44)	-	21 (100)	25 (100)
Zensierungen[6)], n (%)	5 (56)[8)]	-	-	-
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	-	k. A.	k. A.

[1)] Auswertung auf Basis des Primary Efficacy Set (PES). PES entspricht in diesem Fall auch dem FAS. Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA lag bei 241,7 Wochen (0; 262).
[2)] Auswertung auf Basis des FAS. Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA lag bei 147,6 Wochen (3; 160).
[3)] Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 vor.

[4] Personen, die unbehandelt waren und eine frühe Gedeihstörung aufwiesen. Unbehandelt wird definiert als Personen, die keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation hatten. Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nicht vor.
[5] Personen, die unbehandelt waren, aber das Kriterium der frühen Gedeihstörungen nicht aufweisen mussten. Unbehandelt wird definiert als Personen, die keine bzw. keine vorbereitenden Maßnahmen zur hämatopoetischen Stammzell- oder Lebertransplantation hatten.
[6] Zensierungsgründe wurden nicht mitgeliefert.
[7] 2 der 8 Personen waren zum Zeitpunkt des Studienabschlusses jünger als 36 Monate alt.
[8] Umfasst auch lebende Personen (n = 2), die noch nicht das Alter von 60 Monaten erreicht haben.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; PES: Primary Efficacy Set; SA: Sebelipase alfa

3.3 Morbidität

3.3.1 ALT

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Studie LAL-CL02 (ARISE)

In Tabelle 25 und Tabelle 26 werden die Ergebnisse zur ALT-Normalisierung der Studie LAL-CL02 (ARISE) ergänzend dargestellt. Zum Ende der doppelblinden Phase (Woche 20) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SA gezeigt werden (RR: 4,58 [95%-KI: 1,10; 19,09]; p-Wert: 0,037). Für die offene Studienphase werden die Ergebnisse für die Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % dargestellt.

Tabelle 25: Ergebnisse zur ALT-Normalisierung in der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) (FAS-Population)

LAL-CL02 (ARISE) – doppelblinde Studienphase	**SA N = 36 n (%)**	**PBO N = 30 n (%)**	**RR [95%-KI][1] p-Wert[2]**
ALT-Normalisierung			
Woche 20 / letzte verfügbare Messung[3]			
Anteil an Personen mit verfügbaren Daten[4]	36	30	4,58 [1,10; 19,09]
Anteil der Personen mit Normalisierung[5]	11 (31)	2 (7)	0,037[6]

[1] Post hoc für Modul 4 berechnet. Unklar ist, ob für die a priori definierten Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.
[2] Post hoc für Modul 4 berechnet. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus dem log-binomialen Modell bestimmt. Unklar ist, ob für die a priori definierten Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.
[3] Wenn der Wert zu Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte verfügbare Messung herangezogen. Die letzte verfügbare Messung und Woche 20 können sich unterscheiden, wenn einige Personen ihre letzte verfügbare Messung in einer anderen Visite vor Woche 20 hatten. Für alle Personen der PBO-Gruppe lagen Werte zu Woche 20 vor. Für 2 Personen der SA-Gruppe lagen keine Werte zu Woche 20 vor, sodass die letzten verfügbaren Werte herangezogen wurden.
[4] Probandinnen und Probanden mit einem normalen ALT-Wert zu Baseline wurden von der Analyse der ALT-Normalisierung ausgeschlossen. Dies traf auf keine Person in der Studie zu.
[5] Wurde a priori als primärer Endpunkt als ALT-Normalisierung („normal“ als ≤ ULN und „abnormal“ als > ULN) zu Woche 20 definiert. Wenn die finale Bewertung der ALT-Normalisierung weniger als 10 Wochen (70 Tage) nach der ersten Dosis erfolgt, wird die Person in der Analyse zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung als Non-Responder gewertet.
[6] A priori wurde die Behandlungsdifferenz mittels Fischer-Exakt-Test berechnet. Hier lag der p-Wert bei 0,027.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PBO: Placebo; RR: Relatives Risiko; SA: Sebelipase alfa; SAP: Statistischer Analyseplan; ULN: Upper Limit of Normal

Tabelle 26: Ergebnisse zur ALT-Normalisierung in der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) (ES-Population)

LAL-CL02 (ARISE) – offene Studienphase	SA/SA[1)3)] N = 36 n (%)	PBO/SA[2)4)] N = 30 n (%)
ALT-Normalisierung[5)]		
Baseline	36	30
Woche 50 / Woche 72[6)] Anteil an Personen mit verfügbaren Daten[7)] Anteil der Personen mit Normalisierung	 33 15 (45)	 29 14 (48)
Woche 100 / Woche 124[6)] Anteil an Personen mit verfügbaren Daten[7)] Anteil der Personen mit Normalisierung	 34 15 (44)	 28 13 (46)
Woche 148 / Woche172[6)] Anteil an Personen mit verfügbaren Daten[7)] Anteil der Personen mit Normalisierung	 27 13 (48)	 18 -

[1)] SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.
[2)] PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.
[3)] Baseline für SA/SA entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Liegen mehrere Messungen vor der Studienbehandlung vor, wird als Baselinewert der Durchschnitt der bis zu drei letzten Messungen herangezogen.
[4)] Baseline für PBO/SA entspricht den letzten bis zu drei nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen vor Applikation des Prüfpräparats.
[5)] Eine ALT-Normalisierung war erreicht, wenn die ALT-Konzentration genauso hoch oder geringer als die altersabhängige und geschlechtsabhängige ULN war.
[6)] Für die Analysen der Daten aus der offenen Studienphase wurden die Personen nach der Zeit seit der ersten Dosis von Sebelipase alfa verglichen. In allen Analysen wurde eine Verschiebung der Visiten für Personen vorgenommen, die zu Placebo randomisiert wurden (PBO/SA-Gruppe), für die die Studienbesuche in der offenen Studienphase relativ zu Woche 22 geplant waren. Für die Personen, die zu Sebelipase alfa (SA-Gruppe) randomisiert wurden, wurde keine Verschiebung der Visiten durchgeführt. Jedoch bleibt unklar, wie die Verschiebung der Visiten vorgenommen wurde, da diese z. T. mehr als 22 Wochen in der PBO-Gruppe im Vergleich zur SA-Gruppe umfassen.
[7)] Probandinnen und Probanden mit einem normalen ALT-Wert zu Baseline wurden von der Analyse der ALT-Normalisierung ausgeschlossen. Dies traf auf keine Person in der Studie zu.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase, ES: Extension Set; PBO: Placebo; SA: Sebelipase alfa; ULN: Upper Limit of Normal

Ergänzend werden die ALT-Konzentrationsänderungen für die doppelblinde Studienphase in Tabelle 27 und für die offene Studienphase in Tabelle 28 dargestellt. Für die offene Studienphase werden die Ergebnisse für die Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % dargestellt.

Tabelle 27: Ergebnisse zur ALT-Konzentrationsänderung in der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) (FAS-Population)

LAL-CL02 (ARISE) – doppelblinde Studienphase	SA N = 36	PBO N = 30	SA vs. PBO	
Zeitpunkt	**MW (SD)**	**MW (SD)**	**Absolute MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[1)]**	**Prozentuale MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[1)]**
Baseline[2)] n ALT-Konzentration (U/l)	 36 105,1 (45,3)	 30 99,0 (42,2)	 -	 -

LAL-CL02 (ARISE) – doppelblinde Studienphase	SA N = 36	PBO N = 30	SA vs. PBO	
Zeitpunkt	**MW (SD)**	**MW (SD)**	**Absolute MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[1)]**	**Prozentuale MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[1)]**
Woche 20 / letzte verfügbare Messung[3)]				
n	36	30	-51,3 (8,3)	-46,8 (5,4)
ALT-Konzentration (U/l)	47,2 (23,2)	92,4 (43,4)	[-67,88; -34,62]	[-57,52; -36,16]
Veränderung absolut	-57,9 (37,0)	-6,7 (29,2)	< 0,0001	< 0,0001
Veränderung prozentual	-53,0 (16,3)	-6,1 (26,7)		

[1)] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariablen berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.
[2)] Letzte Messung vor der ersten SA-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
[3)] Wenn der Wert zu Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte verfügbare Messung herangezogen. Die letzte verfügbare Messung und Woche 20 können sich unterscheiden, wenn einige Personen ihre letzte verfügbare Messung in einer anderen Visite vor Woche 20 hatten. Für alle Personen der Placebo-Gruppe lagen Werte zu Woche 20 vor. Für 2 Personen der Sebelipase-alfa-Gruppe lagen keine Werte zu Woche 20 vor und gemäß SAP sollten die Werte aus der vorangegangenen Messung verwendet werden.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; FAS: Full Analysis Set; PBO: Placebo; SAP: Statistischer Analyseplan; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; U/L: Units per Liter

Tabelle 28: Ergebnisse zur ALT-Konzentrationsänderung in der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) (ES-Population)

LAL-CL02 (ARISE) – offene Studienphase	SA/SA[1)3)] N = 36	PBO/SA[2)4)] N = 30
Zeitpunkt	**MW (SD)**	**MW (SD)**
Baseline / Woche 22[5)]		
n	36	30
ALT-Konzentration (U/l)	105,1 (45,3)	94,8 (42,5)
Woche 50 / Woche 72[5)]		
n	33	29
ALT-Konzentration (U/l)	44,3 (18,8)	44,0 (21,7)
Veränderung absolut	-60,2 (42,1)	-51,4 (32,4)
Veränderung prozentual	-53,3 (22,6)	-52,3 (16,5)
Woche 100 / Woche124[5)]		
n	34	28
ALT-Konzentration (U/l)	41,9 (16,1)	42,5 (16,7)
Veränderung absolut	-64,2 (43,8)	-55,2 (40,6)
Veränderung prozentual	-56,0 (18,4)	-52,0 (19,0)
Woche 148 / Woche 172[5)]		
n	27	18
ALT-Konzentration (U/l)	53,7 (56,0)	-[5)]
Veränderung absolut	-47,7 (67,1)	
Veränderung prozentual	-42,2 (62,5)	

[1)] SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.
[2)] PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.
[3)] Baseline für SA/SA entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Liegen mehrere Messungen vor der Studienbehandlung vor, wird als Baselinewert der Durchschnitt der bis zu 3 letzten Messungen herangezogen.

[4] Baseline für PBO/SA entspricht den letzten bis zu 3 nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen vor Applikation des Prüfpräparats.
[5] Für die Analysen der Daten aus der offenen Studienphase wurden die Personen nach der Zeit seit der ersten Dosis von Sebelipase alfa verglichen. In allen Analysen wurde eine Verschiebung der Visiten für Personen vorgenommen, die zu Placebo randomisiert wurden (PBO/SA-Gruppe), für die die Studienbesuche in der offenen Studienphase relativ zu Woche 22 geplant waren. Für die Personen, die zu Sebelipase alfa (SA-Gruppe) randomisiert wurden, wurde keine Verschiebung der Visiten durchgeführt. Jedoch bleibt unklar, wie die Verschiebung der Visiten vorgenommen wurde, da diese z. T. mehr als 22 Wochen in der PBO-Gruppe im Vergleich zur SA-Gruppe umfassen.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ES: Extension Set; MW: Mittelwert; PBO: Placebo; SA: Sebelipase alfa; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; U/L: Units per Liter

LAL-CL06

In Tabelle 29 sind die Ergebnisse zu ALT-Konzentrationsänderungen für die Studie LAL-CL06 ergänzend für die Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % dargestellt.

Tabelle 29: Ergebnisse zur ALT-Konzentrationsänderung in der Studie LAL-CL06 (FAS-Population)

LAL-CL06	**SA N = 36**			
Zeitpunkt	**n[1)]**	**ALT-Konzentration zu den Visiten [U/l]**	**Absolute Änderungen im Vergleich zu Baseline**	**Prozentuale Änderungen im Vergleich zu Baseline**
Baseline[2)] MW (SD) Median (min; max)	31	 74,6 (42,5) 63,5 (26; 183)		
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	29	 40,2 (20,6) 36,0 (15; 117)	 -34,4 (39,6) -21,5 (-147; 25)	 -34,0 (39,3) -42,6 (-80; 96)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	27	 38,8 (17,0) 34,0 (17; 75)	 -32,4 (42,0) -29,0 (-136; 49)	 -29,1 (53,6) -44,4 (-79; 188)

[1)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[2)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung; U/L: Units per Liter

LAL-Mangel im Säuglingsalter

LAL-CL03 (VITAL)

In Tabelle 30 sind die Ergebnisse zu ALT-Konzentrationsänderungen zu den Visiten im Vergleich zu Baseline für die Studie LAL-CL03 ergänzend dargestellt. Insgesamt sind nur Daten von ca. 50 % der FAS über den gesamten Studienverlauf verfügbar, da 3 Personen vor dem 12. und 1 Person nach dem 12. Lebensmonat verstorben waren.

Mittlere als auch mediane Konzentrationsänderungen zu den Visiten im Vergleich zu Baseline unterliegen großen Schwankungen. Dies ist insbesondere bei den prozentualen Änderungen zu beobachten.

Tabelle 30: Ergebnisse zur ALT-Konzentrationsänderung in der Studie LAL-CL03 (FAS-Population)

LAL-CL03	**SA N = 9**			
Zeitpunkt	**n[1)]**	**ALT-Konzentration zu den Visiten [U/L]**	**Absolute Änderungen im Vergleich zu Baseline**	**Prozentuale Änderungen im Vergleich zu Baseline**
Baseline[2)] MW (SD) Median (min; max)	9	 130,1 (95,5) 145,0 (16; 297)		
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	4	 28,5 (0,6) 28,5 (28; 29)	 -34,0 (59,5) -13,5 (-121; 12)	 -16,3 (66,4) -29,6 (-81; 75)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	5	 82,0 (91,5) 38,0 (27; 244)	 18,4 (125,7) -5,0 (-111; 228)	 261,1 (651,4) -7,4 (-75; 1425)
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	5	 60,2 (65,4) 32,0 (14; 175)	 -3,4 (73,7) -4,0 (-100; 107)	 6,1 (87,6) -12,5 (-67; 157)
Woche 192 MW (SD) Median (min; max)	4	 24,3 (9,8) 23,0 (14; 37)	 -46,5 (56,4) -27,5 (-129; -2)	 -48,2 (30,3) -46,8 (-87; -13)
Woche 240 MW (SD) Median (min; max)	4	 27,3 (8,2) 26,5 (18; 38)	 -43,5 (55,7) -27,0 (-122; 2)	 -38,8 (41,77) -42,9 (-82; 13)

[1)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[2)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Sebelipase-alfa-Infusion

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung; U/L: Units per Liter

LAL-CL08

In Tabelle 31 sind die Ergebnisse der Änderung in den ALT-Konzentrationen zu den Visiten im Vergleich zu Baseline ergänzend dargestellt. 2 Personen sind im Alter von 4,9 Monaten bzw. 13,8 Monaten verstorben. Aufgrund der Entscheidung des Sponsors (Marktzulassung des Prüfpräparats) wechselten 2 Personen in die kommerziell verfügbare Therapie, wodurch für diese Personen im Studienverlauf keine Erhebung des Endpunkts erfolgen konnte. Mittlere als auch mediane Konzentrationsänderungen zu den Visiten im Vergleich zu Baseline unterliegen großen Schwankungen. Dies ist insbesondere bei den prozentualen Änderungen zu beobachten.

Tabelle 31: Ergebnisse zur ALT-Konzentrationsänderung in der Studie LAL-CL08 (FAS-Population)

LAL-CL08	**SA N = 10**			
Zeitpunkt	**n[1)]**	**ALT-Konzentration zu den Visiten (U/L)**	**Absolute Änderungen im Vergleich zu Baseline**	**Prozentuale Änderungen im Vergleich zu Baseline**
Baseline[2)] MW (SD) Median (min; max)	9	 76,7 (74,7) 37,0 (28; 248)	 -	 -
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	7	 72,0 (37,7) 64,0 (30; 148)	 -12,0 (77,2) 0,0 (-175; 66)	 30,2 (87,2) 0,0 (-71; 178)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	7	 75,1 (68,0) 50,0 (21; 227)	 -19,7 (92,0) 14,0 (-207; 80)	 29,0 (107,5) 37,8 (-83,5; 216)
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	4	 24,8 (7,6) 22,0 (19; 38)	 -75,5 (101,7) -42,0 (-224; 6)	 -51,3 (48,17) -66,9 (-90; 19)
Woche 156 MW (SD) Median (min; max)	4	 50,2 (36,9) 29,0 (22; 106)	 -56,0 (121,2) -39,5 (-219; 74)	 4,3 (151,8) -62, 9 (-88; 231)

[1)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[2)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung; U/L: Units per Liter

3.3.2 LDL-C

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

LAL-CL02 (ARISE)

In Tabelle 32 und Tabelle 33 sind die LDL-C-Konzentrationsänderungen für die Studie LAL-CL02 ergänzend dargestellt. Für die offene Studienphase werden die Ergebnisse für die Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % dargestellt.

Tabelle 32: Ergebnisse zu LDL-C-Konzentrationsänderungen in der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 (FAS-Population)

LAL-CL02	**SA N = 36**	**PBO N = 30**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[1)]**	
Zeitpunkte	**MW (SD)**	**MW (SD)**	**absolut**	**prozentual**
Baseline[2)] n LDL-C-Konzentration (mg/dl)[3)]	 36 189,9 (57,2)	 30 229,5 (70,0)		
Woche 20 / letzte verfügbare Messung[4)] n	 36	 30	 -34,9 (10,12)	 -22,2 (4,61)

LAL-CL02	SA N = 36	PBO N = 30	MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[1)]	
Zeitpunkte	**MW (SD)**	**MW (SD)**	**absolut**	**prozentual**
LDL-C-Konzentration (mg/dl)[3)]	138,8 (66,4)	213,3 (65,9)	[-55,16; -14,72]	[-31,33; -12,90]
Veränderung absolut	-51,1 (45,5)	-16,2 (34,7)	0,0001	< 0,0001
Veränderung prozentual	-28,4 (22,3)	-6,2 (13,0)		

[1)] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariablen berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.
[2)] Letzte Messung vor der ersten SA-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
[3)] Die LDL-Konzentrationen wurden mittels der Friedewald-Gleichung berechnet.
[4)] Wenn der Wert zu Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte verfügbare Messung herangezogen. Die letzte verfügbare Messung und Woche 20 können sich unterscheiden, wenn einige Personen ihre letzte verfügbare Messung in einer anderen Visite vor Woche 20 hatten. Für 29 Personen der Placebo-Gruppe und 35 Personen der Interventionsgruppe lagen Werte zu Woche 20 vor, sodass die letzten verfügbaren Werte herangezogen wurden.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; SA: Sebelipase alfa; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 33: Ergebnisse zu LDL-C-Konzentrationsänderungen in der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 (ES-Population)

LAL-CL02 (offene Studienphase)	SA/SA[1)3)] N = 36	PBO/SA[2)4)] N = 30
Zeitpunkte	**MW (SD)**	**MW (SD)**
Baseline		
n	36	30
LDL-C-Konzentration (mg/dl)[5)]	189,9 (57,2)	229,5 (70,0)
Woche 50 / Woche 76[6)]		
n	33	28
LDL-C-Konzentration (mg/dl)[5)]	132,0 (52,8)	150,5 58,3)
Veränderung absolut	-56,5 (34,0)	-60,3 (40,8)
Veränderung prozentual	-30,7 (16,5)	-28,6 (17,3)
Woche 100 / Woche 124[5)]		
n	34	27
LDL-C-Konzentration (mg/dl)[5)]	130,8 (54,7)	138,7 (51,8)
Veränderung absolut	-56,0 (43,6)	-64,8 (36,5)
Veränderung prozentual	-30,1 (22,5)	-32,3 (17,5)
Woche 148 / Woche 172[5)]		
n	27	18
LDL-C-Konzentration (mg/dl)[5)]	12,3 (45,6)	-
Veränderung absolut	-57,2 (40,2)	
Veränderung prozentual	-31,3 (17,3)	

[1)] SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.
[2)] PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.
[3)] Baseline für SA/SA entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Liegen mehrere Messungen vor der Studienbehandlung vor, wird als Baselinewert der Durchschnitt der bis zu 3 letzten Messungen herangezogen.
[4)] Baseline für PBO/SA entspricht den letzten bis zu 3 nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen vor Applikation des Prüfpräparats.
[5)] Die LDL-Konzentrationen wurden mittels der Friedewald-Gleichung berechnet.
[6)] Für die Analysen der Daten aus der offenen Studienphase wurden die Personen nach der Zeit seit der ersten Dosis von Sebelipase alfa verglichen. In allen Analysen wurde eine Verschiebung der Visiten für Personen vorgenommen, die zu Placebo randomisiert wurden (PBO/SA-Gruppe), für die die Studienbesuche in der offenen Studienphase relativ zu Woche 22 geplant waren. Für die Personen, die zu Sebelipase alfa (SA-Gruppe) randomisiert wurden, wurde keine Verschiebung

der Visiten durchgeführt. Jedoch bleibt unklar, wie die Verschiebung der Visiten vorgenommen wurde, da diese z. T. mehr als 22 Wochen in der PBO-Gruppe im Vergleich zur SA-Gruppe umfassen.

Abkürzungen: ES: Extension Set; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MW: Mittelwert; PBO: Placebo; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung

LAL-CL06

Die Ergebnisse zu LDL-C für die Studie LAL-CL06 sind für die Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % in der Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 34: Ergebnisse zu LDL-C-Konzentrationsänderungen in der Studie LAL-CL06 (FAS-Population)

LAL-CL06	**SA N = 36**			
LDL-C [mg/dl]	**n[1)]**	**LDL-C-Konzentration zu den Visiten**	**Absolute Änderungen im Vergleich zu Baseline**	**Prozentuale Änderungen im Vergleich zu Baseline**
Baseline[2)] MW (SD) Median (min; max)	30	 159,7 (57,0) 160 (18; 282)		
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	28	 123,3 (50,7) 122,4 (41; 241)	 -42,7 (37,5) -39,1 (-125; 50)	 -26,5 (20,1) -27,8 (-59; 26)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	25	 131,7 (51,6) 133,0 (40; 277)	 -40,2 (48,6) -45,2 (-117; 142)	 -22,5 (31,1) -27,5 (-53; 105)

[1)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[2)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung

LAL-Mangel im Säuglingsalter

LAL-CL03

Die Ergebnisse zu LDL-C-Konzentrationen werden für die Studie LAL-CL03 nicht dargestellt, da die Anzahl an Personen, auf die sich gemessene Änderungen im Vergleich zu Baseline beziehen, sehr gering ist (n = 2 bzw. 3). Bereits zu Baseline waren nur Ergebnisse von 55,6 % der FAS-Population verfügbar.

LAL-CL08

Die Ergebnisse zu LDL-C-Konzentrationen werden für die Studie LAL-CL08 nicht dargestellt, da die Anzahl an Personen, auf die sich gemessene Änderungen im Vergleich zu Baseline beziehen, sehr gering ist (n = 1 bzw. 2). Bereits zu Baseline waren nur Ergebnisse von 30 % der FAS-Population verfügbar.

ALX-LALD-501

Für die Patientenpopulation rasch fortschreitender LAL-Mangel im Säuglingsalter wurden Ergebnisse zu LDL-C-Konzentrationsänderungen von 6 Monaten bis 108 Monaten im Vergleich zu

Baseline vorgenommen. Jedoch werden Ergebnisse von höchstens 31,3 % der 16 Personen berichtet. Aufgrund der geringen Rücklaufquote wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

3.3.3 Anthropometrische Parameter

Für die Nutzenbewertung herangezogen werden die anthropometrischen Daten zum altersabhängigen Gewicht, dem Gewicht in Relation zur Körperhöhe bzw. Körperlänge und der BMI.

Für die Studie LAL-CL02 (ARISE) wurden keine zusammenfassenden Auswertungen in Form von Mittelwert (SD) oder Median (min; max) der anthropometrischen Parameter vorgenommen, weshalb auf eine Darstellung in der Nutzenbewertung verzichtet wird.

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

LAL-CL06

In Tabelle 35 sind die Ergebnisse für das altersabhängige Gewicht der Studie LAL-CL06 dargestellt. Zu beachten ist die schiefe Verteilung der Daten, die sich in den Unterschieden zwischen Median und Mittelwert, insbesondere bei den prozentualen Änderungen zu Woche 144, zeigt.

Tabelle 35: Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht (Perzentile) in der Studie LAL-CL06 (Teilpopulation der FAS: Personen ≤ 18 Jahre)

LAL-CL06	**SA N = 22[1)]**			
Altersabhängiges Gewicht (Perzentile)	**n[2)]**	**Perzentile[3)]**	**Absolute Änderungen im Vergleich zu Baseline**	**Prozentuale Änderung im Vergleich zu Baseline**
Baseline[4)] MW (SD) Median (min; max)	22	 29,0 (28,6) 18,4 (0,4; 99,6)	 -	
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	22	 31,1 (28,2) 24,8 (0,1; 99,7)	 2,1 (10,1) 0,5 (-21,4; 25,8)	 0,1 (53,8) 1,5 (-92,8; 127,6)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	20	 27,4 (26,6) 19,8 (0,1; 83,0)	 3,6 (9,5) -0,4 (-9,5; 29,3)	 3,5 (59,8) -7,1 (-88,1; 145,3)
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	17	 29,7 (27,3) 26,0 (0,0; 83,4)	 3,8 (12,4) 0,8 (-13,6; 40,3)	 43,2 (166,1) 1,8 (-89,0; 631,7)

[1)] Anzahl an Personen ≤ 18 Jahre
[2)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[3)] Für den Endpunkt wurden Perzentile berechnet, die auf standardisierten Alters- und Geschlechtsnormen („weight for age", WFA) der WHO (Personen ≤ 24 Monate) oder des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Personen ≥ 24 Monate bis 18 Jahre) beruhen.
[4)] Baseline entspricht dem Mittelwert der 3 letzten Messungen vor der ersten SA-Infusion.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung

In der Studie LAL-CL06 waren Angaben zum Gewicht in Relation zur Körperhöhe für höchstens 10 (45,5 %) der Personen ≤ 18 Jahre verfügbar, auf eine Darstellung wird daher verzichtet.

Die Ergebnisse für den Endpunkt BMI in Relation zum Alter für die Studie LAL-CL06 sind in Tabelle 36 dargestellt.

Für den Endpunkt *BMI (kg/m²)* waren ab Woche 48 Daten nur für < 22,2 % der Personen > 18 Jahre (N = 9) verfügbar, auf eine Darstellung wird daher verzichtet. Es bleibt unklar, weswegen nur für so wenige Personen Daten vorliegen.

Tabelle 36: Ergebnisse zum BMI in Relation zum Alter (Perzentile) in der Studie LAL-CL06 (Teilpopulation der FAS: Personen ≤ 18 Jahre)

LAL-CL06	**SA N = 22[1)]**			
Altersabhängiges BMI (Perzentile)[1)]	**n[2)]**	**Perzentile[3)]**	**Absolute Änderungen im Vergleich zu Baseline**	**Prozentuale Änderung im Vergleich zu Baseline**
Baseline[4)] MW (SD) Median (min; max)	22	 46,4 (27,5) 49,6 (6,2; 99,5)		
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	21	 37,6 (25,4) 37,8 (1,5; 84,6)	 -6,3 (24,6) -5,5 (-69,3; 36,4)	 5,4 (84,0) -12,7 (-97,9; 263,2)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	20	 36,3 (27,7) 36,3 (0,2; 93,4)	 -5,9 (29,0) -1,9 (-67,8; 62,0)	 8,5 (120,7) -7,1 (-97,4; 448,9)
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	17	 41,6 (26,3) 42,9 (6,3; 92,4)	 -2,6 (30,0) -0,5 (-63,5; 57,3)	 26,5 (118,4) -1,0 (-89,7; 415,2)

[1)] Anzahl an Personen ≤ 18Jahren
[2)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[3)] Für den Endpunkt wurden Perzentile berechnet, die auf standardisierten Alters- und Geschlechtsnormen der WHO (Personen ≤ 24 Monate) oder des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Personen ≥ 24 Monate bis 18 Jahre) beruhen.
[4)] Baseline entspricht dem Mittelwert der 3 letzten Messungen vor der ersten SA-Infusion.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung

LAL-Mangel im Säuglingsalter

LAL-CL03

In Tabelle 37 sind die Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht für die Studie LAL-CL03 dargestellt. Insgesamt sind nur Daten von ca. 50 % der FAS-Population verfügbar, da 3 Personen vor dem 12. und 1 Person nach dem 12. Lebensmonat verstorben waren. Es konnte eine Zunahme im z-Score im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline bis Woche 144 beobachtet werden. Im Anschluss waren die Änderungen zu den Visiten mit denen der Woche 144 vergleichbar.

Tabelle 37: Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht (z-Scores) in der Studie LAL-CL03 (FAS-Population)

LAL-CL03	**SA N = 9**		
Altersabhängiges Gewicht (z-Scores)	**n[1)]**	**z-Score**	**Änderungen im Vergleich zu Baseline**
Baseline[2)] MW (SD) Median (min; max)	8	 -1,9 (1,6) -1,9 (-4,8; 0,7)	 -
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	4	 -0,7 (1,1) -1,0 (-1,5; 0,9)	 1,2 (1,4) 0,7 (0,2; 3,3)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	4	 -0,6 (1,3) -0,5 (-2,4; 1,2)	 1,3 (1,0) 1,0 (0,4; 2,7)
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	5	 -0,1 (1,1) -0,7 (-1,1; 1,4)	 1,8 (1,6) 1,1 (-0,0; 3,7)
Woche 192 MW (SD) Median (min; max)	5	 -0,2 (1,3) -0,6 (-1,7; 1,2)	 1,7 (1,3) 1,1 (0,5; 3,2)
Woche 240 MW (SD) Median (min; max)	5	 -0,2 (1,4) -0,7 (-1,4; 1,9)	 1,8 (1,2) 1,1 (0,5; 3,4)

[1)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[2)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung

In Tabelle 38 sind die Ergebnisse der Studie LAL-CL03 für den Endpunkt Gewicht in Relation zur Länge dargestellt. Insgesamt sind nur Daten von ca. 50 % der FAS-Population verfügbar, da 3 Personen vor dem 12. und 1 Person nach dem 12. Lebensmonat verstorben waren. Es zeigt sich im Studienverlauf eine Zunahme des z-Scores bis Woche 144 im Vergleich zu Baseline. Bis Woche 240 sind die Änderungen im Vergleich zu Baseline vergleichbar mit Woche 144.

Tabelle 38: Ergebnisse zum Gewicht in Relation zur Länge (z-Scores) in der Studie LAL-CL03 (FAS-Population)

LAL-CL03	**SA N = 9**		
Gewicht in Relation zur Länge (z-Scores)	**n[1)]**	**z-Score**	**Änderungen im Vergleich zu Baseline**
Baseline[2)] MW (SD) Median (min; max)	8	 -0,5 (1,5) -0,5 (-3,1; 1,4)	
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	4	 -0,1 (1,0) 0,7 (-1,5; 0,8)	 0,1 (0,8) 0,3 (-1,0; 0,9)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	5	 -0,3 (1,0) -0,1 (-1,9; 0,8)	 0,5 (1,5) 0,4 (-1,1; 2,9)

LAL-CL03	SA N = 9		
Gewicht in Relation zur Länge (z-Scores)	**n[1)]**	**z-Score**	**Änderungen im Vergleich zu Baseline**
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	5	 0,1 (1,1) -0,4 (-0,7; 1,9)	 0,9 (2,6) -0,1 (-1,8; 5,0)
Woche 192 MW (SD) Median (min; max)	5	 0,3 (1,4) 0,6 (-1,3; 1,8)	 1,0 (2,3) 0,9 (-0,8; 4,9)
Woche 240 MW (SD) Median (min; max)	5	 0,2 (1,1) 0,2 (-1,0; 1,4)	 1,0 (2,2) 1,0 (-1,2; 4,4)

[1)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[2)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung

In Tabelle 39 sind die Ergebnisse der Studie LAL-CL03 für den Endpunkt BMI dargestellt. Insgesamt sind nur Daten von ca. 50 % der FAS-Population verfügbar, da 3 Personen vor dem 12. und 1 Person nach dem 12. Lebensmonat verstorben waren. Es zeigt sich im Studienverlauf eine Zunahme beim BMI im Vergleich zu Baseline.

Tabelle 39: Ergebnisse zum BMI (z-Scores) in der Studie LAL-CL03 (FAS-Population)

LAL-CL03	SA N = 9		
BMI (z-Scores)	**n[1)]**	**z-Score**	**Änderungen im Vergleich zu Baseline**
Baseline[2)] MW (SD) Median (min; max)	8	 -1,3 (1,5) -1,0 (-4,1; 0,3)	
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	4	 0,0 (1,0) 0,4 (-1,4; 0,8)	 1,3 (1,0) 1,0 (0,4; 2,7)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	5	 -0,2 (0,9) -0,0 (-1,5; 0,6)	 1,4 (1,2) 0,7 (0,2; 2,9)
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	5	 0,2 (1,0) -0,2 (-0,5; 2,0)	 1,8 (2,3) 0,7 (-0,1; 4,9)
Woche 192 MW (SD) Median (min; max)	5	 0,4 (1,5) 0,9 (-1,1; 2,0)	 2,0 (1,9) 1,2 (0,1; 4,9)
Woche 240 MW (SD) Median (min; max)	5	 0,4 (1,2) 0,4 (-1,1; 1,6)	 2,0 (1,8) 1,3 (0,1; 4,4)

[1)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[2)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion.

Abkürzungen: BMI: Body mass index; FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung

LAL-CL08

In Tabelle 40 sind die Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht der Studie LAL-CL08 dargestellt. 2 Personen sind im Alter von 4,9 Monaten bzw. 13,8 Monaten verstorben. Aufgrund der Entscheidung des Sponsors (Marktzulassung des Prüfpräparats) wechselten 2 Personen in die kommerziell verfügbare Therapie, wodurch für diese Personen im Studienverlauf keine Erhebung des Endpunktes erfolgen konnte. Es zeigt sich im Studienverlauf eine Zunahme beim altersabhängigen Gewicht.

Tabelle 40: Ergebnisse zum altersabhängigen Gewicht (z-Scores) in der Studie LAL-CL08 (FAS-Population)

LAL-CL08	**SA N = 10**		
Altersabhängiges Gewicht (z-Scores)	**n[1)]**	**z-Score**	**Änderungen im Vergleich zu Baseline**
Baseline[2)] MW (SD) Median (min; max)	10	 -2,3 (1,6) -2,5 (-4,5; 0,8)	
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	8	 -0,1 (0,9) -0,3 (-1,4; 1,4)	 1,9 (1,3) 1,8 (0,1; 3,6)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	8	 -0,0 (0,8) -0,0 (-1,3; 1,2)	 2,0 (1,3) 1,7 (0,3; 3,6)
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	5	 0,4 (0,5) 0,5 (-0,4; 1,2)	 2,8 (1,2) 2,7 (1,7; 4,8)
Woche 156 MW (SD) Median (min; max)	5	 0,5 (0,6) 0,7 (-0,5; 1,1)	 2,8 (1,1) 2,7 (1,7; 4,7)

[1)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[2)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion.
Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung

In Tabelle 41 sind die Ergebnisse der Studie LAL-CL08 für den Endpunkt Gewicht in Relation zur Länge für den gesamten Studienverlauf dargestellt. 2 Personen sind im Alter von 4,9 Monaten bzw. 13,8 Monaten verstorben. Aufgrund der Entscheidung des Sponsors (Marktzulassung des Prüfpräparats) wechselten 2 Personen in die kommerziell verfügbare Therapie, wodurch für diese Personen im Studienverlauf keine Erhebung des Endpunktes erfolgen konnte. Es zeigt sich im Studienverlauf eine Zunahme des z-Scores im Vergleich zu Baseline.

Tabelle 41: Ergebnisse zum Gewicht in Relation zur Länge (z-Scores) in der Studie LAL-CL08 (FAS-Population)

LAL-CL08	**SA N = 10**		
Gewicht in Relation zur Länge (z-Scores)	**n[1)]**	**z-Score**	**Änderung im Vergleich zu Baseline**
Baseline[2)] MW (SD) Median (min; max)	9	 -1,6 (2,0) -2,3 (-3,8; 2,5)	-
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	8	 -0,2 (1,0) -0,2 (-1,5; 1,3)	 1,3 (1,7) 1,6 (-2,2; 3,8)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	8	 0,2 (0,4) 0,2 (-0,5; 0,8)	 1,7 (2,0) 2,1 (-1,9; 3,9)
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	5	 0,9 (0,5) 0,7 (0,4; 1,6)	 2,6 (2,4) 3,1 (-1,0; 5,3)
Woche 156 MW (SD) Median (min; max)	5	 0,8 (0,5) 1,0 (0,2; 1,3)	 2,5 (2,4) 2,9 (-1,4; 5,1)

[1)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[2)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung

In Tabelle 42 sind die Ergebnisse der Studie LAL-CL08 für den Endpunkt BMI für den gesamten Studienverlauf dargestellt. 2 Personen sind im Alter von 4,9 Monaten bzw. 13,8 Monaten verstorben. Aufgrund der Entscheidung des Sponsors (Marktzulassung des Prüfpräparats) wechselten 2 Personen in die kommerziell verfügbare Therapie, wodurch für diese Personen im Studienverlauf keine Erhebung des Endpunktes erfolgen konnte. Es zeigt sich im Studienverlauf eine Zunahme beim BMI.

Tabelle 42: Ergebnisse zum BMI (z-Scores) in der Studie LAL-CL08 (FAS-Population)

LAL-CL08	**SA N = 10**		
BMI (z-Scores)	**n[1)]**	**z-Score**	**Änderungen im Vergleich zu Baseline**
Baseline[2)] MW (SD) Median (min; max)	8	 -1,9 (1,9) -2,6 (-4,4; 1,6)	
Woche 48 MW (SD) Median (min; max)	8	 -0,3 (1,0) -0,2 (-1,6; 1,1)	 1,6 (1,8) 1,7 (-1,5; 4,7)
Woche 96 MW (SD) Median (min; max)	8	 0,3 (0,5) 0,4 (-0,6; 0,8)	 2,1 (1,9) 2,3 (-1,1; 4,9)

LAL-CL08	SA N = 10		
BMI (z-Scores)	**n[1)]**	**z-Score**	**Änderungen im Vergleich zu Baseline**
Woche 144 MW (SD) Median (min; max)	5	 1,0 (0,6) 0,7 (0,4; 1,7)	 3,0 (2,3) 3,5 (-0,2; 6,1)
Woche 156 MW (SD) Median (min; max)	5	 0,9 (0,5) 1,0 (0,4; 1,5)	 2,9 (2,3) 3,2 (-0,6; 5,9)

[1)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[2)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion

Abkürzungen: BMI: Body mass index; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung

3.3.4 FACIT-Fatigue

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Der Endpunkt „FACIT-Fatigue“ wurde in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, erfasst.

LAL-CL02 (ARISE)

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wurde allen Patientinnen und Patienten vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies traf auf insgesamt 20 von 66 Personen (30,3 %) zu (SA-Gruppe: n = 13, PBO-Gruppe: n = 7). Die Behandlungsdifferenz zwischen der SA-Gruppe im Vergleich zur PBO-Gruppe war für die durchschnittliche Veränderung zwischen Woche 20 und Baseline nicht statistisch signifikant (MWD: -0,2; p = 0,8731; siehe Tabelle 43).

Die Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Gesamtscores während der offenen Studienphase der ARISE-Studie (LAL-CL02) sind für die Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % in der Tabelle 44 dargestellt.

Tabelle 43: Ergebnisse zum FACIT-Fatigue in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der doppelblinden Studienphase (Teilpopulation der FAS; Personen ≥ 17 Jahre)

LAL-CL02 (ARISE) – doppelblinde Studienphase	SA			PBO			SA vs. PBO
Endpunkt Zeitpunkt	**N[1)]**	**n[2)]**	**MW (SD)**	**N[1)]**	**n[2)]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline MWD; p-Wert[3)]**
FACIT-Fatigue[4)]							
Baseline[5)]	13	13	44,3 (6,55)	7	7	38,6 (12,66)	-
Woche 20 / letzte verfügbare Messung[6)]	13	13	44,2 (8,01)	7	7	38,6 (11,65)	-0,2; 0,8731

[1)] Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung ≥ 17 Jahre sind (Teilpopulation der FAS)
[2)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[3)] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. Angaben zum Standardfehler (SE) liegen nicht vor. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariablen berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.

[4] Der FACIT-Fatigue besteht aus 13 Items, die auf einer Skala von 0–4 (0 = nie; 4 = sehr viel) beantwortet werden und die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die FACIT-Fatigue-Skala wird dann invers auf einen Gesamtscore von 0–52 übertragen, wobei 0 Punkte die schlechteste und 52 die beste Punktzahl ist (ein höherer Score deutet auf eine geringere Ausprägung der Fatigue hin).
[5] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit SA. Liegen mehrere Messungen vor der Studienbehandlung vor, wird als Baselinewert der Durchschnitt der bis zu drei letzten Messungen herangezogen.
[6] Wenn der Wert zu Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte verfügbare Messung herangezogen. Die letzte verfügbare Messung und Woche 20 können sich unterscheiden, wenn einige Personen ihre letzte verfügbare Messung in einer anderen Visite vor Woche 20 hatten. Für alle Personen der SA- und PBO-Gruppe lagen Werte zu Woche 20 vor.

Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; SA: Sebelipase alfa; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung. SE: Standardfehler.

Tabelle 44: Ergebnisse zum FACIT-Fatigue in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der offenen Studienphase (Teilpopulation der ES; Personen ≥ 17 Jahre)

LAL-CL02 (ARISE) – offene Studienphase	**SA/SA[1]**				**PBO/SA[2]**			
Endpunkt Zeitpunkt	**N[3]**	**n[4]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline, MW (SD)**	**N[3]**	**n[4]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline, MW (SD)**
FACIT-Fatigue[5]								
Baseline / Woche 20[6]	13	13	44,3 (6,55)	-	7	7	38,6 (11,65)	-
Woche 52 / Woche 100[7]	13	12	45,5 (4,46)	0,2 (2,52)	7	6	41,3 (13,20)	2,7 (1,97)
Woche 100 / Woche 148[7]	13	11	44,4 (7,94)	-0,5 (4,41)	7	7	42,1 (10,51)	3,6 (4,50)
Woche 148 / Woche 196[7]	13	10	44,6 (8,00)	-0,5 (9,68)	7	2	-	-

[1] SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.
[2] PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.
[3] Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 17 Jahre oder älter sind (Teilpopulation der ES)
[4] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[5] Der FACIT-Fatigue besteht aus 13 Items, die auf einer Skala von 0–4 (0 = nie; 4 = sehr viel) beantwortet werden und die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die FACIT-Fatigue-Skala wird dann invers auf einen Gesamtscore von 0–52 übertragen, wobei 0 Punkte die schlechteste und 52 die beste Punktzahl ist (ein höherer Score deutet auf eine geringere Ausprägung der Fatigue hin).
[6] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Liegen mehrere Messungen vor der Studienbehandlung vor, wird als Baselinewert der Durchschnitt der bis zu 3 letzten Messungen herangezogen. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz müssen die letzten bis zu 3 nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen.
[7] Für die Analysen der Daten aus der offenen Studienphase wurden die Personen nach der Zeit seit der ersten Dosis von Sebelipase alfa verglichen. In allen Analysen wurde eine Verschiebung der Visiten für Personen vorgenommen, die zu Placebo randomisiert wurden (PBO/SA-Gruppe), für die die Studienbesuche in der offenen Studienphase relativ zu Woche 22 geplant waren. Für die Personen, die zu Sebelipase alfa (SA-Gruppe) randomisiert wurden, wurde keine Verschiebung der Visiten durchgeführt. Jedoch bleibt unklar, wie die Verschiebung der Visiten vorgenommen wurde, da diese z. T. mehr als 22 Wochen in der PBO-Gruppe im Vergleich zur SA-Gruppe umfassen.

Abkürzungen: ES: Extension Set; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MW: Mittelwert; PBO: Placebo; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung.

LAL-CL06

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen sollte allen Patientinnen und Patienten vorgelegt werden, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Somit wurden von Seiten des pU 13 Personen identifiziert, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Für 9/13 Personen (69 %) lagen Angaben zu Baseline vor. Die erforderlichen Rücklaufquoten wurden über die gesamte Studiendauer nicht erreicht. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird somit verzichtet.

3.4 Lebensqualität

3.4.1 CLDQ

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Der Fragebogen „Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)“ wurde in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, erfasst.

LAL-CL02 (ARISE)

Der CLDQ-Fragebogen wurde allen Patientinnen und Patienten vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies traf auf insgesamt 20 von 66 Personen (30,3 %) zu (SA-Gruppe: n = 13, PBO-Gruppe: n = 7). Die Behandlungsdifferenz zwischen der SA-Gruppe im Vergleich zur PBO-Gruppe war für die durchschnittliche Veränderung zwischen Woche 20 und Baseline für keine Domäne statistisch signifikant (siehe Tabelle 45).

Die Ergebnisse des CLDQ-Fragebogens während der offenen Studienphase der ARISE-Studie (LAL-CL02) sind für die Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % in der Tabelle 46 dargestellt.

Tabelle 45: Ergebnisse zum CLDQ in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der doppelblinden Studienphase (Teilpopulation der FAS; Personen ≥ 17 Jahre)

LAL-CL02 (ARISE) – doppelblinde Studienphase	**SA**			**PBO**			**SA vs. PBO**
Endpunkt Zeitpunkt	**N[1)]**	**n[2)]**	**MW (SD)**	**N[1)]**	**n[2)]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline MWD; p-Wert[3)]**
CLDQ[4)] – Gesamtscore							
Baseline[5)]	13	13	6,03 (0,79)	7	7	5,23 (1,44)	-
Woche 20[6)]	13	13	6,14 (0,83)	7	7	5,54 (1,30)	-0,2; 0,8734
CLDQ[4)] – abdominale Symptome							
Baseline[5)]	13	13	6,28 (1,00)	7	7	5,19 (2,26)	-
Woche 20	13	13	6,38 (0,94)	7	7	5,19 (1,96)	0,10; 0,8351
CLDQ[4)] – Aktivität							
Baseline[5)]	13	13	6,33 (1,17)	7	7	5,96 (1,21)	-
Woche 20[6)]	13	13	6,52 (0,95)	7	7	6,20 (0,99)	-0,05; 0,8351
CLDQ[4)] – emotionale Funktion							
Baseline[5)]	13	13	5,51 (1,23)	7	7	4,83 (1,97)	-
Woche 20[6)]	13	13	5,58 (1,15)	7	7	5,27 (1,61)	-0,37; 0,7506
CLDQ[4)] – Fatigue							
Baseline[5)]	13	13	5,48 (1,04)	7	7	4,37 (1,89)	-
Woche 20[6)]	13	13	5,72 (1,11)	7	7	5,17 (1,71)	-0,55; 0,5207

LAL-CL02 (ARISE) – doppelblinde Studienphase	SA			PBO			SA vs. PBO
Endpunkt Zeitpunkt	**N[1)]**	**n[2)]**	**MW (SD)**	**N[1)]**	**n[2)]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline MWD; p-Wert[3)]**
CLDQ[4)] – systematische Symptome							
Baseline[5)]	13	13	6,25 (0,86)	7	7	5,77 (1,24)	-
Woche 20[6)]	13	13	6,14 (0,92)	7	7	5,86 (0,96)	-0,20; 0,7796
CLDQ[4)] – Beunruhigung/Sorgen							
Baseline[5)]	13	13	6,32 (0,94)	7	7	5,29 (1,21)	-
Woche 20[6)]	13	13	6,45 (1,05)	7	7	5,60 (2,04)	-0,19; 0,5731

[1)] Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 17 Jahre oder älter sind (Teilpopulation der FAS).
[2)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[3)] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. Angaben zum Standardfehler (SE) liegen nicht vor. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariablen berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.
[4)] Der CLDQ umfasst 29 Items, die auf einer Skala von 1–7 (1 = jederzeit/immer; 7 = zu keiner Zeit / nie) beantwortet werden. Die einzelnen Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7, wobei ein höherer Wert auf eine höhere Lebensqualität hindeutet.
[5)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Liegen mehrere Messungen vor der Studienbehandlung vor, wird als Baselinewert der Durchschnitt der bis zu 3 letzten Messungen herangezogen.
[6)] Wenn der Wert zu Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte verfügbare Messung herangezogen. Die letzte verfügbare Messung und Woche 20 können sich unterscheiden, wenn einige Personen ihre letzte verfügbare Messung in einer anderen Visite vor Woche 20 hatten. Für alle Personen der SA- und PBO-Gruppe lagen Werte zu Woche 20 vor.

Abkürzungen: CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; SA: Sebelipase alfa; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 46: Ergebnisse zum CLDQ in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der offenen Studienphase (Teilpopulation der ES; Personen ≥ 17 Jahre)

LAL-CL02 (ARISE) – offene Studienphase	SA/SA[1)]				PBO/SA[2)]			
Endpunkt Zeitpunkt	**N[3)]**	**n[4)]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline, MW (SD)**	**N[3)]**	**n[4)]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline, MW (SD)**
CLDQ[5)] – Gesamtscore								
Baseline / Woche 20[6)]	13	13	6,03 (0,80)	-	7	7	5,54 (1,28)	-
Woche 52 / Woche 100[7)]	13	12	6,19 (0,65)	-0,01 (0,54)	7	6	6,01 (1,45)	0,38 (0,43)
Woche 100 / Woche 148[7)]	13	11	6,25 (0,62)	0,07 (0,44)	7	7	5,95 (0,94)	0,40 (0,56)
Woche 148 / Woche 196	13	10	6,18 (0,75)	-0,05 (0,60)	7	2	-	-
CLDQ[5)] – abdominale Symptome								
Baseline / Woche 20[6)]	13	13	6,28 (1,01)	-	7	7	5,19 (1,96)	-
Woche 52 / Woche 100[7)]	13	12	6,14 (1,02)	-0,36 (0,83)	7	6	5,89 (1,81)	0,17 (1,070)
Woche 100 / Woche 148[7)]	13	11	6,24 (1,04)	-0,24 (0,79)	7	7	5,62 (1,45)	0,43 (0,854)
Woche 148 / Woche 196	13	10	6,13 (1,50)	-0,37 (1,01)	7	2	-	-
CLDQ[5)] – Aktivität								
Baseline / Woche 20[6)]	13	13	6,33 (1,16)	-	7	7	6,19 (1,00)	

LAL-CL02 (ARISE) – offene Studienphase	SA/SA[1]				PBO/SA[2]			
Endpunkt Zeitpunkt	**N[3]**	**n[4]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline, MW (SD)**	**N[3]**	**n[4]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline, MW (SD)**
Woche 52 / Woche 100[7]	13	12	6,44 (1,1)	-0,14 (0,77)	7	6	6,33 (1,21)	0,11 (1,05)
Woche 100 / Woche 148[7]	13	11	6,61 (0,57)	0,06 (0,63)	7	7	6,76 (0,32)	0,57 (1,00)
Woche 148 / Woche 196	13	10	6,63 (0,46)	-0,03 (0,55)	7	2	-	-
CLDQ[5] – emotionale Funktion								
Baseline / Woche 20[6]	13	13	5,50 (1,22)	-	7	7	5,25 (1,63)	-
Woche 52 / Woche 100[7]	13	12	6,02 (0,68)	0,36 (0,80)	7	6	5,96 (1,53)	0,79 (0,53)
Woche 100 / Woche 148[7]	13	11	5,99 (0,71)	0,34 (0,86)	7	7	5,09 (1,49)	-0,16 (1,15)
Woche 148 / Woche 196	13	10	5,94 (1,02)	0,03 (1,26)	7	2	-	-
CLDQ[5] – Fatigue								
Baseline / Woche 20[6]	13	13	5,48 (1,04)	-	7	7	5,17 (1,71)	-
Woche 52 / Woche 100[7]	13	12	5,87 (0,94)	0,25 (0,754)	7	6	5,57 (1,86)	0,17 (0,41)
Woche 100 / Woche 148[7]	13	11	5,91 (0,95)	0,33 (0,90)	7	7	5,40 (1,62)	0,23 (0,41)
Woche 148 / Woche 196	13	10	5,70 (1,31)	0,08 (1,39)	7	2	-	-
CLDQ[5] – systematische Symptome								
Baseline / Woche 20[6]	13	13	6,25 (0,86)	-	7	7	5,86 (0,96)	-
Woche 52 / Woche 100[7]	13	12	6,35 (0,54)	0,03 (0,89)	7	6	5,93 (1,48)	0,03 (0,59)
Woche 100 / Woche 148[7]	13	11	6,29 (0,69)	-0,02 (0,98)	7	7	6,29 (0,95)	0,43 (0,47)
Woche 148 / Woche 196	13	10	6,36 (0,67)	0,10 (0,93)	7	2	-	-
CLDQ[5] – Beunruhigung/Sorgen								
Baseline / Woche 20[6]	13	13	6,32 (0,94)	-	7	7	5,60 (2,04)	-
Woche 52 / Woche 100[7]	13	12	6,33 (1,05)	-0,22 (0,88)	7	6	6,40 (1,12)	1,03 (1,400)
Woche 100 / Woche 148[7]	13	11	6,45 (1,25)	-0,05 (1,13)	7	7	6,51 (0,60)	0,91 (1,751)
Woche 148 / Woche 196	13	10	6,34 (0,98)	-0,12 (0,96)	7	2	-	-

[1] SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.
[2] PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.
[3] Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 17 Jahre oder älter sind (Teilpopulation der ES).
[4] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[5] Der CLDQ umfasst 29 Items, die auf einer Skala von 1–7 (1 = jederzeit/immer; 7 = zu keiner Zeit / nie) beantwortet werden. Die einzelnen Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7, wobei ein höherer Wert auf eine höhere Lebensqualität hindeutet.
[6] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Liegen mehrere Messungen vor der Studienbehandlung vor, wird als Baselinewert der Durchschnitt der bis zu 3 letzten Messungen herangezogen. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz müssen die letzten bis zu 3 nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen.
[7] Gemäß den Angaben des pU wurden die Daten aus der offenen Studienphase entsprechend der Zeit seit der ersten Sebelipase-alfa-Dosis gegenübergestellt (SA/SA vs. PBO/SA). Für Personen, die während der doppelblinden Studienphase in den Placeboarm randomisiert wurden (PBO/SA-Gruppe), erfolgte eine Verschiebung der Visiten relativ zu Woche 22. Für Personen, die während der doppelblinden Studienphase in den Sebelipase-alfa-Arm randomisiert wurden (SA/SA-Gruppe), wurde keine Verschiebung der Visiten vorgenommen. Jedoch bleibt unklar, wie die Verschiebung vorgenommen worden ist, da diese z. T. mehr als 22 Wochen in der PBO-Gruppe im Vergleich zur SA-Gruppe umfassen.

Abkürzungen: CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; ES: Extension Set; MW: Mittelwert; PBO: Placebo; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung.

LAL-CL06

Der CLDQ-Fragebogen wurde allen Patientinnen und Patienten vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Somit wurden von Seiten des pU 13 Personen identifiziert, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Für 9/13 Personen (69 %) lagen Angaben zu Baseline vor. Die erforderlichen Rücklaufquoten wurden über die gesamte Studiendauer nicht erreicht. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird somit verzichtet.

3.4.2 PedsQL

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Der Fragebogen „Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLTM)“ wurde in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, erfasst.

LAL-CL02 (ARISE)

Der PedsQL-Fragebogen wurde allen Patientinnen und Patienten vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt waren. Das umfasste insgesamt 48 von 66 Patientinnen und Patienten (73 %). Die Behandlungsdifferenz zwischen der Sebelipase-alfa-Patientengruppe im Vergleich zur Placebo-Patientengruppe war für die durchschnittliche Veränderung zwischen Woche 20 und Baseline für keine Domäne statistisch signifikant (siehe Tabelle 47).

Die Ergebnisse des PedsQL-Fragebogens während der offenen Studienphase der ARISE-Studie (LAL-CL02) sind für die Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % in der Tabelle 48 dargestellt.

Tabelle 47: Ergebnisse zum PedsQL in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der doppelblinden Studienphase (Teilpopulation der FAS; Personen zwischen 5 und ≤ 18 Jahren)

LAL-CL02 (ARISE) – doppelblinde Studienphase	**SA**			**PBO**			**SA vs. PBO**
Endpunkt Zeitpunkt	**N[1)]**	**n[2)]**	**MW (SD)**	**N[1)]**	**n[2)]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline MWD; p-Wert[3)]**
PedsQL[4)] – Gesamtscore (23 Items)							
Baseline[5)]	25	23	83,37 (13,74)	23	23	81,01 (15,55)	-
Woche 20[6)]	25	22	81,92 (12,93)	23	23	80,38 (13,46)	-1,75; 0,6908
PedsQL[4)] – Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items)[7)]							
Baseline[5)]	25	23	88,20 (10,45)	23	23	84,93 (14,71)	-
Woche 20[6)]	25	22	86,94 (9,09)	23	23	85,21 (12,89)	-2,84; 0,1983
PedsQL[4)] – Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Items)							
Baseline[5)]	25	23	80,79 (17,57)	23	23	78,92 (16,76)	-
Woche 20[6)]	25	22	79,24 (16,84)	23	23	77,82 (15,46)	-1,17; 0,9547

LAL-CL02 (ARISE) – doppelblinde Studienphase	SA			PBO			SA vs. PBO
Endpunkt Zeitpunkt	N[1)]	n[2)]	MW (SD)	N[1)]	n[2)]	MW (SD)	Veränderung zu Baseline MWD; p-Wert[3)]
PedsQL[4)] – Emotionale Funktionsskala (5 Items)							
Baseline[5)]	25	23	78,70 (17,20)	23	23	78,70 (18,29)	-
Woche 20[6)]	25	22	78,40 (21,51)	23	23	76,30 (19,84)	1,5; 0,8553
PedsQL[4)] – Soziale Funktionsskala (5 Items)							
Baseline[5)]	25	23	88,0 (24,67)	23	23	85,0 (17,90)	-
Woche 20[6)]	25	22	86,1 (20,58)	23	23	88,0 (15,13)	-5,0; 0,1369
PedsQL[4)] – Schulische Funktionsskala (5 Items)							
Baseline[5)]	25	23	75,7 (17,21)	23	23	73,0 (21,41)	-
Woche 20[6)]	25	22	73,2 (19,67)	23	23	69,1 (17,03)	0,0; 0,5801

[1)] Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt sind (Teilpopulation der FAS).
[2)] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[3)] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. Angaben zum Standardfehler (SE) liegen nicht vor. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariablen berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.
[4)] Der PedsQL umfasst 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.
[5)] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Liegen mehrere Messungen vor der Studienbehandlung vor, wird als Baselinewert der Durchschnitt der bis zu 3 letzten Messungen herangezogen.
[6)] Wenn der Wert zu Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte verfügbare Messung herangezogen. Die letzte verfügbare Messung und Woche 20 können sich unterscheiden, wenn einige Personen ihre letzte verfügbare Messung in einer anderen Visite vor Woche 20 hatten. Für alle Personen der PBO-Gruppe lagen Werte zu Woche 20 vor. Für 4 Personen der SA-Gruppe lagen keine Werte zu Woche 20 vor, sodass die letzten verfügbaren Werte herangezogen wurden.
[7)] Die Werte der Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) sind gleich der Domäne Physische Funktionsskala (8 Items). Auf eine separate Darstellung wird verzichtet.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PBO: Placebo; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SA: Sebelipase alfa; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 48: Ergebnisse zum PedsQL in der Studie LAL-CL02 (ARISE) in der offenen Studienphase (Teilpopulation der ES; Personen zwischen 5 und ≤ 18 Jahren)

LAL-CL02 (ARISE) – offene Studienphase	SA/SA[1)]				PBO/SA[2)]			
Endpunkt Zeitpunkt	N[3)]	n[4)]	MW (SD)	Veränderung zu Baseline, MW (SD)	N[3)]	n[4)]	MW (SD)	Veränderung zu Baseline, MW (SD)
PedsQL[5)] – Gesamtscore (23 Items)								
Baseline / Woche 20[6)]	25	23	83,36 (13,73)	-	23	23	80,39 (13,45)	-
Woche 52 / Woche[8)] 100	25	18	84,36 (13,52)	1,63 (10,03)	23	17	84,97 (14,31)	4,35 (8,19)
Woche 100 / Woche 148[8)]	25	20	83,48 (12,28)	0,27 (11,12)	23	14	-	-
Woche 124 / Woche 172[8)]	25	19	80,32 (13,25)	-2,80 (9,76)	23	15	-	-

LAL-CL02 (ARISE) – offene Studienphase	SA/SA[1)]				PBO/SA[2)]			
Endpunkt Zeitpunkt	**N[3)]**	**n[4)]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline, MW (SD)**	**N[3)]**	**n[4)]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline, MW (SD)**
PedsQL[5)] – Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items)[7)]								
Baseline / Woche 20[6)]	25	23	88,2 (10,45)	-	23	23	85,2 (12,89)	-
Woche 52 / Woche 100[8)]	25	18	89,1 (10,57)	0,0 (9,88)	23	17	86,9 (13,68)	2,4 (5,36)
Woche 100 / Woche 148[8)]	25	20	88,0 (12,09)	-0,6 (12,40)	23	14	-	-
Woche 124 / Woche 172[8)]	25	19	88,3 (14,09)	-1,2 (12,33)	23	15	-	-
PedsQL[5)] – Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Items)								
Baseline / Woche 20[6)]	25	23	80,80 (17,57)	-	23	23	77,83 (15,46)	-
Woche 52 / Woche 100[8)]	25	18	81,85 (15,94)	2,50 (12,16)	23	17	83,92 (15,47)	5,39 (11,37)
Woche 100 / Woche 148[8)]	25	20	81,08 (13,34)	0,75 (13,52)	23	14	-	-
Woche 124 / Woche 172[8)]	25	19	76,05 (14,09)	-3,68 (14,07)	23	15	-	-
PedsQL[5)] – Emotionale Funktionsskala (5 Items)								
Baseline / Woche 20[6)]	25	23	78,7 (17,20)	-	23	23	76,3 (19,84)	-
Woche 52 / Woche 100[8)]	25	18	83,3 (18,47)	5,8 (16,02)	23	17	80,3 (21,03)	3,2 (16,20)
Woche 100 / Woche 148[8)]	25	20	81,0 (17,89)	2,5 (15,26)	23	14	-	-
Woche 124 / Woche 172[8)]	25	19	70,0 (18,33)	-7,1 (19,03)	23	15	-	-
PedsQL[5)] – Soziale Funktionsskala (5 Items)								
Baseline / Woche 20[6)]	25	23	88,0 (24,67)		23	23	88,0 (15,13)	
Woche 52 / Woche 100[8)]	25	18	86,7 (20,15)	1,1 (13,23)	23	17	93,8 (11,93)	5,0 (12,12)
Woche 100 / Woche 148[8)]	25	20	86,3 (18,77)	-0,8 (18,16)	23	14	-	-
Woche 124 / Woche 172[8)]	25	19	88,7 (19,06)	2,1 (14,84)	23	15	-	-
PedsQL[5)] – Schulische Funktionsskala (5 Items)								
Baseline / Woche 20[6)]	25	23	75,7 (17,21)	-	23	23	69,1 (17,03)	-
Woche 52 / Woche 100[8)]	25	18	75,6 (16,35)	0,6 (12,59)	23	17	77,6 (18,97)	7,9 (11,87)
Woche 100 / Woche 148[8)]	25	20	76,0 (14,38)	0,5 (14,68)	23	14	-	-
Woche 124 / Woche 172[8)]	25	19	69,5 (15,80)	-6,1 (14,20)	23	15	-	-

[1)] SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.
[2)] PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.
[3)] Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt sind (Teilpopulation der FAS).

[4] Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
[5] Der PedsQL umfasst 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.
[6] Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion mit Sebelipase alfa. Liegen mehrere Messungen vor der Studienbehandlung vor, wird als Baselinewert der Durchschnitt der bis zu 3 letzten Messungen herangezogen. Für die PBO/SA-Behandlungssequenz müssen die letzten bis zu 3 nicht fehlenden Beurteilungen innerhalb von 45 Tagen erfolgen.
[7] Die Werte der Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) sind gleich der Domäne Physische Funktionsskala (8 Items). Auf eine separate Darstellung wird verzichtet.
[8] Für die Analysen der Daten aus der offenen Studienphase wurden die Personen nach der Zeit seit der ersten Dosis von Sebelipase alfa verglichen. In allen Analysen wurde eine Verschiebung der Visiten für Personen vorgenommen, die zu Placebo randomisiert wurden (PBO/SA-Gruppe), für die die Studienbesuche in der offenen Studienphase relativ zu Woche 22 geplant waren. Für die Personen, die zu Sebelipase alfa (SA-Gruppe) randomisiert wurden, wurde keine Verschiebung der Visiten durchgeführt. Jedoch bleibt unklar, wie die Verschiebung der Visiten vorgenommen wurde, da diese z. T. mehr als 22 Wochen in der PBO-Gruppe im Vergleich zur SA-Gruppe umfassen.

Abkürzungen: ES: Extension Set; MW: Mittelwert; PBO: Placebo; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung.

LAL-CL06

Der PedsQL-Fragebogen wurde allen Patientinnen und Patienten vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt waren. Somit wurden von Seiten des pU 18 Personen identifiziert, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt waren. Für 14/18 Personen (78 %) lagen Angaben zu Baseline vor. Die Ergebnisse des PedsQL-Fragebogens sind für die Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote von mindestens 70 % in der Tabelle 49 dargestellt.

Tabelle 49: Ergebnisse zum PedsQL in der Studie LAL-CL06 (Teilpopulation der FAS; Personen zwischen 5 und ≤ 18 Jahren)

LAL-CL06	**SA**			
Endpunkt Zeitpunkt	**N[1)]**	**n[2)]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline, n[3)] MW (SD)**
PedsQL[4)] – Gesamtscore (23 Items)[4)]				
Baseline[5)]	18	14	80,9 (14,97)	-
Woche 96	18	16	80,2 (11,59)	13 1,7 (10,77)
Woche 144	18	13	81,3 (11,78)	-
PedsQL[4)] – Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items)[6)]				
Baseline[5)]	18	14	85,9 (19,14)	-
Woche 96	18	16	87,3 (10,79)	13 3,4 (17,93)
Woche 144	18	13	87,5 (13,92)	-
PedsQL[4)] – Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Items)				
Baseline[5)]	18	14	78,2 (16,07)	-
Woche 96	18	16	76,5 (14,63)	13 0,8 (12,94)
Woche 144	18	13	78,5 (13,43)	-
PedsQL[4)] – Emotionale Funktionsskala (5 Items)				
Baseline[5)]	18	14	79,6 (18,45)	-

LAL-CL06	SA			
Endpunkt Zeitpunkt	**N[1)]**	**n[2)]**	**MW (SD)**	**Veränderung zu Baseline, n[3)] MW (SD)**
Woche 96	18	16	78,1 (16,42)	13 2,7 (15,22)
Woche 144	18	13	80,7 (15,92)	-
PedsQL[4)] – Soziale Funktionsskala (5 Items)				
Baseline[5)]	18	14	85,0 (17,76)	-
Woche 96	18	16	83,4 (22,49)	13 2,7 (23,24)
Woche 144	18	13	89,3 (15,30)	-
PedsQL[4)] – Schulische Funktionsskala (5 Items)				
Baseline[5)]	18	14	70,0 (20,10)	-
Woche 96	18	16	67,8 (16,83)	13 -3,1 (21,46)
Woche 144	18	13	67,7 (17,87)	-

[1)] Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt sind (Subpopulation der FAS).
[2)] Anzahl der Personen mit verfügbaren Daten zur jeweiligen Visite.
[3)] Anzahl der verfügbaren Personen für die Veränderung zu Baseline.
[4)] Der PedsQL umfasst 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.
[5)] Baseline ist der Durchschnittswert der 3 letzten Messwerte vor der ersten Dosis mit Sebelipase alfa.
[6)] Die Werte der Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) entsprechen ebenfalls der Domäne Physische Funktionsskala (8 Items). Auf eine separate Darstellung wird verzichtet.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung.

3.5 Sicherheit

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten für die Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06 und LAL-CL08 sowie für das Register ALX-LALD-501 dargestellt.

In der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurden UE jeweils für beide Behandlungsarme für die doppelblinde als auch für die offene Studienphase dargestellt. Die offene Studienphase begann ab Woche 22 mit der Behandlung der PBO/SA-Gruppe mit Sebelipase alfa. Für die Studie wurden keine Beobachtungszeiten vorgelegt. Jedoch brach nur eine Person in der SA-Gruppe und keine Person in der PBO-Gruppe die doppelblinde Studienphase ab. Es wird angenommen, dass die medianen Expositionszeiten zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar sind. In die sich anschließende offene Studienphase von 130 Wochen wurden alle 66 Personen aufgenommen, von denen nach Beendigung der offenen Studienphase (Extensionsphase) insgesamt 26 (72 %) Personen der Behandlungsgruppe SA/SA und 21 (70 %) Personen der Behandlungsgruppe PBO/SA in die sich daran weiter anschließende offene erweiterte Studienphase von 104 Wochen übergingen. Es beendeten letztendlich 67 % der Behandlungsgruppe SA/SA bzw. 63 % der Personen der Behandlungsgruppe PBO/SA die gesamte Studienphase (doppelblinde sowie die 2 offenen Studienphasen). Angaben zur medianen Expositionsdauer liegen für die einzelnen Studienphasen nicht vor.

Die mediane Expositionsdauer (min; max) der Studie LAL-CL06 betrug 144 Wochen (61; 145). Die mediane Expositionsdauer der Studie LAL-CL03 betrug im Median (min; max) 241,7 Wochen (0; 262) und 147,6 Wochen (3; 160) in der Studie LAL-CL08.

Für das Register ALX-LALD-501 wurden UE ab Einschluss in das Register erfasst. Entgegen der definierten Studienpopulationen (Tabelle 23, n = 16 [Säuglinge]; n = 113 [Kinder und Erwachsene]) basieren die nachfolgenden Angaben zur Sicherheit auf der Sicherheitspopulation (n = 18 [Säuglinge]; n = 118 [Kinder und Erwachsene]). Diese umfasst alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden unabhängig einer bestätigten LAL-Diagnose und beinhalten somit 2 (16 vs. 18) bzw. 5 Personen (113 vs. 118) mehr als die definierte Studienpopulation. Für die Sicherheitspopulationen liegen keine Angaben zu den Beobachtungszeiten vor.

Für Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (jemals mit SA behandelt, n = 113) fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer. Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (jemals mit SA behandelt, n = 16) wurden bis zum Datenschnitt im Median (min; max) 1,1 Jahre (0,0; 2,9) im Register beobachtet. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter betrug im Median (min; max) 4,1 Jahre (2,5; 8,8) und für Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter 3,67 Jahre (0,6; 8,1). Zu beachten sind die unterschiedlichen Behandlungszeiten der Personen innerhalb der Behandlungsgruppen. Aus diesem Grund wurden Inzidenzraten für die zusammenfassenden UE und UE von besonderem Interesse berechnet. Diese sind definiert als Anzahl der Personen mit dem jeweiligen Ereignis dividiert durch die Personenjahre der Exposition bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses oder, falls bei keiner Person das Ereignis eintrat, dem Tag der letzten Behandlung im Nachbeobachtungszeitraum. Jedoch bleibt unklar, inwieweit Annahmen zur Eignung der Inzidenzraten als erfüllt angesehen werden können, wie gleichmäßig verteiltes Auftreten der UE über die Beobachtungszeit und niedrige Häufigkeiten der UE. Da keine Angaben hierzu identifiziert werden konnten, wird auf eine Darstellung der Inzidenzraten verzichtet.

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

LAL-CL02 (ARISE)

In Tabelle 50 ist die Zusammenfassung der UE während der doppelblinden Behandlungsphase und Extensionsphase dargestellt. Für die doppelblinde Studienphase wurden für das Nutzendossier (Modul 4) post hoc Effektschätzer berechnet. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 50: LAL-CL02 (ARISE): Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der doppelblinden und der offenen Studienphase

	Doppelblinde Studienphase[1)]			Offene Studienphase[2)]	
Personen mit …	**SA N = 36 n (%)**	**PBO N = 30 n (%)**	**RR [95%-KI][3)] p-Wert[3)]**	**SA/SA[4)] N = 36 n (%)**	**PBO/SA[5)] N = 30 n (%)**
UE	31 (86)	28 (93)	-	35 (97)	29 (97)
Schwere UE	3 (8)	1 (3)	2,50 [0,27; 22,81] 0,417	3 (8)	3 (10)
SUE	2 (6)	1 (3)	1,67 [0,16; 17,49] 0,670	6 (17)	5 (17)

	Doppelblinde Studienphase[1)]			Offene Studienphase[2)]	
Personen mit …	**SA N = 36 n (%)**	**PBO N = 30 n (%)**	**RR [95%-KI][3)] p-Wert[3)]**	**SA/SA[4)] N = 36 n (%)**	**PBO/SA[5)] N = 30 n (%)**
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (3)	0 (0)	k. A.	0 (0)	0 (0)

[1)] Die Studiendauer der doppelblinden Phase betrug 20 Wochen. Konkrete Angaben zu den eigentlichen Expositionszeiten konnten jedoch nicht identifiziert werden. Jedoch brach nur eine Person in der Interventionsgruppe und keine Person in der Kontrollgruppe die doppelblinde Studienphase ab. Es wird angenommen, dass die medianen Expositionszeiten zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar sind. Es wurden die UE für die doppelblinde Phase ab Erhalt des Prüfpräparats bis Ende der doppelblinden Phase dargestellt.
[2)] In der offenen Studienphase erhielten alle Personen Sebelipase alfa. Die Behandlung mit Sebelipase alfa für die PBO/SA-Gruppe sollte ab Woche 22 beginnen. Angaben zur medianen Expositionsdauer liegen für die einzelnen Studienphasen nicht vor. Personen gingen nach der doppelblinden Phase in die offene Phase über.
[3)] Post hoc für Modul 4 berechnet. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus einem log-binomialen Modell bestimmt (für n > 0) bestimmt. Unklar ist, ob für die a priori definierten Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.
[4)] SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.
[5)] PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PBO: Placebo; RR: relatives Risiko, SA: Sebelipase alfa; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis

In Tabelle 51 sind die Ergebnisse der Zusammenfassung der UE der Studie LAL-CL06 dargestellt.

Tabelle 51: LAL-CL06: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (FAS-Population)

Personen mit mindestens einem …	**LAL-CL06[1)] N = 31 n (%)**
UE	31 (100)
Schwere UE[2)]	4 (13)
SUE	10 (32)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (3)

[1)] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL06 betrug im Median (min; max) 144 Wochen (61; 145).
[2)] Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model" Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

LAL-Mangel im Säuglingsalter

In Tabelle 52 sind die Ergebnisse zu den UE der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 dargestellt. Es traten in beiden Studien bei allen Personen SUE auf. Bei 60 % der Personen kam es aufgrund von UE zu einem Therapieabbruch in der Studie LAL-CL08.

Tabelle 52: LAL-CL03/LAL-CL08: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (FAS-Population)

Personen mit mindestens einem …	**LAL-CL03 (VITAL)[1)] N = 9 n (%)**	**LAL-CL08[2)] N = 10 n (%)**
UE	9 (100)	10 (100)
Schwere UE	4 (44)[3)]	7 (70)[4)]
SUE	9 (100)	10 (100)

Personen mit mindestens einem …	LAL-CL03 (VITAL)[1)] N = 9 n (%)	LAL-CL08[2)] N = 10 n (%)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führt	0 (0)	6 (60)[5)]

[1)] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL03 betrug im Median (min; max) 241,7 Wochen (0; 262).
[2)] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL08 betrug im Median 147, 6 Wochen (3; 160).
[3)] Der Schweregrad von UE wurde mittels CTCAE Version 4.0 ermittelt.
[4)] Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model" Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.
[5)] Es bestehen inkonsistente Angaben in den Studienunterlagen, da hier 0 (0 %) Personen angegeben werden. Die Erläuterung zu den 6 (60 %) Personen beinhaltet den permanenten Abbruch der Studienmedikation bzw. das Zurückhalten der Medikation.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Registerstudie ALX-LALD-501

ALX-LALD-501

In Tabelle 53 sind die zusammenfassenden UE der beiden Subpopulationen für das Register ALX-LALD-501 zusammengefasst. Entgegen der definierten Studienpopulationen (Tabelle 23, n = 16 [Säuglinge]; n = 113 [Kinder und Erwachsene]) basieren die nachfolgenden Angaben auf der Sicherheitspopulation (n = 18 [Säuglinge]; n = 118 [Kinder und Erwachsene]). Diese beinhalten 2 bzw. 5 Personen mehr, die keinen bestätigten LAL-Mangel aufweisen mussten.

Tabelle 53: ALX-LALD-501: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die globalen Patienten und Patientinnen für die Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01. Juni 2020)

Personen mit mindestens einem …	ALX-LALD-501[1)]	
	Säuglinge[2)] N = 18 n (%)	Kinder und Erwachsene[3)] N = 118 n (%)
UE	9 (50)	41 (35)
Schwere UE[4)]	2 (11)	2 (2)
SUE	6 (33)	10 (9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte[5)]	1 (6)	0 (0)

[1)] Es wurden alle UE ab Einschluss in das Register für die Sicherheitspopulation erfasst. Diese umfasste alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, ohne eine bestätigte LAL-Diagnose aufweisen zu müssen (Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter: N = 118 und Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter: N = 18).
[2)] Angaben zur Beobachtungszeit liegen für die Sicherheitspopulation (n = 18) nicht vor. Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (jemals mit SA behandelt, n = 16) wurden bis zum Datenschnitt im Median (min; max) 1,1 Jahre (0,0; 2,9) im Register beobachtet. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter betrug im Median (min; max) 4,1 Jahre (2,5; 8,8).
[3)] Angaben zur Beobachtungszeit liegen für die Sicherheitspopulation (n = 118) als auch für die Studienpopulation (n = 113) nicht vor. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 113) betrug im Median (min; max) 3,67 Jahre (0,6; 8,1).
[4)] Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model" Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.
[5)] Angaben aus Modul 4.

Abkürzungen: LAL: Lyosomal Acid Lipase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

3.5.1 Unerwünschte Ereignisse

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Studie LAL-CL02 (ARISE)

In Tabelle 54 sind die Ergebnisse für die doppelblinde und die offene Studienphase dargestellt.

Für die doppelblinde Phase wurden folgende UE in der Interventionsgruppe häufiger als in der Kontrollgruppe beobachtet (≥ 10 %): SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SA vs. PBO: 44 % vs. 30 %), „Oropharyngeale Schmerzen“ (17 % vs. 3 %), SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (33 % vs. 23 %), „Kardiologische Erkrankungen“ (10 % vs. 0 %). Folgende UE traten häufiger in der Kontrollgruppe als in der Interventionssgruppe auf: SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (44 % vs. 67 %).

Tabelle 54: LAL-CL02 (ARISE): UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Behandlungsarm je Studienphase, FAS-Population

MedDRA[1] Systemorganklasse Preferred Term	**Doppelblinde Studienphase[2)3)]**			**Offene Studienphase[3)4)]**	
	SA N = 36 n (%)	**PBO N = 30 n (%)**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**SA/SA[5)] N = 36 n (%)**	**PBO/SA[6)] N = 30 n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**16 (44)**	**11 (37)**	**k. A.**	**22 (61)**	**22 (73)**
Diarrhö	6 (17)	5 (17)	k. A.	7 (19)	11 (37)
Erbrechen	3 (8)	3 (10)	k. A.	9 (25)	7 (23)
Abdominaler Schmerz	-	-	k. A.	7 (19)	9 (30)
Obstipation	-	-	k. A.	4 (11)	4 (13)
Übelkeit	-	-	k. A.	5 (14)	3 (10)
Schmerzen im Oberbauch	-	-	k. A.	10 (28)	3 (10)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**16 (44)**	**20 (67)**	**k. A.**	**29 (81)**	**27 (90)**
Infektion der oberen Atemwege	6 (17)	6 (20)	k. A.	10 (28)	5 (17)
Atemwegsinfektion	-	-	k. A.	3 (8)	5 (17)
Virale Infektionen der Atemwege	-	-	k. A.	0 (0)	4 (13)
Nasopharyngitis	4 (11)	3 (10)	k. A.	17 (47)	14 (47)
Rhinitis	2 (6)	3 (10)	k. A.	4 (11)	9 (30)
Sinusitis	-	-	k. A.	4 (11)	0 (0)
Tonsillitis	2 (6)	4 (13)	k. A.	4 (11)	3 (10)
Pharyngitis	0 (0)	5 (17)	k. A.	6 (17)	5 (17)
Gastroenteritis	-	-	k. A.	5 (14)	8 (27)
Bronchitis	-	-	k. A.	2 (6)	3 (10)
Influenza	-	-	k. A.	4 (11)	1 (3)
Bindehautentzündung	-	-	k. A.	1 (3)	3 (10)

MedDRA[1] Systemorganklasse Preferred Term	Doppelblinde Studienphase[2)3)]			Offene Studienphase[3)4)]	
	SA N = 36 n (%)	PBO N = 30 n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	SA/SA[5] N = 36 n (%)	PBO/SA[6] N = 30 n (%)
Herpes simplex	-	-	k. A.	0	3 (10)
Virale Infektion	-	-	k. A.	0	3 (10)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**16 (44)**	**9 (30)**	**k. A.**	**17 (47)**	**17 (57)**
Oropharyngeale Schmerzen	6 (17)	1 (3)	k. A.	5 (14)	6 (20)
Nasenbluten	4 (11)	6 (20)	k. A.	5 (14)	5 (17)
Husten	3 (8)	3 (10)	k. A.	12 (33)	9 (30)
Rhinorrhoe	-	-	k. A.	8 (22)	5 (17)
Allergische Rhinitis	-	-	k. A.	4 (11)	5 (17)
Verstopfte Nase	-	-	k. A.	5 (14)	0 (0)
Asthma	-	-	k. A.	2 (6)	3 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**13 (36)**	**10 (33)**	**k. A.**	**22 (61)**	**18 (60)**
Pyrexie	7 (19)	6 (20)	k. A.	15 (42)	9 (30)
Fatigue	-	-	k. A.	3 (8)	3 (10)
Brustschmerzen	-	-	k. A.	1 (3)	4 (13)
Erkrankungen des Nervensystems	**12 (33)**	**7 (23)**	**k. A.**	**22 (61)**	**15 (50)**
Kopfschmerzen	10 (28)	6 (20)	k. A.	19 (53)	12 (40)
Benommenheit	-	-	k. A.	6 (17)	3 (10)
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	**7 (19)**	**6 (20)**	**k. A.**	**18 (50)**	**14 (47)**
Bewegungsschmerzen	1 (3)	3 (10)	k. A.	-	-
Bänderverstauchung	-	-	k. A.	4 (11)	3 (10)
Prellung	-	-	k. A.	5 (14)	2 (7)
Hautabrieb	-	-	k. A.	4 (11)	1 (3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**6 (17)**	**6 (20)**	**k. A.**	**10 (28)**	**18 (60)**
Ausschlag	1 (3)	3 (10)	k. A.	2 (6)	4 (13)
Urtikaria	-	-	k. A.	3 (8)	5 (17)
Dermatitis allergisch	-	-	k. A.	0	6 (20)
Pruritus	-	-	k. A.	0	4 (13)
Untersuchungen	**5 (14)**	**3 (10)**	**k. A.**	**11 (31)**	**6 (20)**

MedDRA[1] Systemorganklasse Preferred Term	Doppelblinde Studienphase[2)3)]			Offene Studienphase[3)4)]	
	SA N = 36 n (%)	PBO N = 30 n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	SA/SA[5] N = 36 n (%)	PBO/SA[6] N = 30 n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**4 (11)**	**2 (7)**	**k. A.**	**18 (50)**	**11 (37)**
Arthralgie	-	-	k. A.	3 (8)	4 (13)
Myalgie	-	-	k. A.	0	3 (10)
Psychiatrische Erkrankungen	**4 (11)**	**1 (3)**	**k. A.**	**5 (14)**	**4 (13)**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**-**	**-**	**k. A.**	**6 (17)**	**4 (13)**
Dysmenorrhoe	-		k. A.	3 (8)	4 (13)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung	**-**	**-**	**k. A.**	**11 (31)**	**7 (23)**
Vitamin-D-Mangel	-	-	k. A.	8 (22)	4 (13)
Erkrankungen des Immunsystems	**-**	**-**	**k. A.**	**5 (14)**	**4 (13)**
Saisonale Allergie	-	-	k. A.	4 (11)	2 (7)
Kardiologische Erkrankungen	**0 (0)**	**3 (10)**	**k. A.**	**-**	**-**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**-**	**-**	**k. A.**	**3 (8)**	**6 (20)**
Augenerkrankung	**-**	**-**	**k. A.**	**5 (14)**	**7 (23)**
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	**0**	**0**	**k. A.**	**2 (6)**	**4 (13)**
Hepatobiliäre Erkrankungen	**-**	**-**	**k. A.**	**1 (3)**	**3 (10)**
Vaskuläre Erkrankungen	**-**	**-**	**k. A.**	**2 (6)**	**3 (10)**

[1)] Für die doppelblinde Phase wird im Studienbericht MedDRA V15.1 und für die offene Studienphase MedDRA V20.1. angegeben.
[2)] Die Studiendauer der doppelblinden Phase betrug 20 Wochen. Konkrete Angaben zu den eigentlichen Expositionszeiten konnten jedoch nicht identifiziert werden. Jedoch brach nur eine Person in der Interventionsgruppe und keine Person in der Kontrollgruppe die doppelblinde Studienphase ab. Es wird angenommen, dass die medianen Expositionszeiten zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar sind. Es wurden die UE für die doppelblinde Phase ab Erhalt des Prüfpräparats bis Ende der doppelblinden Phase dargestellt.
[3)] Sofern ein UE in einer der beiden Studien in den Studienunterlagen nicht gelistet war, wurde dies in der Tabelle beim SOC bzw. beim PT mit 0 vermerkt. Sofern die Rücklaufquoten für das SOC oder PT nicht erfüllt wurden, wurde dies in der Tabelle mit einem Spiegelstrich (–) vermerkt.
[4)] In der offenen Studienphase erhielten alle Personen Sebelipase alfa. Die Behandlung mit Sebelipase alfa für die PBO/SA-Gruppe sollte ab Woche 22 beginnen. Angaben zur medianen Expositionsdauer liegen für die einzelnen Studienphasen nicht vor. Personen gingen nach der doppelblinden Phase in die offene Phase über.
[5)] SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.
[6)] PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO: Placebo; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SA: Sebelipase alfa; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

LAL-CL06

In Tabelle 55 sind die UE mit Inzidenz ≥ 10 % für die FAS-Population der Studie LAL-CL06 dargestellt.

Tabelle 55: LAL-CL06: UE mit Inzidenz ≥ 10 % (FAS-Population)

MedDRA V19.1 **Systemorganklasse (SOC)** Preferred Term (PT)	**LAL-CL06[1)]** **N = 31** **n (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**30 (97)**
Nasopharyngitis	14 (45)
Infektion der oberen Atemwege	10 (32)
Infektion der Atemwege	7 (23)
Pharyngitis	7 (23)
Gastroenteritis	7 (23)
Konjunktivitis	4 (13)
Bronchitis	3 (10)
Ohrenentzündungen	3 (10)
Augenentzündung	3 (10)
Herpes, oral	3 (10)
Influenza	3 (10)
Akute Mittelohrentzündung	3 (10)
Sinusitis	3 (10)
Rhinitis	3 (10)
Infektion des Harntrakts	3 (10)
Gastrointestinale Erkrankungen	**22 (71)**
Diarrhö	13 (42)
Abdominale Schmerzen	12 (39)
Erbrechen	10 (32)
Oberbauchschmerzen	6 (19)
Obstipation	3 (10)
Übelkeit	3 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**22 (71)**
Pyrexie	17 (55)
Fatigue	3 (10)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums	**20 (65)**
Husten	8 (26)
Epistaxis	7 (23)
Oropharyngealer Schmerz	5 (16)
Katarrh	3 (10)

MedDRA V19.1 Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)	LAL-CL06[1)] N = 31 n (%)
Rhinorrhoe	3 (10)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**16 (52)**
Ekchymose	4 (13)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**13 (42)**
Vitamin-D-Mangel	6 (19)
Erkrankungen des Nervensystems	**13 (42)**
Kopfschmerzen	10 (32)
Schwindel	3 (10)
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	**12 (39)**
Prellung	6 (19)
Verletzung der Gliedmaßen	3 (10)
Untersuchungen	**9 (29)**
Erhöhte Körpertemperatur	3 (10)
Erkrankungen des Auges	**7 (23)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**6 (19)**
Gefäßerkrankungen	**6 (19)**
Hämatom	3 (10)
Hepatobiliäre Erkrankungen	**5 (16)**
Erkrankungen der Niere und Harnwege	**5 (16)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**4 (13)**
Erkrankungen des Immunsystems	**4 (13)**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**4 (13)**

[1)] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL06 betrug im Median (min; max) 144 Wochen (61; 145).

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklassen; UE: Unerwünschtes Ereignis

ALX-LALD-501

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz (≥ 10 %) traten bei Patientinnen und Patienten, die jemals mit SA behandelt wurden, im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 18 Personen (15,3 %) auf. Entgegen der a priori definierten Studienpopulation (Tabelle 23, n = 113) basieren die nachfolgenden Angaben auf der Sicherheitspopulation (n = 118). Diese beinhaltet 5 Personen mehr, die keinen bestätigten LAL-Mangel aufweisen mussten.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

LAL-CL03 und LAL-CL08

In Tabelle 56 sind die Ergebnisse zu UE bei mindestens 2 Personen der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 dargestellt.

Tabelle 56: LAL-CL03 und LAL-CL08: UE, die bei mindestens 2 Personen in mindestens einer Studie auftraten (FAS-Population)

MedDRA[1)] Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)	**LAL-CL03 (VITAL)[2)3)] N = 9 n (%)**	**LAL-CL08[3)4)] N = 10 n (%)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**6 (67)**	**9 (90)**
Eisenmangelanämie	2 (22)	2 (20)
Lymphadenopathie	2 (22)	3 (30)
Anämie	4 (44)	3 (30)
Febrile Neutropenie	0	3 (30)
Neutropenie	0	2 (20)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	**5 (56)**	**8 (80)**
Bradykardie	2 (22)	4 (40)
Tachykardie	2 (22)	8 (80)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	**2 (22)**	**3 (30)**
Hydrozele	2 (22)	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**2 (22)**	**0**
Ohrenschmerzen	2 (22)	0
Erkrankungen des Auges	**2 (22)**	**6 (60)**
Augenlid-Ödem	0	3 (30)
Augenausfluss	0	2 (20)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	**8 (89)**	**10 (100)**
Diarrhö	6 (67)	9 (90)
Erbrechen	6 (67)	9 (90)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	2 (22)	-
Hämatochezie	2 (22)	0
Abdominelle Schmerzen	3 (33)	3 (30)
Oberbauchschmerzen	-	3 (30)
Zahnen	3 (33)	5 (50)
Obstipation	-	4 (40)
Abdominale Distension	-	3 (30)
Blähungen	-	3 (30)
Gastritis	-	2 (20)
Lippenschwellung	0	2 (20)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**6 (67)**	**10 (100)**
Pyrexie	5 (56)	10 (100)
Hyperthermie	2 (22)	0
Schwellung an der Einstichstelle	-	2 (20)

MedDRA[1)] **Systemorganklasse (SOC)** Preferred Term (PT)	**LAL-CL03 (VITAL)[2)3)]** **N = 9** **n (%)**	**LAL-CL08[3)4)]** **N = 10** **n (%)**
Paravasation an der Katheterstelle	-	2 (20)
Peripheres Ödem	-	3 (30)
Schmerzen	-	4 (40)
Schleimhautentzündung	0	3 (30)
Rötung an der Einstichstelle	0	3 (30)
Mit dem Gerät verbundene Komplikation	0	3 (30)
Granulom an der Einstichstelle	0	2 (20)
Austritt an der Einstichstelle	0	2 (20)
Absonderung an der Einstichstelle	0	2 (20)
Gesichtsödem	-	2 (20)
Hypothermie	-	2 (20)
Hepatobiliäre Erkrankungen	**2 (22)**	**3 (30)**
Hepatische Verkalkung	0	2 (20)
Erkrankungen des Immunsystems	**0**	**3 (30)**
Überempfindlichkeit	0	2 (20)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**6 (67)**	**10 (100)**
Gerätebezogene Sepsis	-	5 (50)
Virale Gastroenteritis	-	2 (20)
Pfeiffersches Drüsenfieber	-	0
Influenza	-	3 (30)
Tonsillitis	-	3 (30)
Konjunktivitis	2 (22)	0
Bronchiolitis	2 (22)	0
Virale Ohreninfektion	2 (22)	0
Pilzinfektion der Haut	2 (22)	0
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	2 (22)	0
Infektion der oberen Atemwege	2 (22)	6 (60)
Harnwegsinfekt	2 (22)	-
Gastroenteritis	4 (44)	7 (70)
Nasopharyngitis	5 (56)	4 (40)
Rhinitis	5 (56)	5 (50)
Infektion der Katheterstelle-Einstichstelle	3 (33)	0
Gerätebezogene Infektion	3 (33)	6 (66)
Ohreninfektion	3 (33)	-
Pharyngitis	3 (33)	0

MedDRA[1)] **Systemorganklasse (SOC)** Preferred Term (PT)	**LAL-CL03 (VITAL)[2)3)]** **N = 9** **n (%)**	**LAL-CL08[3)4)]** **N = 10** **n (%)**
Windpocken	3 (33)	0
Virusinfektion	3 (33)	-
Sepsis	0	6 (60)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	5 (50)
Rhinovirus-Infektion	0	4 (40)
Parainfluenzavirus-Infektion	0	4 (40)
Stoma-Stellen-Infektion	0	3 (30)
Norovirus-Gastroenteritis	0	3 (30)
Rotavirus-Gastroenteritis	0	3 (30)
Virale Infektion der Atemwege	0	2 (20)
Infektion der unteren Atemwege	0	2 (20)
Candida-Infektion	0	2 (20)
Zellulitis	0	2 (20)
Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV)	0	2 (20)
Staphylokokkeninfektion	0	2 (20)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**5 (56)**	**9 (90)**
Prellung	-	2 (20)
Sturz	-	2 (20)
Kopfverletzung	-	2 (20)
Platzwunde	-	-
Stoma-Erythem	0	3 (30)
Hypergranulation an der Stomastelle	0	2 (20)
Verfahrensbedingte Schmerzen	0	2 (20)
Hautabrieb	0	2 (20)
Untersuchungen	**8 (89)**	**10 (100)**
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	-	2 (20)
Körpertemperatur erhöht	-	3 (30)
Vitamin D erniedrigt	-	3 (30)
Vitamin E erniedrigt	-	3 (30)
Vermindertes Gewicht	-	2 (20)
Blutalbumin erniedrigt	2 (22)	2 (20)
Gesamtprotein erniedrigt	2 (22)	3 (30)
Atemfrequenz erhöht	0	4 (40)
Blutkalzium erhöht	0	3 (30)
Herzfrequenz erhöht	0	3 (30)

MedDRA[1)] **Systemorganklasse (SOC)** Preferred Term (PT)	**LAL-CL03 (VITAL)[2)3)]** **N = 9** **n (%)**	**LAL-CL08[3)4)]** **N = 10** **n (%)**
Leberfunktionstest abnormal	0	3 (30)
Serumferritin erhöht	0	3 (30)
Blutdruck erhöht	0	2 (20)
Medikamentenspezifischer Antikörper vorhanden	0	2 (20)
Blutkalium erniedrigt	0	2 (20)
Bluttriglyzeride erhöht	0	2 (20)
Blutcholesterol erhöht	0	2 (20)
Körpertemperatur abnormal	0	2 (20)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**6 (67)**	**9 (90)**
Hyperglykämie	-	2 (20)
Hypernatriämie	-	3 (30)
Hypokalzämie	-	4 (40)
Verminderter Appetit	2 (22)	0
Dehydrierung	2 (22)	4 (40)
Metabolische Azidose	2 (22)	-
Vitamin-E-Mangel	2 (22)	-
Vitamin-K-Mangel	2 (22)	0
Vitamin-D-Mangel	3 (33)	3 (30)
Fütterungsstörung	0	3 (30)
Unterernährung	0	3 (30)
Hypokaliämie	0	3 (30)
Hypoalbuminämie	0	3 (30)
Hypovitaminose	0	3 (30)
Elektrolyt-Ungleichgewicht	0	2 (20)
Flüssigkeitsüberschuss	0	2 (20)
Erkrankungen des Nervensystems	**2 (22)**	**-**
Produktprobleme	**2 (22)**	**9 (90)**
Verschluss des Gerätes	0	6 (60)
Gerätedislokation	-	2 (20)
Psychiatrische Erkrankungen	**2 (22)**	**6 (60)**
Reizbarkeit	-	6 (60)
Agitation	-	5 (50)
Unruhe	0	2 (20)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	-	**5 (50)**
Proteinurie	-	2 (20)

MedDRA[1)] Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)	**LAL-CL03 (VITAL)[2)3)] N = 9 n (%)**	**LAL-CL08[3)4)] N = 10 n (%)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums	**7 (78)**	**9 (90)**
Oropharyngeale Schmerzen	2 (22)	2 (20)
Rhinorrhoe	2 (22)	6 (60)
Husten	5 (56)	6 (60)
Störung der Atmung	0	7 (70)
Epistaxis	0	5 (50)
Verstopfte Nase	0	5 (50)
Keuchen	-	5 (50)
Tachypnoe	-	4 (40)
Interstitielle Lungenerkrankung	0	2 (20)
Niesen	-	2 (20)
Einsatz der Atemhilfsmuskulatur	-	2 (20)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**6 (67)**	**9 (90)**
Pruritus	-	4 (40)
Erythema	2 (22)	-
Windeldermatitis	4 (44)	6 (60)
Ekzem	3 (33)	3 (30)
Hautausschlag	3 (33)	4 (40)
Urtikaria	3 (33)	4 (40)
Pigmentationsstörung	0	3 (30)
Erkrankungen der Haut	0	3 (30)
Trockene Haut	0	3 (30)
Generalisierter Pruritus	0	2 (20)
Hautausschlag makulopapulös	0	2 (20)
Juckender Pruritus	0	2 (20)
Gefäßerkrankungen	**4 (44)**	**8 (80)**
Blässe	2 (22)	0
Hypertonie	-	4 (40)
Schlechter venöser Zugang	-	2 (20)
Hypotension	-	2 (20)

[1)] Für die Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 wurde MedDRA V20.1 verwendet.
[2)] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL03 betrug im Median (min; max) 241,7 Wochen (0; 262).
[3)] Sofern ein UE in einer der beiden Studien in den Studienunterlagen nicht gelistet wurde, wurde dies in der Tabelle beim SOC bzw. beim PT mit 0 vermerkt. Sofern die Rücklaufquoten für das SOC oder PT nicht erfüllt wurden, wurde dies in der Tabelle mit einem Spiegelstrich (–) vermerkt.
[4)] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL08 betrug im Median (min; max) 147,6 Wochen (3; 160).

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklassen; UE: Unerwünschtes Ereignis

ALX-LALD-501

Die Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse (≥10 %) bei Patientinnen und Patienten, die jemals mit SA behandelet wurden, sind in Tabelle 57 dargestellt. Entgegen der definierten Studienpopulation (Tabelle 23, n = 16), basieren die nachfolgenden Angaben auf der Sicherheitspopulation (n = 18). Diese beinhaltet zwei Personen mehr, die keinen bestätigten LAL-Mangel aufweisen mussten.

Tabelle 57: ALX-LALD-501: UE mit Inzidenz ≥ 10 % für die Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01. Juni 2020)

MedDRA[1)] Systemorganklassen (SOC) Preferred Term (PT)	**ALX-LALD-501[2)] Säuglinge[3)] N = 18 n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**6 (33)**
Diarrhö	6 (33)
Erbrechen	4 (22)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**7 (39)**
Pyrexie	7 (39)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**6 (33)**
Gerätebezogene Infektion	2 (11)
Gastroenteritis	2 (11)
Infektion der oberen Atemwege	**2 (11)**
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**2 (11)**
Untersuchungen	**2 (11)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**3 (17)**
Fehlende Bezeichnung „Missing Body System Term“	**2 (11)**

1) Keine Angaben zur MedDRA-Versionsnummer.
2) Es wurden alle UE ab Einschluss ins Register für die Sicherheitspopulation erfasst. Diese umfasste alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, unabhängig einer bestätigten LAL-D-Diagnose (N = 18).
3) Angaben zur Beobachtungszeit liegen für die Sicherheitspopulation (n = 18) nicht vor. Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (jemals mit SA behandelt, n = 16) wurden bis zum Datenschnitt im Median (min; max) 1,1 Jahre (0,0; 2,9) im Register beobachtet. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter betrug im Median (min; max) 4,1 Jahre (2,5; 8,8).

Abkürzungen: LAL: Lyosomal Acid Lipase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklassen; UE: Unerwünschtes Ereignis

3.5.2 Schwere unerwünschte Ereignisse

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

LAL-CL02 (ARISE)

Während der doppelblinden Studienphase konnten nur in der Interventionsgruppe schwere UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % beobachtet werden: SOC „Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen“ (Interventionsgruppe: n = 1 (6 %) vs. Kontrollgruppe: n = 0 (0 %).

Während der offenen Studienphase traten in den Behandlungsgruppen SA/SA und PBO/SA keine schweren UE mit Inzidenz ≥ 5 % auf.

LAL-CL06

Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % traten nur in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (3 Personen; 10 %) und im PT „Bauchschmerzen“ (2 Personen; 6 %) auf.

ALX-LALD-501

Es traten keine schweren UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % bei Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter auf.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

Studien LAL-CL03 und LAL-CL08

In Tabelle 58 sind schwere UE für die Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 dargestellt. Es wurden 2 unterschiedliche Bewertungssysteme verwendet (LAL-CL03: CTCAE Version 4.0 und LAL-CL08: „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model“).

Tabelle 58: LAL-CL03 und LAL-CL08: Schwere UE, die bei mindestens 2 Personen in mindestens einer Studie auftraten (FAS-Population)

MedDRA[1] Systemorganklassen Preferred Term	**LAL-CL03 (VITAL)[2)3)4)] N = 9 n (%)**	**LAL-CL08[4)5)6)] N = 10 n (%)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums	**-**	**4 (40)**
Atemstörung	-	3 (30)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**2 (22)**	**2 (20)**
Anämie	2 (22)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**2 (22)**	**3 (30)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**3 (33)**	**3 (30)**
Sepsis	-	2 (20)
Gerätebedingte Infektion	2 (22)	-
Herzerkrankungen	**-**	**4 (40)**
Tachykardie	-	3 (30)

MedDRA[1] Systemorganklassen Preferred Term	**LAL-CL03 (VITAL)[2][3][4] N = 9 n (%)**	**LAL-CL08[4][5][6] N = 10 n (%)**
Gefäßerkrankungen	**2 (22)**	**-**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**-**	**2 (20)**

[1] Für die Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 wurde MedDRA V20.1. verwendet.
[2] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL03 betrug im Median (min; max) 241,7 Wochen (0; 262).
[3] Der Schweregrad von UE wurde mittels CTCAE Version 4.0 ermittelt.
[4] Sofern ein UE in einer der beiden Studien in den Studienunterlagen nicht gelistet wurde, wurde dies in der Tabelle beim SOC bzw. beim PT mit 0 vermerkt. Sofern die Rücklaufquote für das SOC oder PT nicht erfüllt wurde, wurde dies in der Tabelle mit einem Spiegelstrich (–) vermerkt.
[5] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL08 betrug im Median (min; max) 147,6 Wochen (3; 160).
[6] Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model" Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full analysis set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklassen; UE: Unerwünschtes Ereignis

ALX-LALD-501

Die Ergebnisse für die schweren UE (≥ 5 %) bei Patientinnen und Patienten, die jemals mit SA behandelt wurden, sind in Tabelle 59 dargestellt. Entgegen der definierten Studienpopulation (Tabelle 23, n = 16) basieren die nachfolgenden Angaben auf der Sicherheitspopulation (n = 18). Diese beinhaltet 2 Personen mehr, die keinen bestätigten LAL-Mangel aufweisen mussten.

Tabelle 59: ALX-LALD-501: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % bei Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter in der Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01. Juni 2020)

MedDRA[1] Systemorganklassen (SOC) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**ALX-LALD-501[2][3] Säuglinge[4] N = 18 n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**1 (6)**
Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt	1 (6)
Hepatobiliäre Erkrankungen	**1 (6)**
Leberzirrhose	1 (6)
Leberversagen	1 (6)
Untersuchungen	**1 (6)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (6)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (6)

[1] Keine Angaben zur MedDRA-Versionsnummer.
[2] Es wurden alle UE ab Einschluss ins Register für die Sicherheitspopulation erfasst. Diese umfasste alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, unabhängig einer bestätigten LAL-D-Diagnose (N = 18).
[3] Der Schweregrad wurde mittels CTCAE V4.1 bewertet.
[4] Angaben zur Beobachtungszeit liegen für die Sicherheitspopulation (n = 18) nicht vor. Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (jemals mit SA behandelt, n = 16) wurden bis zum Datenschnitt im Median (min; max) 1,1 Jahre (0,0; 2,9) im Register beobachtet. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter betrug im Median (min; max) 4,1 Jahre (2,5; 8,8).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LAL: Lyosomal Acid Lipase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklassen; UE: Unerwünschtes Ereignis

3.5.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Studie LAL-CL02 (ARISE)

In der Studie LAL-CL02 (ARISE) traten während der doppelblinden Studienphase keine SUE mit einer Inzidenz ≥ 5 % auf, während in der offenen Studienphase in beiden Behandlungsgruppen SUE ≥ 5 % beobachtet werden konnten (Tabelle 60).

Tabelle 60: LAL-CL02 (ARISE): SUE mit Inzidenz ≥ 5 %, FAS-Population

MedDRA V19.1 Systemorganklasse Preferred Term	Doppelblinde Studienphase[1)2)]			Offene Studienphase[2)3)]	
	SA N = 36 n (%)	PBO N = 30 n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	SA/SA[4)] N = 36 n (%)	PBO/SA[5)] N = 30 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**-**	**-**	**-**	**1 (3)**	**2 (7)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**-**	**-**	**-**	**1 (3)**	**2 (7)**
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	**-**	**-**	**-**	**2 (6)**	**0 (0)**
Postprozedurale Hämorrhagie	-	-	-	2 (6)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**-**	**-**	**-**	**2 (6)**	**1 (3)**

[1)] Die Studiendauer der doppelblinden Phase betrug 20 Wochen. Es wurden die UE für die doppelblinde Phase ab Erhalt des Prüfpräparats bis Ende der doppelblinden Phase dargestellt. Konkrete Angaben zu den eigentlichen Expositionszeiten konnten nicht identifiziert werden. Jedoch brach nur eine Person in der Interventionsgruppe und keine Person in der Kontrollgruppe die doppelblinde Studienphase ab. Es wird angenommen, dass die medianen Expositionszeiten zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar sind.
[2)] Sofern ein UE in einer der beiden Studien in den Studienunterlagen nicht gelistet wurde, wurde dies in der Tabelle beim SOC bzw. beim PT mit 0 vermerkt. Sofern die Rücklaufquote für das SOC oder PT nicht erfüllt wurde, wurde dies in der Tabelle mit einem Spiegelstrich (–) vermerkt.
[3)] In der offenen Studienphase erhielten alle Personen Sebelipase alfa. Die Behandlung mit Sebelipase alfa für die PBO/SA-Gruppe sollte ab Woche 22 beginnen. Angaben zur medianen Expositionsdauer liegen für die einzelnen Studienphasen nicht vor. Personen gingen nach der doppelblinden Phase in die offene Phase über.
[4)] SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.
[5)] PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO: Placebo; PT: Preferred Term; SA: Sebelipase alfa; SOC: Systemorganklassen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

LAL-CL06

In der Studie LAL-CL06 sind folgende SUE mit Inzidenz ≥ 5 % während des Studienzeitraums aufgetreten: SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“: n = 3 (10 %), PT „abdominale Schmerzen: n = 2 (6 %).

ALX-LALD-501

SUE mit einer Inzidenz (≥ 5 %) traten bei Patientinnen und Patienten, die jemals mit SA behandelt wurden, im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf: 6 Personen (5 %). Entgegen der a priori definierten Studienpopulation (Tabelle 23, n = 113) basieren die nachfolgenden Angaben auf der Sicherheitspopulation (n = 118). Diese beinhaltet 5 Personen mehr, die keinen bestätigten LAL-Mangel aufweisen mussten.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

LAL-CL03 und LAL-CL08

In Tabelle 61 sind die SUE der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 dargestellt.

Tabelle 61: LAL-CL03 und LAL-CL08: SUE bei mindestens 2 Personen in einer Studie (FAS-Population)

MedDRA[1)] Systemorganklassen Preferred Term (PT)	**LAL-CL03 (VITAL)[2)3)] N = 9 n (%)**	**LAL-CL08[3)4)] N = 10 n (%)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**-**	**4 (40)**
Kardiologische Störungen	**2 (22)**	**6 (60)**
Tachykardie	-	5 (50)
Gastrointestinale Erkrankungen	**4 (44)**	**9 (90)**
Diarrhö	-	6 (60)
Übelkeit	-	7 (70)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**5 (56)**	**7 (70)**
Pyrexie	3 (33)	6 (60)
Blutung an Katheterstelle	0	2 (20)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**5 (56)**	**9 (90)**
Gastroenteritis	-	7 (70)
Gerätebedingte Sepsis	-	4 (40)
Sepsis	-	4 (40)
Infektion der oberen Atemwege	-	4 (40)
Gerätebezogene Infektion	2 (22)	3 (30)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	3 (30)
Zellulitis	0	2 (20)
Norovirus-Gastroenteritis	0	2 (20)
Rotavirus-Gastroenteritis	-	2 (20)
Gastroenteritis - viral	0	2 (20)
Infektion an der Katheterstelle	2 (22)	-
Influenza	0	2 (20)
Virale Parainfluenzainfektion	0	2 (20)
Rhinovirusinfektion	0	2 (20)
Stomainfektion	0	2 (20)
Tonsilitis	0	2 (20)
Virale Infektion	2 (22)	0
Untersuchungen	**-**	**5 (50)**

MedDRA[1)] Systemorganklassen Preferred Term (PT)	LAL-CL03 (VITAL)[2)3)] N = 9 n (%)	LAL-CL08[3)4)] N = 10 n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**3 (33)**	**5 (50)**
Dehydrierung	-	3 (30)
Störung der Nahrungsaufnahme	0	3 (30)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums	**0**	**6 (60)**
Atembeschwerden	0	3 (30)
Interstitielle Lungenerkrankung	0	2 (20)
Vaskuläre Erkrankungen	**2 (22)**	**6 (60)**
Schlechter venöser Zugang	-	2 (20)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**0**	**3 (30)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**0**	**3 (30)**
Urtikaria	0	3 (30)
Probleme mit dem Produkt	**-**	**2 (20)**
Psychiatrische Erkrankungen	**-**	**2 (20)**
Erkrankungen der Niere und Harnwege	**-**	**2 (20)**

[1)] Für die Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 wurde MedDRA V20.1 verwendet.
[2)] Die Studiendauer der Studie LAL-CL03 betrug im Median (min; max) 241,7 Wochen (0; 262).
[3)] Sofern ein UE in einer der beiden Studien in den Studienunterlagen nicht gelistet wurde, wurde dies in der Tabelle beim SOC bzw. beim PT mit 0 vermerkt. Sofern die Rücklaufquoten für das SOC oder PT nicht erfüllt wurden, wurde dies in der Tabelle mit einem Spiegelstrich (–) vermerkt.
[4)] Die Studiendauer der Studie LAL-CL08 betrug im Median (min; max) 147,6 Wochen (3; 160).

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklassen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

ALX-LALD-501

Für die Registerstudie ALX-LALD-501 sind die SUE mit Inzidenz ≥ 5 % bei Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter in Tabelle 62 dargestellt.

Tabelle 62: ALX-LALD-501: SUE bei mindestens 2 Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (Datenschnitt: 01. Juni 2020)

MedDRA[1)] Systemorganklassen (SOC) Preferred Term (PT)	ALX-LALD-501[2)] Säuglinge[3)] N = 18 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**2 (11)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**3 (17)**
Pyrexie	2 (11)

MedDRA[1)] Systemorganklassen (SOC) Preferred Term (PT)	**ALX-LALD-501[2)] Säuglinge[3)] N = 18 n (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**4 (22)**
Gerätebezogene Infektion	2 (11)
Infektion der oberen Atemwege	2 (11)

[1)] Keine Angaben zur MedDRA-Versionsnummer.
[2)] Es wurden alle UE ab Einschluss ins Register erfasst. Dies umfasste alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, unabhängig einer bestätigten LAL-D-Diagnose (N = 18).
[3)] Angaben zur Beobachtungszeit liegen für die Sicherheitspopulation (n = 18) nicht vor. Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (jemals mit SA behandelt, n = 16) wurden bis zum Datenschnitt im Median (min; max) 1,1 Jahre (0,0; 2,9) im Register beobachtet. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter betrug im Median (min; max) 4,1 Jahre (2,5; 8,8).

Abkürzungen: LAL: Lyosomal Acid Lipase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklassen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

3.5.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Studie LAL-CL02 (ARISE)

Eine Person im Sebelipase-alfa-Arm brach die Studienmedikation während der doppelblinden Studienphase aufgrund eines UE vorzeitig ab (IAR nach der 2. Infusion). Die Person, die die doppelblinde Studienphase abgebrochen hatte, wurde anschließend in der offenen Studienphase erneut mit Sebelipase alfa unter einem Desensibilisierungsprotokoll behandelt. Während der offenen Studienphase brach keine Person die Behandlung mit Sebelipase alfa aufgrund eines UE ab.

In der Studie LAL-CL06 brach eine Person die Therapie aufgrund eines UE ab. Der Grund hierfür war die Transplantation der Leber.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

In der Studie LAL-CL03 führte kein UE zum Therapieabbruch.

In der Studie LAL-CL08 führte gemäß Studienunterlagen ein UE zum Abbruch der Studienmedikation bei 6 Personen (60 %). In den Studienunterlagen liegen inkonsistente Angaben vor (Tabelle 52).

ALX-LALD-501

Gemäß den Angaben aus Modul 4 führte bei den Säuglingen (n = 18) ein UE bei einer Person zum Abbruch der Studienmedikation. Bei den Kindern und Erwachsenen (n = 118) trat kein UE auf, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte.

3.5.5 UE von besonderem Interesse

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

LAL-CL02

Die UE von besonderem Interesse für die doppelblinde und offene Studienphase der Studie LAL-CL02 sind in Tabelle 63 dargestellt.

Tabelle 63: LAL-CL02 (ARISE): UE von besonderem Interesse: Infusionsassoziierte Reaktionen (FAS-Population)

MedDRA V15.1. Systemorganklasse Preferred Term	**Doppelblinde Studienphase[1)2)]**			**Offene Studienphase[2)3)]**	
	SA N = 36 n (%)	**PBO N = 30 n (%)**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**SA/SA[4)] N = 36 n (%)**	**PBO/SA[5)] N = 30 n (%)**
Personen mit mindestens einer IAR	*2 (6)*	*4 (13)*	*k. A.*	*3 (8)*	*10 (33)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**1 (3)**	**0**	**k. A.**	**1 (3)**	**5 (17)**
Urtikaria	0	0	k. A.	1 (3)	4 (13)
Urtikaria papulös	0	0	k. A.	0	1 (3)
Pruritus	0	0	k. A.	0	3 (10)
Hautausschlag	1 (3)	0	k. A.	0	0
Hautausschlag papulös	0	0	k. A.	0	1 (3)
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort	**2 (6)**	**2 (7)**	**k. A.**	**1 (3)**	**6 (20)**
Pyrexie	0	1 (3)	k. A.	0	2 (7)
Paravasation an der Infusionsstelle	0	0	k. A.	1 (3)	1 (3)
Beschwerden in der Brust	1 (3)	0	k. A.	0	1 (3)
Urtikaria an der Infusionsstelle	0	0	k. A.	0	1 (3)
Schüttelfrost	0	0	k. A.	0	1 (3)
Schmerzen	0	0	k. A.	0	1 (3)
Ödem	1 (3)	0	k. A.	0	0
Fatigue	0	1 (3)	k. A.	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**1 (3)**	**0**	**k. A.**	**1 (3)**	**1 (3)**
Abdominaler Schmerz	0	0	k. A.	1 (3)	0
Diarrhö	0	0	k. A.	0	1 (3)
Übelkeit	1 (3)	0	k. A.	0	1 (3)
Untersuchungen	**1 (3)**	**1 (3)**	**k. A.**	**0**	**2 (7)**
Körpertemperatur erhöht	1 (3)	1 (3)	k. A.	0	2 (7)

MedDRA V15.1. Systemorganklasse Preferred Term	Doppelblinde Studienphase[1)2)]			Offene Studienphase[2)3)]	
	SA N = 36 n (%)	PBO N = 30 n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	SA/SA[4)] N = 36 n (%)	PBO/SA[5)] N = 30 n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**1 (3)**	**1 (3)**	**k. A.**	**0**	**2 (7)**
Dyspnoe	1 (3)	1 (3)	k. A.	0	1 (3)
Tachypnoe	0	0	k. A.	0	1 (3)
Kehlkopfödem	1 (3)	0	k. A.	0	0
Vaskuläre Erkrankungen	**0**	**0**	**k. A.**	**0**	**1 (3)**
Hyperämie	0	0	k. A.	0	1 (3)
Kardiologische Erkrankungen	**0**	**0**	**k. A.**	**0**	**1 (3)**
Tachykardie	0	0	k. A.	0	1 (3)
Erkrankungen der Augen	**0**	**0**	**k. A.**	**0**	**1 (3)**
Augenlid-Ödem	0	0	k. A.	0	1 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	**0**	**0**	**k. A.**	**1 (3)**	**0**
Benommenheit	0	0	k. A.	1 (3)	0
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	**1 (3)**	**0**	**k. A.**	**0**	**0**
Mit Infusion assoziierte Reaktion	1 (3)	0	k. A.	0	0
Psychische Störungen	**1 (3)**	**0**	**k. A.**	**0**	**0**
Angststörungen	1 (3)	0	k. A.	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**0**	**1 (3)**	**k. A.**	**0**	**0**
Arthralgie	0	1 (3)	k. A.	0	0

[1)] Die Studiendauer der doppelblinden Phase betrug 20 Wochen. Es wurden die UE für die doppelblinde Phase ab Erhalt des Prüfpräparats bis Ende der doppelblinden Phase dargestellt. Konkrete Angaben zu den eigentlichen Expositionszeiten konnten jedoch nicht identifiziert werden. Jedoch brach nur eine Person in der Interventionsgruppe und keine Person in der Kontrollgruppe die doppelblinde Studienphase ab. Es wird angenommen, dass die medianen Expositionszeiten zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar sind.

[2)] Sofern ein UE in einer der beiden Studien in den Studienunterlagen nicht gelistet wurde, wurde dies in der Tabelle beim SOC bzw. beim PT mit 0 vermerkt.

[3)] In der offenen Studienphase erhielten alle Personen Sebelipase alfa. Angaben zur medianen Expositionsdauer liegen für die einzelnen Studienphasen nicht vor. Personen gingen nach der doppelblinden Phase in die offene Phase über. Die Behandlung mit Sebelipase alfa für die PBO/SA-Gruppe sollte ab Woche 22 beginnen.

[4)] SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.

[5)] PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO: Placebo; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SA: Sebelipase alfa; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

LAL-CL06

In Tabelle 64 sind die UE von besonderem Interesse für die Studie LAL-CL06 dargestellt.

Tabelle 64: LAL-CL06: UE von besonderem Interesse: Infusionsassoziierte Reaktionen (FAS-Population)

MedDRA V15.1 Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)	**LAL-CL06[1)2)] N = 31 n (%)**
Personen mit mindestens einer IAR	*3 (10)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**2 (6)**
Hypothermie	1 (3)
Pyrexie	1 (3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**2 (6)**
Urtikaria	2 (6)
Juckender Pruritus	1 (3)
Hautreaktion	1 (3)
Augenerkrankungen	**1 (3)**
Konjuktivale Hyperämie	1 (3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**1 (3)**
Lippenschwellung	1 (3)
Erkrankungen des Immunsystems	**1 (3)**
Anaphylaktische Reaktionen	1 (3)
Untersuchungen	**1 (3)**
Blutdruck erhöht	1 (3)

[1)] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL06 betrug im Median 144 Wochen (61; 145).
[2)] Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model" Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

ALX-LALD-501

In Tabelle 65 sind die UE von besonderem Interesse für Kinder und Erwachsene des Registers ALX-LALD-501 dargestellt.

Tabelle 65: ALX-LALD-501: UE von besonderem Interesse der Population Kinder und Erwachsene (Datenschnitt: 01. Juni 2020)

UE von besonderem Interesse	**ALX-LALD-501[1)]** **Kinder und Erwachsene[2)] N = 118 n (%)**
Infusionsassoziierte Reaktion	**5 (4)**
Anaphylaxie	1 (1)
Hypersensitivität	1 (1)

UE von besonderem Interesse	ALX-LALD-501[1)] Kinder und Erwachsene[2)] N = 118 n (%)
Andere IAR[3)]	4 (3)

[1)] Es wurden alle UE ab Einschluss ins Register erfasst. Dies umfasste alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, unabhängig einer bestätigten LAL-D-Diagnose (N = 118).
[2)] Angaben zur Beobachtungszeit liegen für die Sicherheitspopulation (n = 118) als auch für die Studienpopulation (n = 113) nicht vor. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 113) betrug im Median (min; max) 3,67 Jahre (0,6; 8,1).
[3)] Es konnten keine Angaben identifiziert werden, welche weiteren IAR aufgetreten sind.

Abkürzungen: IAR: Infusionsassoziierte Reaktion; LAL: Lyosomal Acid Lipase; UE: Unerwünschtes Ereignis

LAL-Mangel im Säuglingsalter

LAL-CL03 und LAL-CL08

In Tabelle 66 sind die UE von besonderem Interesse für die Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 dargestellt.

Tabelle 66: LAL-CL03 und LAL-CL08: UE von besonderem Interesse: Infusionsassoziierte Reaktionen (FAS-Population)

MedDRA[1)] Systemorganklassen Preferred Term	LAL-CL03 (VITAL)[2)3)] N = 9 n (%)	LAL-CL08[3)4)] N = 10 n (%)
Mindestens eine Infusionsassoziierte Reaktion	*5 (56)*	*8 (80)*
Kardiologische Erkrankungen	**2 (22)**	**7 (70)**
Tachykardie	2 (22)	7 (70)
Gastrointestinale Erkrankungen	**4 (44)**	**4 (40)**
Diarrhö	1 (11)	2 (20)
Erbrechen	3 (33)	3 (30)
Schwellung der Lippe	0	2 (20)
Bauchbeschwerden	0	1 (10)
Erythem der Zunge	0	1 (10)
Würgereiz	1 (11)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**3 (33)**	**6 (60)**
Pyrexie	3 (33)	6 (60)
Schüttelfrost	1 (11)	0
Hyperthermie	1 (11)	0
Paravasation an der Infusionsstelle	1 (11)	0
Ödem an Injektionsstelle	1 (11)	0
Reizung	1 (11)	0

MedDRA[1)] **Systemorganklassen** Preferred Term	**LAL-CL03 (VITAL)[2)3)]** **N = 9** **n (%)**	**LAL-CL08[3)4)]** **N = 10** **n (%)**
Erkrankungen des Immunsystems	**0**	**1 (10)**
Anaphylaktische Reaktion	0	1 (10)
Psychische Erkrankungen	**1 (11)**	**6 (60)**
Reizbarkeit	0	5 (50)
Agitation	1 (11)	4 (40)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums	**1 (11)**	**4 (40)**
Tachypnoe	0	3 (30)
Atemnot	0	3 (30)
Husten	1 (11)	1 (10)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**3 (33)**	**5 (50)**
Urtikaria	3(33)	4 (40)
Pruritus	1 (11)	2 (20)
Hautausschlag	0	2 (20)
Juckender Pruritus	0	2 (20)
Angioödem	0	1 (10)
Makulopulöser Ausschlag	0	1 (10)
Gefäßerkrankungen	**2 (22)**	**1 (10)**
Hitzewallung	0	1 (10)
Hypotonie	0	1 (10)
Blässe	2 (22)	0
Hypertension	1 (11)	0
Untersuchungen	**2 (22)**	**0**
Körpertemperatur erhöht	1 (11)	0
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1 (11)	0
Erkrankungen des Nervensystems	**1 (11)**	**0**
Hypotonie	1 (11)	0

[1)] Für die Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 wurde MedDRA V20.1 verwendet.
[2)] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL03 betrug im Median 241,7 Wochen (0; 262).
[3)] Sofern ein UE in einer der beiden Studien in den Studienunterlagen nicht gelistet wurde, wurde dies in der Tabelle beim SOC bzw. beim PT mit 0 vermerkt. Sofern die Rücklaufquote für das SOC oder PT nicht erfüllt wurde, wurde dies in der Tabelle mit einem Spiegelstrich (–) vermerkt.
[4)] Die Studiendauer der Studie LAL-CL08 betrug im Median 147,6 (3; 160) Wochen.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklassen; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

ALX-LALD-501

Die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse bei Patientinnen und Patienten, die jemals mit SA behandelt wurden, sind in Tabelle 67 dargestellt. Entgegen der a priori definierten Studienpopulation (Tabelle 23, n = 16) basieren die nachfolgenden Angaben auf der Sicherheitspopulation (n = 18). Diese beinhaltet 2 Personen mehr, die keinen bestätigten LAL-Mangel aufweisen mussten.

Tabelle 67: ALX-LALD-501: Infusionsassoziierte Reaktionen bei Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter für die Sicherheitsspopulation (Datenschnitt: 01. Juni 2020)

UE von besonderem Interesse	**ALX-LALD-501[1)] Säuglinge[2)] N = 18 n (%)**
Infusionsassoziierte Reaktionen	**4 (22)**
Anaphylaxie	0 (0)
Hypersensitivität	0 (0)
Andere IAR[3)]	4 (22)

[1)] Es wurden alle UE ab Einschluss ins Register erfasst. Die Sicherheitspopulation umfasste alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, unabhängig einer bestätigten LAL-D-Diagnose (Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter: N = 18).

[2)] Angaben zur Beobachtungszeit liegen für die Sicherheitspopulation (n = 18) nicht vor. Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (jemals mit SA behandelt, n = 16) wurden bis zum Datenschnitt im Median (min; max) 1,1 Jahre (0,0; 2,9) im Register beobachtet. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter betrug im Median (min; max) 4,1 Jahre (2,5; 8,8).

Abkürzungen: IAR: Infusionsassoziierte Reaktionen; LAL: Lyosomal Acid Lipase; UE: Unerwünschtes Ereignis

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Sebelipase alfa (KANUMA®)

Gemäß Zulassung wird Sebelipase alfa (KANUMA®) angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) [1]. Sebelipase alfa unterhält eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Erteilung der Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) erfolgte am 28. August 2015 und wurde am 23. April 2020 verlängert [27]. In seiner Sitzung am 17. März 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa (KANUMA®) gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 01. Dezember 2018 befristet. Die ursprünglich bis zum 01. Dezember 2018 befristete Geltungsdauer des Beschlusses wurde am 1. November 2018 auf den 01. Dezember 2020 verlängert [36].

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa basiert auf den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter sowie LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter. Alle Studien sind beendet. Darüber hinaus wurden Langzeitdaten aus dem Register ALX-LALD-501 eingereicht.

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 Ansprechen in Betracht gezogen werden. Eine weitere Dosissteigerung auf bis zu 5 mg/kg sollte bei suboptimalem klinischen Ansprechen nach mindestens 4 weiteren Infusionen in Betracht gezogen werden (siehe Kapitel 1). 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 2 Wochen als intravenöse Infusion. Eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg einmal alle 2 Wochen sollte je nach klinischem Ansprechen in Erwägung gezogen werden [1].

Von den Studien als auch dem Register liegen Daten für Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter als auch im Kindes- und Erwachsenenalter vor. Ausschließlich in der Studie LAL-CL03 bei Säuglingen erfolgte zu Studienbeginn keine zulassungskonforme Behandlung mit Sebelipase alfa gemäß Fachinformation [1]. Die Patientinnen und Patienten erhielten in den ersten 2 Wochen Sebelipase alfa mit einer Dosis von 0,35 mg/kg einmal wöchentlich und anschließend 1 mg/kg einmal wöchentlich. Je nach klinischem Ansprechen fand bereits ab einem Monat bis 20 Monate nach Beginn der Behandlung mit 1 mg/kg eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg einmal wöchentlich bei 6 Personen statt. 2 dieser 6 Personen erhielten anschließend eine weitere Dosissteigerung auf 5 mg/kg einmal wöchentlich, die nach dem Prüfplan der Studie zulässig war (nähere Informationen siehe Tabelle 10).

Insgesamt ist vor dem Hintergrund der überwiegend zulassungskonformen Dosierung in den Studien von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Trotzdem muss berücksichtigt werden, dass nur wenige Patientendaten aus Deutschland vorliegen (u. a. 5 Personen im Register).

4.2 Design und Methodik der Studie

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Studie LAL-CL02 (ARISE) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie (20 Wochen) der Phase III mit einer sich daran anschließenden einarmigen, offenen Studienphase (Extensionsphase, bis zu 130 Wochen) und einer sich daran anschließenden offenen erweiterten Studienphase (Open-label Expanded Treatment Period, 104 Wochen), um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa bei Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter zu überprüfen. Die Patientinnen und Patienten wurden während der doppelblinden Studienphase im Verhältnis 1:1 randomisiert. Hierbei erfolgte eine Stratifizierung nach:

- Alter (< 12 Jahre, ≥ 12 Jahre),
- Durchschnittliches ALT-Level zum Screening (< 3 x ULN, ≥ 3 x ULN) und
- Verwendung von lipidsenkenden Mitteln (ja, nein).

Die Patientinnen und Patienten konnten nach Beendigung der 20-wöchigen doppelblinden Studienphase von der Placebo- in die Interventionsgruppe wechseln und somit ebenfalls mit Sebelipase alfa im Rahmen der offenen Studienphase behandelt werden. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen startete die offene Studienphase (130 + 104 Wochen) ab Woche 22. Die Studie ist abgeschlossen (11. Dezember 2018). In die Studie eingeschlossen wurden 66 Patientinnen und Patienten, wovon 36 Personen in den Interventionsarm und 30 Personen in den Placeboarm randomisiert wurden. Gemäß den Angaben des pU konnten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bis zu 256 Wochen mit Sebelipase alfa behandelt werden, jedoch ergibt das Aufaddieren der einzelnen Studienphasen (20 + 130 + 104 Wochen) insgesamt maximal 254 Wochen.

Studie LAL-CL06 ist eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie, welche primär die Sicherheit von Sebelipase alfa bei Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter untersucht. In diese Studie wurden zusätzlich diejenigen Personen eingeschlossen, die aufgrund von Alter, Fortschreiten der Erkrankung, vorheriger Behandlung durch hämatopoetische Stammzell- oder Lebertransplantation, weniger häufigen Krankheitsmanifestationen oder Krankheitsmerkmalen nicht an einer anderen Studie teilnehmen konnten. Die Studie bestand aus einer Screeningphase von bis zu 45 Tagen, einer Behandlungsperiode von bis zu 96 Wochen und einer erweiterten Behandlungsperiode von bis zu 48 Wochen (für insgesamt bis zu 144 Behandlungswochen) sowie einer telefonischen Nachuntersuchung mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis von Sebelipase alfa. Die Studie ist abgeschlossen (28. Dezember 2017). Die Studienberichte für 96 Wochen und 144 Wochen liegen zeitlich nah beieinander (12.09.2018 und 30.10.2018), was nicht nachvollziehbar erscheint. In die Studie eingeschlossen wurden 31 Patientinnen und Patienten.

Die Anfangsdosis in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 betrug 1 mg/kg Sebelipase alfa jede zweite Woche. Während der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) waren keine Dosisänderungen erlaubt. In der sich anschließenden offenen Studienphase und in der Studie LAL-CL06 war eine Erhöhung der Dosis auf 3 mg/kg jede zweite Woche bei unzureichendem Ansprechen möglich. In der Studie LAL-CL06 war sogar eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg wöchentlich möglich. Eine Dosisreduzierung auf 0,35 mg/kg alle 2 Wochen war in beiden Studien möglich. Im Zuge der Studien wurden keine Begleitmedikationen oder Begleittherapien

verboten. Jedoch sollte ein stabiles Dosierungsschema für Lipidsenker, UDCA, Metformin, Glitazone oder Vitamin E für mindestens 32 Wochen (LAL-CL02) bzw. 12 Wochen (LAL-CL06) der Behandlung in der Studie beibehalten werden.

In der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 erhielten 35 (97 %) Personen der Interventionsgruppe und 29 (97 %) Personen der Kontrollgruppe 11 vollständige Infusionen während der 20-wöchigen Behandlung. Es wird angenommen, dass die medianen Expositionszeiten zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar sind. Für die offene Studienphase der Studie LAL-CL02 liegen keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer vor. Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit Sebelipase alfa in der Studie LAL-CL06 betrug 144 Wochen (136 bis 144 Wochen).

In die Studie LAL-CL02 wurden für die doppelblinde Studienphase 66 Personen im Verhältnis 1:1 randomisiert (Sebelipase alfa: n = 36; Placebo: n = 30). Eine Person brach während der doppelblinden Studienphase die Behandlung mit Sebelipase alfa aufgrund einer schwerwiegenden atypischen infusionsbedingten Reaktion ab. Diese Person wurde später während der offenen Studienphase (n = 66) erneut mit Sebelipase alfa behandelt. Von diesen 66 Personen, die in der offenen Studienphase (Extensionsphase) mit Sebelipase alfa weiter behandelt wurden, beendeten 34 von 36 Personen (94 %) im SA/SA-Arm und 29 von 30 Personen (97 %) im PBO/SA-Arm diese Phase. 11 Personen in den USA und Japan, die vor Abschluss der offenen Studienphase auf eine kommerzielle Therapie umgestellt wurden, wurden bei der Beendigung der offenen Studienphase (Extensionsphase) mitgezählt. Die sich daran anschließende offene erweiterte Studienphase (Open-label Expanded Treatment Period) von 104 Wochen beendeten 24 Personen (67 %) im SA/SA-Arm und 19 Personen (63 %) im PBO/SA-Arm. Die offene erweiterte Studienphase wurde mit Amendment 5 (Stand: 20. November 2015) eingeführt, um sicherzustellen, dass alle Personen weiterhin Zugang zur Behandlung haben, bis Sebelipase alfa in ihren Studienregionen verfügbar ist. 5 Personen wurden in Frankreich rekrutiert und waren nicht dem Amendment 5 unterstellt. Somit konnten diese nicht in der offenen erweiterten Studienphase teilnehmen.

Die Diagnosestellung erfolgte in der Studie LAL-CL02 mehrheitlich in beiden Studienarmen mittels LAL-Enzymaktivität (Intervention: 64 % und 67 %) und nur zu einem kleinen Prozentsatz mittels Gensequenzierung (6 % und 10 %). Hierbei wurden 47 % (SA: 17/36) und 60 % (PBO: 18/30) der Patientinnen und Patienten als compound-heterozygot und 31 % (11/36) und 33 % (10/30) der Patientinnen und Patienten als homozygot für eine der häufigsten krankheitsauslösenden Mutationen im LIPA-Gen (c.894 G>A) identifiziert. LDL-C-Werte > 190 mg/dl zu Beginn der Studie traten bei 50 % der Personen in der Sebelipase-alfa-Gruppe und bei 67 % in der Placebo-Gruppe auf. Die Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten LALD-Symptomatik in der PBO-Gruppe im Median (min; max) jünger als in der SA-Gruppe: 4,0 (0; 20) vs. 5,0 (0; 42) Jahre.

Während der doppelblinden und offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 hatten alle Patientinnen und Patienten in der SA-Gruppe (100 %) und 29 von 30 Patienten und Patientinnen in der PBO-Gruppe (97 %) mindestens eine Begleiterkrankung. Die am häufigsten dokumentierten Begleiterkrankungen nach Systemorganklasse (MedDRA Version 15.1) in der doppelblinden Studienphase waren Hepatobiliäre Erkrankungen (SA-Gruppe: 75 %, PBO-Gruppe: 80 %) und Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung (SA-Gruppe: 67 %, PBO-Gruppe: 43 %). Mindestens eine Begleitmedikation erhielten während der doppelblinden Studienphase 34 Patientinnen und Patienten in der SA-Gruppe (94 %) und 28 von 30 Patienten und Patientinnen in der PBO-Gruppe (93 %). Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikationen nach ATC-Klassifikation waren Analgetika (SA-Gruppe: 44 %, PBO-Gruppe: 37 %) und lipidsenkende

Medikamente (SA-Gruppe: 42 %, PBO-Gruppe: 37 %). In der offenen Studienphase erhielten noch 25 Patientinnen und Patienten in der SA/SA-Gruppe (69 %) und 29 von 30 Patienten und Patientinnen in der PBO/SA-Gruppe (97 %) mindestens eine Begleitmedikation. In der SA/SA-Gruppe waren dies primär Vitamine (31 %), während in der PBO/SA-Gruppe die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten Analgetika sowie antibakterielle Medikamente zur systemischen Anwendung (jeweils 70 %) sowie Antihistaminika zur systemischen Anwendung (53 %) und entzündungshemmende und antirheumatische Mittel (50 %) erhielten.

Für die Studie LAL-CL06 hatten 38 Patientinnen und Patienten die Einverständniserklärung für die Studie unterschrieben, jedoch wurden letztendlich nur 31 Personen (82 %) mit Sebelipase alfa behandelt. 4 der 7 ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden entsprechend den Einschlusskriterien als nicht geeignet für die Studie eingestuft, während die anderen 3 Personen ihre Einverständniserklärung vor dem Beginn der Studienbehandlung zurückgezogen haben. Von den 31 eingeschlossenen Personen beendeten 28 Personen (90 %) die Behandlungsphase von 96 Wochen. 25 der 28 Personen, die den 96-wöchigen Behandlungszeitraum abgeschlossen hatten, setzten die Behandlung mit SA während der verlängerten Behandlungsphase fort. Insgesamt brachen 6 Probandinnen und Probanden die Behandlung vorzeitig ab (vor Woche 144), sodass 19 Personen (61 %) die verlängerte Behandlungsphase von 144 Wochen beendeten. Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Diagnose im Median (min; max) lag bei 11,7 Jahren (Spanne: 3,0; 54,8). Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten erfolgte die Diagnosestellung mittels Enzymaktivität (n = 26, 84 %). LIPA-Gen-Sequenzierungsdaten waren für 30 Probandinnen und Probanden verfügbar. 30 Personen wiesen allelische Varianten auf, die mit LAL-Mangel assoziiert sind, darunter 7 Personen, die homozygot für die gemeinsame Mutation (c.894 G>A) waren, 13 Personen, die heterozygot für die gemeinsame Mutation waren, und 9 Personen, die andere mit LAL-Mangel assoziierte Mutationen aufwiesen.

Während der Studie LAL-CL06 hatten 27 von 31 Patientinnen und Patienten (87 %) mindestens eine Begleiterkrankung. Die am häufigsten dokumentierten Begleiterkrankungen nach Systemorganklasse (MedDRA Version 20.1) waren Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems (n = 13; 42 %), Gastrointestinale Störungen (n = 14; 45 %) und Hepatobiliäre Störungen sowie Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung (jeweils n = 18; 58 %). Begleitmedikation in der Studie LAL-CL06 war definiert als Medikamente, deren Start- oder Stoppdatum an oder nach der ersten Infusion liegt, oder Medikamente, die nach der ersten Infusion weitergeführt werden. Somit umfasste dies ebenfalls Medikamente, die zum Zeitpunkt der Infusion gestoppt wurden. Eine differenzierte Betrachtung für Medikamente, die während der Behandlung weitergeführt wurden, liegt nicht vor. In der Studie LAL-CL06 nahmen alle Patientinnen und Patienten mindestens eine Begleitmedikation ein. Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikationen nach ATC-Klassifikation waren u. a. Analgetika (n = 28; 90 %), antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung (n = 24; 77 %) sowie entzündungshemmende und antirheumatische Mittel (n = 18; 58 %) und lipidsenkende Medikamente (n = 17; 55 %).

Für die doppelblinde Studienphase der Studie LAL-CL02 wurde eine 1:1-Randomisierung (SA: n = 36 vs. PBO: n = 30) mit einer Blockgröße von 4 durchgeführt. Der Unterschied von 6 Personen (20 % mehr Personen im SA-Arm) könnte eine Folge der stratifizierten Randomisierung sein, jedoch kann dies aufgrund fehlender Informationen nicht abschließend bewertet werden. Trotz stratifizierter Randomisierung (siehe Tabelle 3) wurden ausschließlich Effektschätzer vorgelegt, die die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung nicht berücksichtigen. Das Verzerrungspotential

für die zulassungsbegründende doppelblinde Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wird als niedrig bewertet. Für die einarmige zulassungsbegründende Studie LAL-CL06 und die offene Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene mit hoch bewertet.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

Studie LAL-CL03 (VITAL) ist eine offene, multizentrische und einarmige Phase-II/III-Dosiseskalationsstudie bei Kindern mit Gedeihstörungen aufgrund eines LAL-Mangels (Alter ≤ 8 Monate bei Beginn der Dosierung mit Sebelipase alfa) mit dem Ziel, die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Sebelipase alfa zu untersuchen. Die Studie bestand aus einer dreiwöchigen Screening-Phase, einer Behandlungsphase von bis zu 5 Jahren (erwartete Behandlungsdauer: mindestens 18 Monate) und einer Nachkontrolle, die mindestens 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Infusion stattfand. Die Studie ist abgeschlossen (03. Januar 2018). In die Studie eingeschlossen wurden 9 Patientinnen und Patienten.

Studie LAL-CL08 ist eine offene, multizentrische und einarmige Phase-II-Studie bei Kindern mit schnell progressivem LAL-Mangel (Alter ≤ 8 Monate bei Beginn der Dosierung mit Sebelipase alfa) mit dem Ziel, die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik von Sebelipase alfa zu untersuchen. Die Studie bestand aus einer dreiwöchigen Screening-Phase, einer Behandlungsphase von bis zu 3 Jahren (erwartete Behandlungsdauer: mindestens 18 Monate) und einer Nachkontrolle, die mindestens 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Infusion stattfand. Die Studie ist abgeschlossen (30. Oktober 2018). In die Studie eingeschlossen wurden 10 Patientinnen und Patienten.

Die Anfangsdosis in der Studie LAL-CL03 (VITAL) betrug 0,35 mg/kg wöchentlich und wurde auf 1 mg/kg wöchentlich eskaliert. Eine Person, 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 4 Wochen gesteigert wurde. Patientinnen und Patienten, die basierend auf im Protokoll definierten Kriterien nach 4 Infusionen mit 1 mg/kg wöchentlich ein suboptimales Ansprechen aufwiesen, kamen für eine weitere Dosiseskalation auf 3 mg/kg wöchentlich infrage. Im Laufe der Durchführung der Studie wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass eine Dosissteigerung bis 5 mg/kg wöchentlich für Patientinnen und Patienten möglich war, für die Hinweise auf ein anhaltendes suboptimales Ansprechen oder Verlust der Wirksamkeit in Verbindung mit neutralisierenden Antikörpern vorlagen. 2 Personen verstarben vor der Eskalation auf 1 mg/kg und 1 Person starb nach 2 Infusionen mit 1 mg/kg. Alle anderen 6 Personen eskalierten auf 3 mg/kg wöchentlich aufgrund unzureichenden Ansprechens. Eine Person eskalierte die Dosis anschließend auf 5 mg/kg wöchentlich aufgrund eines weiterhin vorliegenden suboptimalen Ansprechens in Zusammenhang mit dem Nachweis des Vorliegens neutralisierender Antikörper.

Die Anfangsdosis in der Studie LAL-CL08 betrug 1 mg/kg Sebelipase alfa wöchentlich. Die Dosis konnte auf 3 mg/kg wöchentlich eskaliert werden. Im Zuge der Studien wurden keine Begleitmedikationen oder Begleittherapien verboten. Somit erhielten ausschließlich die Patientinnen und Patienten in der Studie LAL-CL08 über den gesamten Studienverlauf eine zulassungskonforme Dosierung gemäß Fachinformation [1].

Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit Sebelipase alfa in der Studie LAL-CL03 betrug 241 Wochen (0 bis 262) und 147 Wochen (3; 160) in der Studie LAL-CL08.

Für 11 Patientinnen und Patienten lagen die Einverständniserklärungen für die Studie LAL-CL03 unterschrieben vor. 2 Patientinnen und Patienten verstarben in der Screening-Phase an Leberversagen, sodass letztendlich nur 9 Personen in die Studie eingeschlossen und mit Sebelipase alfa behandelt wurden (FAS-Population). Von den 9 Personen, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden, beendeten 5 Patientinnen und Patienten (56 %) die Studie, während 4 Personen (44 %) im Laufe der Studie verstarben. Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation sind limitiert. So liegen eine Vielzahl an Variablen nur als Patient Data Listings vor. Es fehlen u. a. Angaben zu Zeit (in Tagen) seit der Diagnose (relativ zum Datum der ersten Infusion) sowie Angaben zur Diagnosestellung und LAL-Enzymaktivität. Das mediane Alter (min; max) zum Zeitpunkt der ersten Dosis lag bei 3,0 Monaten (1,1; 5,8). Alle Kinder wiesen eine Wachstumsstörung vor dem 6. Lebensmonat auf.

Angaben zu Begleiterkrankungen liegen für die Studie LAL-CL03 (VITAL) nicht vor. Alle Kinder nahmen mindestens eine Begleitmedikation während der Studie ein. Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikationen nach ATC-Klassifikation waren u. a. antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung sowie Blutsubstitute und Perfusionslösungen (jeweils n = 9; 100 %), Analgetika sowie Vitamine (jeweils n = 8; 89 %), Antihämorrhagika (n = 7; 78 %) sowie Antithrombotika und Medikamente für säurebedingte Störungen sowie Impfstoffe (jeweils n = 6; 67 %).

Für 10 Patientinnen und Patienten lagen die Einverständniserklärungen für die Studie LAL-CL08 unterschrieben vor, von denen alle eingeschlossen und mit Sebelipase alfa behandelt wurden (FAS-Population). Von den 10 Personen, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden, beendeten 6 Patientinnen und Patienten (60 %) die Studie, während 4 Personen (44 %) die Studie vorzeitig abbrachen. 2 Personen starben aufgrund von Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Progress der Erkrankung stehen. Zusätzlich wechselten 2 Personen in die kommerziell verfügbare Therapie und brachen somit ebenfalls vorzeitig die Studie ab. Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation sind auch für diese Studie limitiert. So liegen eine Vielzahl an Variablen nur als Patient Data Listings vor. Es fehlen u. a. Angaben zu: Gewicht zu Baseline, Wachstumsstörung vor 6. Lebensmonat. Das mediane Alter (min; max) zum Zeitpunkt der ersten Dosis lag bei 2,8 Monaten (1,7; 3,6). Die mediane Zeit (min; max) seit der Diagnose (relativ zum Datum der ersten Infusion) lag bei 9,5 Tagen (4; 37). Bei allen Kindern erfolgte die Diagnosestellung mittels Enzymaktivität. Für 2 Personen lagen zusätzlich Gensequenzierungen vor. Von den 10 behandelten Kindern hatten 4 Kinder (40 %) in der Familie Personen mit LAL-D.

Für alle Patientinnen und Patienten (100 %) wurde mindestens eine Begleiterkrankung und eine Begleitmedikation in der Studie LAL-CL08 dokumentiert. Die am häufigsten dokumentierten Begleiterkrankungen nach Preferred Term (MedDRA Version 21.0) waren Anämie (n = 7; 70 %), Verkalkung der Nebenniere und Gedeihstörung (jeweils n = 5; 50 %), Erbrechen (n = 8; 80 %), Hepatomegalie (n = 6; 60 %). Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikationen nach ATC-Klassifikation waren u. a. Analgetika sowie antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung sowie Blutsubstitute und Perfusionslösungen sowie Medikamente für säurebedingte Störungen (n = 10; 100 %).

Das Verzerrungspotential der einarmigen zulassungsbegründenden Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wird auf Studien- und Endpunktebene mit hoch bewertet.

4.3 Register ALX-LALD-501

Mit dem Nutzendossier zu Sebelipase alfa legt der pU das Register ALX-LALD-501 vor. So hieß es in den Tragenden Gründen zum Beschluss von Sebelipase alfa vom 17.03.2018: „Zum Ablauf der Befristung sind dem G-BA aus dem Register Daten vorzulegen, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) einer langfristigen Therapie mit Sebelipase alfa ermöglichen […]“ [36,37,39]. Datenschnitte sind laut Protokoll jährlich vorgesehen. Für das vorliegende Nutzendossier erfolgte der Datenschnitt am 01.06.2020.

Das multizentrische, internationale und nicht-interventionelle Register wurde initiiert, um langfristige longitudinale Daten von Patientinnen und Patienten zu erhalten (nähere Informationen siehe Kapitel 2.2.4). Das Patientenregister wurde am 30. Mai 2013 (erste/r Patient/in eingeschlossen) initiiert und ist laufend. Ein Ende der Datenerhebung ist zum 30. Juni 2026 vorgesehen. Die Teilnahme von Ärztinnen und Ärzten sowie Probandinnen und Probanden am Register ist freiwillig. Patientinnen und Patienten können unabhängig von ihrem Behandlungsstatus oder ihrer Behandlungswahl an dem Register teilnehmen. Patientinnen und Patienten, die zuvor an klinischen Studien zu LAL-Mangel teilgenommen haben, können nach Beendigung ihrer Teilnahme an der klinischen Studie in das Register aufgenommen werden. Im Registerprotokoll ist kein Interventionsschema festgelegt. Die klinische Behandlung jeder Person liegt im Ermessen des behandelnden medizinischen Personals. Die Untersuchungen werden im Rahmen der routinemäßigen klinischen Versorgung gemäß dem Praxisstandard der teilnehmenden Einrichtung durchgeführt. Die retrospektiven Daten werden zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register übermittelt. Danach werden die Daten in regelmäßigen Abständen (d. h. alle 6 bis 12 Monate) gemäß dem empfohlenen Zeitplan an das Register übermittelt. Eine häufigere Meldung von Daten war möglich.

In das Patientenregister ALX-LALD-501 wurden gemäß Studienprotokoll Patientinnen und Patienten jeden Alters, lebend oder verstorben und mit einer bestätigten Diagnose von LAL-Mangel eingeschlossen. Nach Angaben im Statistischen Analyseplan wurden jedoch nur lebende Personen eingeschlossen. Zu den diagnostischen LAL-D-Tests gehören die LIPA-Gensequenzierung und der LAL-Enzymaktivitätstest. Wenn eine Person während eines bestimmten Zeitraums mehrere LAL-Enzymaktivitätstests durchlaufen hat, wird nur eines dieser Ergebnisse (unabhängig vom durchgeführten Test) in die Analyse dieses Parameters einbezogen. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, welcher Test beim Vorliegen von mehreren Testresultaten herangezogen wurde.

An dem Register sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Stand: 01.06.2020) Zentren in 13 verschiedenen Ländern (UK, USA, Frankreich, Tschechische Republik, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russland, Spanien, Griechenland, Portugal) beteiligt. Insgesamt wurden 222 globale und 170 europäische Personen in das Register eingeschlossen. Gemäß den Angaben im Nutzendossier, Modul 4, wurden nur 5 Personen aus Deutschland in das Register aufgenommen. Im Register wurde zwischen Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (global: n = 18; europäisch: n = 15) und Personen im Kindes- und Erwachsenenalter (global: n = 204; europäisch: n = 155) mit LAL-Mangel unterschieden. Darüber hinaus wurde jede Patientengruppe in niemals und jemals mit Sebelipase alfa behandelte Personen unterteilt. Zu den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Personen gehören alle Personen, für die der Beginn der Sebelipase-alfa-Behandlung berichtet wurde. Niemals mit Sebelipase alfa behandelte Personen

hatten zu keiner Zeit Sebelipase alfa erhalten und weder im Behandlungsprotokoll noch im Dosierungsprotokoll existiert ein Bericht über einen Behandlungsbeginn mit Sebelipase alfa. Gemäß dem epidemiologischen und statistischen Analyseplan war ein statistischer Vergleich dieser 2 Populationen für die Endpunkte HDL, LDL-C und anthropometische Parameter vorgesehen (nähere Angaben siehe Kapitel 2.4.4). Zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register werden die neuesten verfügbaren Informationen zur Demographie, zur medizinischen und LAL-Mangel-spezifischen Anamnese (einschließlich der Familienanamnese) und zu diagnostischen Tests (LAL-Enzymaktivität und/oder LIPA-Genotyp) angefordert, um an das Register übermittelt zu werden. Darüber hinaus werden verfügbare retrospektive Informationen über klinische Beurteilungen zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register erfasst und übermittelt. Zu den Daten, die im Rahmen des Registers angefordert werden (je nach spezifischem Phänotyp der Person und Standardbehandlungsverfahren in einer bestimmten Einrichtung), gehören u. a. Geburtsdatum, Geschlecht, Alter des ersten Auftretens von Symptomen und Begleiterkrankung(en). Bei Personen, die mit Einschluss in das Register eine Behandlung mit Sebelipase alfa beginnen, werden für das Register auch Informationen zur Sebelipase-alfa-Dosierung, zu unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (einschließlich EOI von IAR, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, fehlende Wirksamkeit / Wirkung des Arzneimittels und Anzeichen für den Verlust des klinischen Ansprechens sowie klinische Ereignisse im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung), zur Immunogenität und zu Daten über Schwangerschaft und Neugeborene angefordert.

Das Original-Studienprotokoll vom Register ALX-LALD-501 ist auf den 28. August 2012 datiert. Darüber hinaus wurden diverse länderspezifische Protokollamendments erstellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde ausschließlich das Protokoll 3.2 für Deutschland (28. Juni 2016) eingereicht. Andere Protokollversionen liegen nicht vor. Zusätzlich wurde ein epidemiologischer und statistischer Analyseplan Version 1.0 (Stand: 24. April 2020) eingereicht.

Die mit dem Register zur Verfügung gestellten Daten zu Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität lassen sich nicht für die vorliegende Nutzenbewertung heranziehen. Bei der Registerstudie ALX-LALD-501 handelt es sich primär um ein unkontrolliertes Studiendesign. Ein statistischer Vergleich war ausschließlich gemäß epidemiologischem und statistischem Analyseplan für HDL, LDL-C und die anthropometrischen Daten relativ zu Baseline zwischen den niemals mit Sebelipase alfa behandelten Personen und den jemals mit Sebelipase alfa behandelten Personen geplant. Dieser sollte mithilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Behandlungsstatus sowie dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert werden, wenn in jeder Patientengruppe mindestens 10 Personen enthalten waren. Diese Analysen wurden von Seiten des pU ausschließlich für HDL und LDL-C eingereicht. Es bestehen jedoch aufgrund fehlender Angaben bezogen auf die tatsächlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen erhebliche Unsicherheiten bezogen auf den Effektschätzer, weshalb von einer Darstellung des ergänzend herangezogenen Endpunktes (LDL-C) abgesehen wird.

4.4 Externe Kontrolle (LAL-1-NH01)

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 legt der pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator mit 2 externen Kontrollpopulationen (alle unbehandelten Personen mit früher Gedeihstörung in den ersten 6 Monaten, n = 21, und alle unbehandelten Personen mit/ohne frühe Gedeihstörungen, n = 25) aus der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 vor. Für folgende Endpunkte legt der pU diese nicht-

adjustierten indirekten Vergleiche vor: Gesamtüberleben, ALT-Normalisierung und altersabhängiges Gewicht.

Eine differenzierte Betrachtung der externen Kontrollen erfolgte bereits in den Abschnitten 2.2.3 bezogen auf die Studiencharakteristik (u. a. Ein- und Ausschlusskriterien), 2.3 bezogen auf die Endpunkte und 2.4.3 bezogen auf die Statistik. Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich der Studie LAL-CL08 mit den externen Kontrollen war nicht a priori geplant. Für die Studie LAL-CL03 war dieser Vergleich gemäß Studienprotokoll für das Gesamtüberleben vorgesehen. Ein entsprechender SAP liegt nicht vor. Die Darstellung der Ergebnisse und der Auswertungsmethodik für die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche sind primär dem Nutzendossier (Modul 4) entnommen.

Bezogen auf die Einschlusskriterien der Zulassungs- und externen Kontrollstudien wurden bereits Unterschiede bezogen auf u. a. das Alter bei Einschluss und die Definition der frühen Gedeihstörung aufgezeigt. Während die Kinder in der externen Kontrollpopulation bei Einschluss in die Studie einen bestätigten LAL-Mangel innerhalb der ersten 2 Lebensjahre aufweisen mussten, lag das Alter in den Zulassungsstudien bei der ersten Verabreichung von Sebelipase alfa bei ≤ 8 Lebensmonaten. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten für den Einschluss in die Studie LAL-1-NH01 einen LAL-Mangel/Wolman-Phänotyp aufweisen, während in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 ein unspezifischer LAL-Mangel vorliegen musste. Darüber hinaus erfolgte in den Studien keine Spezifizierung von Genmutationen, weshalb keine Differenzierung zwischen den beiden Ausprägungen des LAL-Mangels möglich ist.

Für die Subpopulation 1 der Studie LAL-1-NH01 (n = 21) wurde die Gedeihstörung in vergleichbarer Weise wie in der Studie LAL-CL03 definiert, jedoch nicht für die Studie LAL-CL08. Ausschlusskriterien für die Studie LAL-1-NH01 wurden nicht definiert. Eine Vergleichbarkeit der Populationen kann nicht ausschließlich auf Basis der Definition der Gedeihfähigkeit angenommen werden.

Gemäß dem Original-Protokoll (26. Juli 2010) der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 sollten ausschließlich verstorbene Patientinnen und Patienten, bei denen 1985 oder später ein LAL-Mangel/Wolman-Phänotyp diagnostiziert wurde, in die Studie aufgenommen werden. Dies wurde mit Amendment 2 (07.09.2011) aufgrund von Bedenken hinsichtlich einer potentiellen Verzerrung geändert, wonach nun auch lebende Personen eingeschlossen werden konnten. Unklar ist, wie viele verstorbene bzw. lebende Personen letztendlich eingeschlossen wurden.

Betrachtet man die zu vergleichenden Studienpopulationen, so zeigen sich in den demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zentrale Unterschiede (siehe Anhang 2). Während das mediane WFA (Perzentile) zur Geburt (min; max) in den Zulassungsstudien LAL-CL03 bei 81,33 (1,1; 86,4) und LAL-CL08 bei 48,5 (16,9; 100) lag, handelt es sich beim medianen WFA in den externen Kontrollpopulationen um entweder das Geburtsgewicht oder das erste notierte Gewicht in der jeweiligen Patientenakte: n = 21 (46,0 (0; 91)) und n = 25 (43,3 (0; 91)). Die Werte der Studie LAL-CL03 lassen darauf schließen, dass die Patientinnen und Patienten deutlich schwerer als in den anderen Studien waren. Ein Vergleich dieser Daten ist ohne Weiteres nicht möglich, da unterschiedliche Baseline- bzw. Referenzwerte herangezogen werden, auch wenn das WFA zwischen den Studienpopulationen LAL-CL08 und LAL-1-NH01 ähnlich scheint (LAL-CL08: 48,5 (16,9; 100), LAL-1-NH01 [n = 21]: 46,0 (0; 91) und [n = 25]: 43,3 (0; 91)). Für die Alanin-Aminotransferase (ALT) bezieht sich der Baselinewert in den

Zulassungsstudien auf die letzte Messung vor der ersten Sebelipase-alfa-Infusion und in den externen Kontrollpopulationen auf den Wert vor der Diagnosestellung.

Ein ganz wesentlicher verzerrender Faktor zeigt sich beim Vergleich des Alters der Säuglinge bei Verabreichung der ersten Dosis Sebelipase alfa in den Interventionsstudien im Vergleich zum Sterbealter der Säuglinge der historischen Kontrolle. Zum medianen Zeitpunkt der ersten Gabe von Sebelipase alfa in den Interventionsstudien (LAL-CL03 und LAL-CL08) war bereits die Hälfte der Patientinnen und Patienten in der historischen Kontrolle verstorben (Immortal Time Bias). Die Säuglinge der historischen Kontrolle hatten ein medianes Sterbealter von 3,02 Monaten, während das mediane Alter der Säuglinge der Studie LAL-CL03 bei der Gabe der ersten Dosis 2,99 Monate und 2,83 Monate in der Studie LAL-CL08 betrug.

Die Verwendung nicht-adjustierter indirekter Vergleiche ohne Brückenkomparator geht grundsätzlich mit einem hohen Verzerrungspotential aufgrund fehlender Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrolle einher. Darüber hinaus sollten aus dem historischen Datensatz auch die für die aktuelle Untersuchung relevanten spezifischen Daten verfügbar sein (z. B. patientenindividuelle Daten zu Patientencharakteristika, Risikofaktoren und weiteren möglichen Confoundern), und die Daten müssen ausreichend ähnlich sein (z. B. Endpunkte und Confounder ausreichend ähnlich definiert und erhoben). Für die Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 und LAL-1-NH01 erfolgte keine systematische Erfassung potentieller Confounder und folglich auch keine adäquate Adjustierung für die potentiell identifizierten Confounder. Es kann somit nicht angenommen werden, dass die Populationen der Interventionsstudien und der historischen Kontrolle hinreichend vergleichbar sind. Darüber hinaus liegen keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer in den externen Kontrollpopulationen vor. Die Aussagekraft des vorgelegten Vergleichs ist zusätzlich durch die kleine Fallzahl von n = 9 in der Studie LAL-CL03 und n = 10 in der Studie LAL-CL08 eingeschränkt.

Von einer Darstellung der Endpunkte altersabhängiges Gewicht und ALT wird in der Nutzenbewertung abgesehen. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Gründen ergeben sich nachfolgend genannte methodische und inhaltliche Limitationen für den Vergleich für die Endpunkte altersabhängiges Gewicht (WFA) und ALT. Gemäß den Angaben im Nutzendossier (Modul 4) wurde ein nicht a priori geplanter Vergleich der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 mit den 2 Subpopulationen der Studie LAL-1-NH01 für das altersabhängige Gewicht (WFA) und ALT vorgenommen. Für das altersabhängige Gewicht wurden dafür die Perzentile zu Woche 52 als Veränderung zu Baseline unter Verwendung des Hedges' g und des Standardfehlers (SE) ausgewertet und der p-Wert mittels Wilcoxon-Rangsummentest bestimmt. Für die ALT-Konzentration wurde gemäß den Angaben im Nutzendossier (Modul 4) ebenfalls ein Vergleich mit den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 und den 2 Subpopulationen der Studie LAL-1-NH01 vorgenommen. Effektschätzer wurden nicht berechnet. Die Vergleiche für das altersabhängige Gewicht und ALT werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Zeitpunkte, zu denen die Messungen durchgeführt wurden, für die LAL-1-NH01-Studie nicht transparent sind und scheinbar erheblich von den Zeitpunkten in der Studie LAL-CL03 und LAL-CL08 abweichen. Das altersabhängige Gewicht wird zu Baseline und Woche 52 (LAL-CL03/LAL-CL08) bzw. vor dem Tod (LAL-1-NH01) als Veränderung zu Baseline zwischen den Studien verglichen. Baseline entsprach in den Studien der letzten Beurteilung vor der Studienbehandlung und in der Studie LAL-1-NH01 dem ersten aufgezeichneten Wert, der dem Geburtsgewicht entsprechen kann. Woche 52 in den Studien entsprach der Erhebung des Gewichts zur Visite Woche 52, während in der Studie LAL-1-NH01 die letzte Beurteilung des Gewichts vor dem Tod als Wert für Woche 52 herangezogen

wurde. Die ALT-Konzentration wird zu Baseline (LAL-CL03/LAL-CL08) bzw. vor der Diagnose (LAL-1-NH01) und Woche 52 (LAL-CL03/LAL-CL08) bzw. vor dem Tod (LAL-1-NH01) als absolute und prozentuale Veränderung dargestellt. Baseline entsprach in den Studien der letzten Beurteilung vor der Studienbehandlung mit Sebelipase alfa, während für die Studie LAL-1-NH01 der Wert vor der Diagnose den ersten aufgezeichneten Wert darstellt. Woche 52 in den Studien und vor dem Tod in der Studie LAL-1-NH01 entsprechen den Angaben zum altersabhängigen Gewicht. Aufgrund dieser unterschiedlichen Bezugszeitpunkte zwischen den Studien und der retrospektiven Studie wird der historische Vergleich als hoch verzerrt eingeschätzt und somit auf eine Darstellung in der Nutzenbewertung verzichtet.

Vor diesem Hintergrund der in den Abschnitten 2.2.2, 2.3.5 und 2.4.4 und der zuvor aufgeführten inhaltlichen und methodischen Limitationen werden die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche als hoch verzerrt eingeschätzt. Es werden ausschließlich die deskriptiven Daten zur Anzahl an Todesfällen bis zum Alter von 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten ergänzend dargestellt, nicht jedoch die vom pU mitgelieferten Effektschätzer. Die ergänzende Darstellung erfolgt auf Grundlage der Annahme, dass der natürliche Krankheitsverlauf bei Personen mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel, auch aufgrund der bislang fehlenden adäquaten Behandlungsmöglichkeiten, mit einer hohen Mortalitätsrate einhergeht.

4.5 Mortalität

In den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 wurden Todesfälle unter den Sicherheitsendpunkten erfasst. In den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 wurden Todesfälle als eigenständiger Endpunkt bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter erfasst.

Mortalität

Studie LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06

In den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 wurden die Todesfälle unter den Sicherheitsendpunkten erfasst. Während der Studienzeit sind keine Todesfälle aufgetreten.

Studie LAL-CL03 (VITAL)

In der Studie LAL-CL03 (VITAL) war das Gesamtüberleben zum Alter von 12 Monaten als primärer Endpunkt definiert. Bis zum Alter von 12 Monaten überlebten, 67 % [95%-KI 0,28; 0,88]. Bis zum Alter von 60 Lebensmonaten sind 4 Personen verstorben. 3 Personen waren zu diesem Zeitpunkt am Leben und hatten das Alter von 60 Monaten oder älter bereits erreicht. 2 Personen hatten noch nicht das Alter von 60 Monaten erreicht und waren am Leben (Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]: 56 % [0,20; 0,80]. Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA lag bei 241,7 Wochen (0; 262).

Studie LAL-CL08

In der Studie LAL-CL08 lag der Anteil der Personen, die bis zum Alter von 12 Monaten überlebten, bei 90 % [95%-KI 55,5; 99,7]. 2 der 8 Personen waren zum Zeitpunkt des Studienabschlusses jünger als 36 Monate und wurden aus der Analyse für das Überleben (bis zum Alter von 36 Monaten) ausgeschlossen. Der Anteil an Personen, die bis zum Alter von 36 Monaten überlebten, lag bei 56 % [95%-KI 34,9; 96,8].

LAL-1-NH01

Bei den 21 Patientinnen und Patienten, die unbehandelt waren und das Kriterium der frühen Gedeihstörungen erfüllen mussten, lag das mediane Alter (min; max) zum Zeitpunkt des Todes bei 3,02 Monaten (1,44; 7,09). Kein Kind aus dieser Kohorte erreichte ein Lebensalter von ≥ 8 Monaten.

Bei den 25 Patientinnen und Patienten, die unbehandelt waren und das Kriterium der frühen Gedeihstörungen nicht aufweisen mussten, lag das mediane Alter (min; max) zum Zeitpunkt des Todes bei 3,02 Monaten (1,44; 19,34). Von den 25 unbehandelten Patientinnen und Patienten verstarben 22 (88,0 %) innerhalb von 6 Monaten, und nur eine Person überlebte länger als 12 Monate.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

In den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 wurden die Todesfälle unter den Sicherheitsendpunkten erfasst. Bis zum Ende der Studie sind keine Todesfälle aufgetreten. Vor dem Hintergrund des nur für 20 Wochen vorliegenden randomisierten Vergleichs (Sebelipase alfa vs. Placebo) aus der Studie LAL-CL02 (ARISE) ist eine abschließende vergleichende Bewertung der langfristigen Mortalität nicht möglich.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

Da es sich bei den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 um unkontrollierte Studien handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Zudem sind bei der Ergebnissicherheit die kleinen Studienpopulationen – 9 Personen in der Studie LAL-CL03, 10 Personen in der Studie LAL-CL08 – als einschränkend zu berücksichtigen. Vor dem Hintergrund des fehlenden validen Vergleichs und des limitierten Stichprobenumfangs in den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 ist eine abschließende Bewertung zur Mortalität nicht möglich.

Aufgrund des einarmigen Designs der zulassungsbegründenden Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden vom pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (ohne Brückenkomparator) mit den 2 Studienpopulationen der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 vorgelegt. Aufgrund der zuvor beschriebenen methodischen Limitationen bestehen große Unsicherheiten für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich, weshalb dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt wurde. Die adressierten methodischen Limitationen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs sind zu berücksichtigen (siehe Kapitel 2.2.3, 2.4.3 und 2.5).

4.6 Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität werden Ergebnisse zum Fragebogen „FACIT-Fatigue“ und die „Anthropometrischen Parameter“ herangezogen und berichtet. Die Ergebnisse zu den Endpunkten ALT und LDL-C wurden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

FACIT-Fatigue

Der Endpunkt „FACIT-Fatigue“ wurde in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, erhoben. In beiden Studien

wurde der Fragebogen allen Patientinnen und Patienten vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Der Fragebogen wurde für Personen älter als 18 Jahre entwickelt. Es bleibt unklar, weshalb der Fragebogen in den Studien bei Personen bereits ab 17 Jahren eingesetzt wurde und wie hoch der Anteil dieser war.

In der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurde der Fragebogen 20 von 66 Personen (30 %) zu Baseline (SA-Gruppe: n = 13, PBO-Gruppe: n = 7) vorgelegt. Die Behandlungsdifferenz in der doppelblinden Studienphase war zwischen der SA-Gruppe im Vergleich zur PBO-Gruppe für die durchschnittliche Veränderung zwischen Woche 20 / letzter verfügbarer Wert und Baseline nicht statistisch signifikant (MWD: -0,2; p = 0,8731). Trotz der a priori definierten Stratifizierungsvariablen wurden keine geeigneten Analysen vorgelegt, die diese berücksichtigten. Hinzu kommt, dass ein Vergleich zwischen den Studienarmen auf Basis von post hoc durchgeführten Responderanalysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite für den FACIT-Fatigue möglich gewesen wäre.

Für die offene Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) lagen die Rücklaufquoten bis zu den dargestellten Zeitpunkten (Woche 148 / Woche 196 für die SA/SA-Gruppe bzw. Woche 100 / Woche 148 für die PBO/SA-Gruppe) bei mindestens 70 %. Im Vergleich zum Ausgangswert waren die Werte zu den Visiten ähnlich. Für die Analysen in der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 wurde eine Verschiebung der Visiten für Patientinnen und Patienten vorgenommen, die in der doppelblinden Studienphase zu Placebo randomisiert wurden (PBO/SA-Gruppe). Für diese Personen wurden die Studienvisiten relativ zu Woche 22 geplant. Für die Patientinnen und Patienten, die zu Sebelipase alfa randomisiert wurden, erfolgte keine Verschiebung der Visiten. Es bleibt unklar, wie die Verschiebung der Visiten vorgenommen wurde, da diese z. T. mehr als 22 Wochen in der PBO-Gruppe im Vergleich zur SA-Gruppe ausmachen.

In der Studie LAL-CL06 wurde der Fragebogen 13 von 31 Personen (42 %), d. h. denjenigen, die mindestens 17 Jahre alt waren, zu Baseline vorgelegt. Für 9/13 Personen (69 %) lagen Angaben zu Baseline vor. Die erforderlichen Rücklaufquoten wurden über die gesamte Studiendauer nicht erreicht. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird somit verzichtet.

Anthropometrische Parameter

Die Endpunkte zu „Anthropometrische Parameter“ (altersabhängiges Gewicht, Gewicht in Relation zur Körperhöhe/-länge, altersabhängiges BMI) wurden in allen zulassungsbegründenden Studien, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (LAL-CL03, LAL-CL08) und bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (LAL-CL02, LAL-CL06), erfasst. Allerdings können die Daten für die Studie LAL-CL02 nicht herangezogen werden, da keine zusammenfassende Darstellung in Form von Mittelwert (SD) oder Median (min; max) der anthropometrischen Parameter (altersabhängiges Gewicht, BMI) erfolgte. Für die Studie LAL-CL06 wurden für den Endpunkt BMI (kg/m²) für Personen > 18 Jahre (N = 9) und Körpergewicht in Relation zur Körperhöhe nur Daten von < 70 % der Teilnehmenden berichtet. Aufgrund der geringen Anzahl an verfügbaren Daten wird auf eine Darstellung verzichtet.

Die Berechnungen in den Studien beruhen auf standardisierten Alters- und Geschlechtsnormen der WHO (Personen ≤ 24 Monate) [57] oder des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [42] für Altersspannen von ≥ 24 Monaten bis 18 Jahren.

Für die Studien LAL-CL03 (N = 9) und LAL-CL08 (N = 10) waren für die geringe Anzahl an Teilnehmenden nur eingeschränkt Daten von ca. 50 % jeweils für die Studie LAL-CL03 und für die

Studie LAL-CL08 verfügbar. In der Studie LAL-CL03 verstarben 4 Personen im Studienverlauf, während in der Studie LAL-CL08 2 Personen verstarben und 2 Personen aus der Studie ausschieden, da Sebelipase alfa zu dem Zeitpunkt in den jeweiligen Ländern zugelassen wurde. Die Ergebnisse der beiden Studien wurden bis Woche 240 (n = 5) der Studie LAL-CL03 und bis Woche 156 (n = 5) der Studie LAL-CL08 trotz der geringen Anzahl an verfügbaren Daten und der geringen Anzahl an Teilnehmenden und der damit verbundenen Einschränkungen in der Aussagekraft dargestellt, da für die entsprechenden Zeitpunkte von mind. 70 % der Lebenden bzw. der nicht vorzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Personen Daten vorlagen.

Das altersabhängige Gewicht wurde in den einarmigen Studien LAL-CL06 (Perzentile), LAL-CL03 (z-Scores) und LAL-CL08 (z-Scores) für Personen ≤ 18 Jahre erhoben. In der Studie LAL-CL06 konnte bis Woche 144 im Vergleich zu Baseline nur eine geringe mittlere Zunahme um 3,8 (SD 12,4) Perzentile beobachtet werden. Zu Woche 144 waren jedoch nur Daten von 77 % der Personen verfügbar. Für die Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 konnte im Studienverlauf eine Zunahme im z-Score von einem mittleren Ausgangswert von -1,9 (SD 1,6) auf -0,2 (SD 1,4) zu Woche 240 der Studie LAL-CL03 und von -2,3 (SD 1,6) auf 0,5 (SD 0,6) zu Woche 156 der Studie LAL-CL08 beobachtet werden.

Für die einarmige Studie LAL-CL03 konnte für den Endpunkt Gewicht in Relation zur Körperlänge/-höhe eine Zunahme im z-Score von durchschnittlich 1,0 (SD 2,2) zu Woche 240 bzw. für die Studie LAL-CL08 von 2,5 (SD 2,4) zu Woche 156 zu den Studienvisiten im Vergleich zu Baseline beobachtet werden.

Für den Endpunkt BMI in Relation zum Alter konnte für die einarmige Studie LAL-CL06 eine geringe Änderung zwischen im Mittel -2,6 (SD 30) Perzentilen zu Woche 144 bis -6,3 (SD 24,6) zu Woche 48 vom Ausgangswert 46,4 (SD 27,5) beobachtet werden. Für die einarmigen Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 war wiederum jeweils eine Zunahme von einem Ausgangswert von im Mittel -1,3 (SD 1,5) auf 0,4 (SD 1,2) zu Woche 240 der Studie LAL-CL03 bzw. von einem Ausgangswert von im Mittel -1,9 (SD 1,9) auf 0,9 (SD 0,5) zu Woche 156 der Studie LAL-CL08 zu beobachten.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Der FACIT-Fatigue wurde in den Studien LAL-CL02 (ARISE) und LAL-CL06 bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Für den Fragebogen liegen Validierungsstudien für erwachsene Personen vor (≥ 18 Jahre). In der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurde der Fragebogen 20 von 66 Personen (30,3 %) zu Baseline vorgelegt. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt FACIT-Fatigue wird für die doppelblinde Studienphase als hoch bewertet, da dieser nur von den randomisierten Patientinnen und Patienten ausgefüllt wurde, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Dies traf auf 13/36 (36,1 %) und 7/30 (23,3 %) Patientinnen und Patienten im Sebelipase-alfa-Arm und im Placebo-Arm zu. Diese Altersgrenze war kein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Eine Ungleichverteilung der Risiken in beiden Gruppen kann nicht ausgeschlossen werden, zumal in der Sebelipase-alfa-Gruppe deutlich mehr Patientinnen und Patienten mindestens 17 Jahre alt waren als in der Placebo-Gruppe.

Für die offene Studienphase der Studie LAL-CL02 lassen sich auf Grundlage des unkontrollierten Studiendesigns und des damit verbundenen hohen Verzerrungspotentials auf Endpunkt- und Studienebene keine Rückschlüsse auf die Fatigue in der Studienpopulation ziehen. Darüber hinaus

bestehen Unklarheiten bezogen auf die Verschiebung der Visiten für die PBO/SA-Behandlungsgruppe. Für die SA/SA-Gruppe wurde keine Verschiebung vorgenommen. Der Unterschied zwischen den Visiten beider Behandlungsgruppen beträgt zum Teil > 22 Wochen.

In der Studie LAL-CL06 lagen für den FACIT-Fatigue nur für 9/13 Personen (69 %) Angaben zu Baseline vor. Die erforderlichen Rücklaufquoten wurden über die gesamte Studiendauer nicht erreicht. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Endpunkt- und Studienebene als hoch eingeschätzt.

Bei den anthropometrischen Parametern konnten bei der einarmigen Studie LAL-CL06 im intraindividuellen Vergleich nur geringe Zunahmen beim altersabhängigen Gewicht und altersabhängigen BMI beobachtet werden. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Endpunkt- und Studienebene als hoch eingeschätzt.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

In beiden einarmigen Studien konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Zunahme beim altersabhängigen Gewicht, Gewicht in Relation zur Körperhöhe/-länge und altersabhängigen BMI beobachtet werden. Da es sich bei den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 um unkontrollierte Studien handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Zudem sind bei der Ergebnissicherheit die kleinen Studienpopulationen – 9 Personen in der Studie LAL-CL03, 10 Personen in der Studie LAL-CL08 – als einschränkend zu berücksichtigen. Vor dem Hintergrund des fehlenden validen Vergleichs und des limitierten Stichprobenumfangs ist eine abschließende Bewertung zur Morbidität nicht abschließend möglich.

4.7 Lebensqualität

In der Endpunktkategorie Lebensqualität werden Ergebnisse zum Fragebogen „CLDQ“ und „PedsQL“ herangezogen und berichtet.

CLDQ

Der Endpunkt „CLDQ“ wurde in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, erfasst. In beiden Studien wurde der Fragebogen allen Patientinnen und Patienten vorgelegt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren. Der Fragebogen wurde für Personen älter als 18 Jahre entwickelt. Es bleibt unklar, weshalb der Fragebogen in den Studien bei Personen bereits ab 17 Jahren eingesetzt wurde und wie hoch der Anteil dieser war.

In der Studie LAL-CL02 waren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung insgesamt 20 von 66 Personen (30,3 %) mindestens 17 Jahre alt (SA-Gruppe: n = 13, PBO-Gruppe: n = 7). Die Behandlungsdifferenz zwischen der SA-Gruppe im Vergleich zur PBO-Gruppe war für die durchschnittliche Veränderung zwischen Woche 20 / letzter verfügbarer Wert und Baseline für keine Domäne statistisch signifikant. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen wäre auf Basis von post hoc durchgeführten Responderanalysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite für die Domänen des CLDQ möglich. Die Rücklaufquote von mindestens 70 % wurde während der offenen Studienphase der ARISE-Studie bis Woche 100/148 für die Behandlungsgruppe PBO/SA und bis Woche 148/196 für die Behandlungsgruppe SA/SA erfüllt.

Für die Studie LAL-CL06 werden die erforderlichen Rücklaufquoten nicht erfüllt. Für 9/13 Personen (69 %) lagen Angaben zu Baseline vor. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird somit verzichtet. Es bleibt unklar, inwieweit nicht mehr als 13 Personen, die für die Auswertung angegeben wurden, den Fragebogen ausfüllen konnten.

PedsQL

Der Endpunkt „PedsQL“ wurde in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, erfasst. In beiden Studien wurde der Fragebogen bei allen Patientinnen und Patienten, die zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt waren, eingesetzt.

In der Studie LAL-CL02 (ARISE) waren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung insgesamt 48 von 66 Personen (73 %) zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt (SA-Gruppe: n = 25, PBO-Gruppe: n = 23). Für die doppelblinde Studienphase konnten bei der Behandlungsdifferenz zwischen der SA-Behandlungsgruppe im Vergleich zur PBO-Behandlungsgruppe für die durchschnittliche Veränderung zwischen Woche 20 / letzter verfügbarer Wert und Baseline für keine Domäne statistisch signifikante Unterschiede gezeigt werden. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen wäre auf Basis von post hoc durchgeführten Responderanalysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite für die Domänen des PedsQL möglich. Für die offene Studienphase waren die Rücklaufquoten bis Woche 52 / Woche 100 für den Behandlungsarm PBO/SA und bis Woche 124 / Woche 172 für den Behandlungsarm SA/SA erfüllt.

In der Studie LAL-CL06 waren 18 Personen im Alter von 5 bis ≤ 18 Jahren. Die Rücklaufquoten waren bis Woche 96 erfüllt (n = 13). Im Vergleich zu Baseline konnten zu Woche 96 für den Gesamtscore und die einzelnen Domänen nur geringe Änderungen von durchschnittlich -3,1 bis 3,4 Punkten beobachtet werden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Für die Studie LAL-CL02 (ARISE) zeigte sich zum Ende der doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Phase in keiner Domäne des CLDQ und in keiner Domäne des PedsQL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle. Für die offene Studienphase waren die Ergebnisse zu den dargestellten Visiten mit denen zu Baseline für beide Instrumente zur Messung der Lebensqualität vergleichbar. Auch für die Studie LAL-CL06 (N = 31) waren die Ergebnisse zu den dargestellten Studienvisiten für den PedsQL im Vergleich zu Baseline in vergleichbarer Größenordnung.

Das Verzerrungspotential für den Fragebogen CLDQ in der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 wird als hoch eingestuft, da der Fragebogen nur bei einem geringen Teil der Personen ab mindestens 17 Jahren eingesetzt werden konnte; diese Altersgrenze ist jedoch kein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Zudem ist im Interventionsarm der Anteil an Personen, die die Altersgrenze erfüllten, höher als im Kontrollarm. Eine Ungleichverteilung der Risiken in beiden Gruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotential für den Fragebogen PedsQL wird als niedrig angesehen, da, obwohl die Altersgrenze nicht als Stratifizierungsfaktor definiert war, der Anteil an Personen, die die Altersgrenze erfüllten, in beiden Behandlungsarmen als vergleichbar hoch angesehen wird (Interventionsarm: 69,4 % vs. Kontrollarm: 76,7 %).

Da es sich bei der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 und bei der Studie LAL-CL06 um unkontrollierte Studien(phasen) handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erfasst.

4.8 Sicherheit

Der Endpunkt „Sicherheit“ wurde in allen Studien, bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (LAL-CL03, LAL-CL08) und bei Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (LAL-CL02, LAL-CL06), erfasst.

Die Ergebnisse der Studien LAL-CL02 (doppelblinde Studienphase), LAL-CL03, LAL-CL06, LAL-CL08 beziehen sich auf die FAS-Population, die Ergebnisse der Studie LAL-CL02 (offene Studienphase) auf die ES-Population sowie des Registers ALX-LALD-501 auf die Sicherheitspopulation. Bis auf die Registerstudie liegen für alle Studien finale Daten vor. Für das Register werden die Daten für den Datenschnitt vom 01. Juni 2020 vorgelegt.

Für die doppelblinde Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) werden Effektschätzer berechnet. Angaben, inwiefern eine Adjustierung gemäß den a priori definierten Stratifizierungsfaktoren vorgenommen wurde, fehlen. Es konnten keine Angaben zu den Beobachtungszeiten identifiziert werden. Es brach nur eine Person in der Interventionsgruppe und keine Person in der Kontrollgruppe die doppelblinde Studienphase ab. Es wird angenommen, dass die medianen Expositionszeiten zwischen den Behandlungsarmen für diese Studienphase hinreichend vergleichbar sind.

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte für die offene Studienphase sowie die Studien LAL-CL03, LAL-CL08 und LAL-CL06 erfolgte deskriptiv.

Die mediane Expositionsdauer der Studie LAL-CL06 betrug im Median (min; max) 144 Wochen (61; 145).

Für die Studie LAL-CL03 lag die mediane Expositionsdauer (min; max) bei 241,7 Wochen (0; 262) und bei 147,6 Wochen (3; 160) in der Studie LAL-CL08. In den vorliegenden klinischen Studien bei Säuglingen (LAL-CL03 und LAL-CL08) mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel wurden Dosen von 0,35 bis 5 mg/kg einmal wöchentlich untersucht, wobei eine Person eine höhere Dosis von 7,5 mg/kg einmal wöchentlich erhielt. Dosen über 7,5 mg/kg wurden nicht verabreicht.

Der Schweregrad wurde in allen Studien bis auf die Studie LAL-CL03 mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model“ Standardterminologie v3.1.1 ermittelt. In der Studie LAL-CL03 erfolgte die Schweregradeinteilung mit CTCAE V4.0.

Für das Register ALX-LALD-501 wurden UE ab Einschluss in das Register erfasst. Entgegen der definierten Studienpopulationen (Tabelle 23, n = 16 [Säuglinge]; n = 113 [Kinder und Erwachsene]) basieren die nachfolgenden Angaben zur Sicherheit auf der Sicherheitspopulation (n = 18 [Säuglinge]; n = 118 [Kinder und Erwachsene]). Diese umfasst alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden unabhängig einer bestätigten LAL-Diagnose und beinhalten somit 2 (16 vs. 18) bzw. 5 Personen (113 vs. 118) mehr als die definierte Studienpopulation. Für die Sicherheitspopulationen liegen keine Angaben zu den Beobachtungszeiten vor. Für

Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (jemals mit SA behandelt, n = 113) fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer. Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (jemals mit SA behandelt, n = 16) wurden bis zum Datenschnitt im Median (min; max) 1,1 Jahre (0,0; 2,9) im Register beobachtet. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter betrug im Median (min; max) 4,1 Jahre (2,5; 8,8) und für Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter 3,67 Jahre (0,6; 8,1). Zu beachten sind die unterschiedlichen Behandlungszeiten der Personen innerhalb der Behandlungsgruppen.

Es wurden Inzidenzraten (definiert als Anzahl der Personen mit dem jeweiligen Ereignis dividiert durch die Personenjahre der Exposition bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses oder, falls bei keiner Person das Ereignis eintrat, dem Tag der letzten Behandlung im Nachbeobachtungszeitraum) für die zusammenfassenden UE und UE von besonderem Interesse berechnet. Jedoch bleibt unklar, inwieweit Annahmen zur Eignung der Inzidenzraten als erfüllt angesehen werden können, wie gleichmäßig verteiltes Auftreten der UE über die Beobachtungszeit und niedrige Häufigkeiten der UE. Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung der Inzidenzraten in der Nutzenbewertung verzichtet.

In der doppelblinden Phase der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurden für die 20-wöchige Behandlungszeit in beiden Behandlungsgruppen UE beobachtet. Der Anteil an Personen mit schweren UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, war sehr gering, es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Anzahl an Personen mit diesen Ereignissen war in der offenen Studienphase ebenfalls gering. Es traten bei der gesamten FAS-Population der Studie LAL-CL06 UE jeglichen Schweregrads auf. Der Anteil an Personen mit SUE betrug 32 %, mit schweren UE 13 %. Es brach nur eine Person die Studie aufgrund von UE ab.

In den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 traten bei allen Personen UE jeglichen Schweregrads und SUE auf. Der Anteil an Personen mit schweren UE in der Studie LAL-CL03 betrug 44 %. Keine der Personen brach die Studie aufgrund von UE ab. In der Studie LAL-CL08 war der Anteil an Personen mit schweren UE 70 % und der Anteil an Personen, die aufgrund von UE die Studie abbrachen, 60 % (definiert als permanenter Abbruch der Studienmedikation bzw. ein Zurückhalten der Medikation). In Modul 4 und den Studienunterlagen wird hingegen auch für die Studie LAL-CL08 ein Abbruch der Studienmedikation von 0 % angegeben.

Für die Registerstudie wurden UE ab Registereinschluss (bei Personen, die vorher bereits Sebelipase alfa erhalten haben) bzw. ab Behandlungsbeginn bei Registereinschluss von noch unbehandelten Personen in der Patientenpopulation mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter bei 35 % der Teilnehmenden UE jeglichen Schweregrads beobachtet. Schwere UE traten bei 2 % und SUE bei 9 % der Teilnehmenden auf. Gemäß den Angaben in Modul 4 brach 1 Person die Behandlung aufgrund von UE ab. Bei der Patientenpopulation LAL-Mangel im Säuglingsalter traten bei 50 % der Teilnehmenden UE jeglichen Schweregrads auf. Schwere UE wurden bei 11 %, SUE bei 33 % und bei 6 % UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, aufgezeichnet.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie LAL-CL02 traten folgende UE während der doppelblinden Phase in der Interventionsgruppe häufiger als in der Kontrollgruppe auf (≥ 10 %): SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SA vs. PBO: 44 % vs. 30 %), PT „Oropharyngeale

Schmerzen“ (17 % vs. 3 %), SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (33 % vs. 23 %). Folgende UE traten häufiger in der Kontrollgruppe als in der Interventionssgruppe auf: SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (44 % vs. 67 %), PT „Pharyngitis“ (0 % vs. 17 %).

In der Studie LAL-CL06 traten folgende UE (mit einer Inzidenz ≥ 10 %) am häufigsten auf: SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (97 %), SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ (71 %), SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (71 %), PT „Pyrexie“ (55 %), SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums“ (65 %), SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (52 %).

In der Studie LAL-CL08 traten folgende UE bei allen Personen (100 %) auf: SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, PT „Pyrexie“, SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, SOC „Untersuchungen“. In der Studie LAL-CL03 traten folgende UE am häufigsten auf: SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (89 %), SOC „Untersuchungen“ (89 %).

In der Registerstudie ALX-LALD-501 traten bei Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (n = 18) folgende UE am häufigsten (> 30 %) auf: SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (33 %), PT „Diarrhö“ (33 %), SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (39 %), PT „Pyrexie“ (39 %), SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (33 %). In der Patientenpopulation LAL-Mangel bei Kindern und Erwachsenen (n = 118) wurde nur ein UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % beobachtet: SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“: 18 (15,3 %) Personen.

Schwere UE

In der Studie LAL-CL02 trat während der doppelblinden Studienphase nur in der Interventionsgruppe ein schweres UE mit Inzidenz ≥ 5 % auf: SOC „Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen“ (Interventionsgruppe: n = 1 (6 %) vs. Kontrollgruppe: n = 0 (0 %). Im Kontrollarm wurden keine schweren UE berichtet. Während der offenen Studienphase traten keine schweren UE mit Inzidenz ≥ 5 % auf. In der Studie LAL-CL06 konnten schwere UE bei 10 % der Teilnehmenden für das SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und bei 6 % der Teilnehmenden beim PT „Bauchschmerzen“ (2 Personen; 6 %) beobachtet werden.

n der Studie LAL-CL03 traten am häufigsten (33 %) schwere UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Der Anteil an Personen mit schweren UE war in der Studie LAL-CL08 höher. Jeweils 40 % der Personen erlitten ein UE der folgenden SOC: „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfellraums“ und „Kardiologische Erkrankungen“.

In der Registerstudie ALX-LALD-501 traten bei Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 118) keine schweren UE auf. Bei der Patientenpopulation Säuglingsalter (n = 18) traten nur bei einer Person schwere UE auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Der Anteil an SUE lag während der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 bei ≤ 5 %.

Während der offenen Studienphase wurden ebenfalls nur wenige SUE berichtet. In der Behandlungsgruppe SA/SA wurden am häufigsten folgende UE berichtet (6 %): SOC „Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen“, PT „Postprozedurale Hämorrhagie“, SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“. In der Behandlungsgruppe

PBO/SA wurden folgende UE am häufigsten berichtet (7 %): SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

In der Studie LAL-CL06 wurden bei bis zu 16 % der Teilnehmenden SUE berichtet. Folgende SUE wurden am häufigsten berichtet SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (10 %), PT „Abdominale Schmerzen: n = 2 (6 %).

In der Studie LAL-CL03 wurden SUE in folgenden SOC am häufigsten (mit einer Inzidenz ≥ 40 %) berichtet: SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (56 %), SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (56 %), SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ (44 %).

In der Studie LAL-CL08 war der Anteil an SUE höher als in der Studie LAL-CL03. In folgenden SOC traten SUE mit einer Inzidenz von 90 % auf: SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ (90 %), SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (90 %).

In der Registerstudie ALX-LALD-501 in der Patientenpopulation des LAL-Mangels bei Kindern und Erwachsenen (n = 118) traten nur in einer SOC SUE bei mehr als 5 % der Personen auf: SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. In der Patientenpopulation rasch fortschreitender LAL-Mangel im Säuglingsalter (n = 18) traten SUE am häufigsten in folgenden SOC auf: SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (22 %), SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (17 %).

UE, die zum Therapieabbruch führten

In der doppelblinden Studienphase der Studie LAL-CL02 wurde bei einer Person aufgrund einer IAR die Behandlung abgebrochen, in der offenen Studienphase wurde die Behandlung wieder aufgenommen. In der Studie LAL-CL06 brach eine Person die Behandlung aufgrund einer Lebertransplantation ab. In der Studie LAL-CL03 wurden keine Therapieabbrüche aufgrund von UE registriert. In der Studie LAL-CL08 liegen inkonsistente Angaben in den Studienunterlagen zu der Anzahl an Personen vor, bei denen ein UE zum Therapieabbruch führte (0 vs. 6 Personen). Gemäß Studienunterlagen führte bei 6 Personen (60 %) ein UE zum Abbruch der Studienmedikation. Die Erläuterung zu den 6 Personen beinhaltet den permanenten Abbruch der Studienmedikation bzw. das Zurückhalten der Medikation.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Es traten in allen Studien UE von besonderem Interesse (infusionsassoziierte Reaktionen) auf. In der Studie LAL-CL02 (ARISE) wurden in beiden Behandlungsgruppen während der doppelblinden Phase IAR beobachtet, wobei der Anteil in der Kontrollgruppe mit 13 % höher war als in der Interventionsgruppe mit 6 %. In der offenen Studienphase lag der Anteil an IAR in der Behandlungsgruppe SA/SA bei 8 %. Der Anteil an IAR in der Behandlungsgruppe PBO/SA lag bei 33 %.

In der Studie LAL-CL06 traten bei 10 % der Personen IAR auf.

Der Anteil an Personen mit IAR war in der Studie LAL-CL08 höher als in der Studie LAL-CL03. In der Studie LAL-CL03 wurden bei 56 % der Personen IAR berichtet. Am häufigsten wurden IAR in der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ mit 44 % berichtet. In der Studie LAL-CL08 wurden bei 80 % der Personen IAR berichtet. Am häufigsten wurden IAR für die SOC „Kardiologische Erkrankungen“ bzw. den PT „Tachykardie“ mit jeweils 70 % berichtet.

In der Registerstudie ALX-LALD-501 wurden bei Personen mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter (n = 18) bei 22 % der Personen IAR beobachtet. In der Subpopulation LAL-Mangel bei Kindern und Erwachsenen (n = 118) lag der Anteil an Personen mit IAR bei 4 %.

Gemäß dem EPAR wurden keine neuen oder bedenklichen UE beobachtet [31].

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Bei Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter wurden insgesamt nur wenige UE berichtet. In der Studie LAL-CL02 (ARISE) zeigten sich während der doppelblinden Studienphase keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die zusammenfassenden schweren UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten. Die Anzahl an Personen mit diesen Ereignissen war in der offenen Studienphase ebenfalls gering.

Für die Studie LAL-CL02 für die doppelblinde Phase wird das Verzerrungspotential für die Sicherheitsendpunkte als niedrig gewertet. Vergleichende Untersuchungen zur Langzeitsicherheit liegen für diese Population nicht vor. Da es sich bei der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 und bei der Studie LAL-CL06 um unkontrollierte Studien(phasen) handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

LAL-Mangel im Säuglingsalter

Bei Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter war der Anteil an Personen mit UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Tod führten, und AESI höher als in den Studien für die Population mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter. Die Anzahl an Teilnehmenden war mit 9 Personen (LAL-CL03) und 10 Personen (LAL-CL08) niedrig, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt ist. Zudem liegen keine vergleichenden Untersuchungen zur Sicherheit in dieser Population vor.

Registerstudie ALX-LALD-501

In der Registerstudie ALX-LALD-501 wurden UE für die 2 Subpopulationen LAL-Mangel bei Erwachsenen und Kindern bzw. bei Säuglingen mit LAL-Mangel berichtet. Insgesamt war der Anteil an Personen mit UE geringer als in den Interventionsstudien. Zu beachten sind die unterschiedlichen Behandlungszeiten der Personen innerhalb der Behandlungsgruppen.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sebelipase alfa soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselerkrankungen oder chronischen Lebererkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Sebelipase alfa (KANUMA®) ist zugelassen zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel). In seiner Sitzung am 17. März 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Sebelipase alfa (KANUMA®) gemäß § 35a SGB V beschlossen und die Geltungsdauer des Beschlusses wurde befristet bis 01. Dezember 2020. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL03, LAL-CL06, LAL-CL08 und dem Register ALX-LALD-501.

Bei der Studie LAL-CL02 (ARISE) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie (20 Wochen) der Phase III mit einer sich daran anschließenden einarmigen, offenen Studienphase (Extensionsphase, bis zu 130 Wochen) und einer sich daran anschließenden offenen erweiterten Studienphase (Expanded Treatment Period, 104 Wochen), um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa bei Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter zu überprüfen. Die Studie LAL-CL06 ist eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie, welche primär die Sicherheit von Sebelipase alfa bei Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter untersucht. In diese Studie wurden zusätzlich diejenigen Personen eingeschlossen, die aufgrund von Alter, Fortschreiten der Erkrankung, vorheriger Behandlung durch hämatopoetische Stammzell- oder Lebertransplantation, weniger häufigen Krankheitsmanifestationen oder Krankheitsmerkmalen nicht an einer anderen Studie teilnehmen konnten.

Die Studie LAL-CL03 (VITAL) ist eine offene, multizentrische und einarmige Phase-II/III-Dosiseskalationsstudie bei Kindern mit Gedeihstörungen aufgrund eines LAL-Mangels (Alter ≤ 8 Monate bei Beginn der Dosierung mit Sebelipase alfa) mit dem Ziel, die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Sebelipase alfa zu untersuchen. Die Studie LAL-CL08 ist eine offene, multizentrische und einarmige Phase-II-Studie bei Kindern mit schnell progressivem LAL-Mangel (Alter ≤ 8 Monate bei Beginn der Dosierung mit Sebelipase alfa) mit dem Ziel, die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik von Sebelipase alfa zu untersuchen.

Beim Register ALX-LALD-501 handelt es sich um ein multizentrisches, internationales und nicht-interventionelles Register, um langfristige longitudinale Daten von Patientinnen und Patienten zum Krankheitsverlauf, der langfristigen Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse von Sebelipase alfa und anderer therapeutischer und unterstützender Interventionen zu erhalten.

Die Ergebnisse der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Sebelipase alfa ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 68: LAL-CL02 (ARISE): Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse in der doppelblinden Studienphase zu Woche 20 (FAS-Population)[1)]

Endpunkt	Sebelipase alfa (N = 36) vs. Placebo (N = 30)	Effekt
Mortalität[2)]		
n (%)	0 vs. 0	↔
Morbidität		
FACIT-Fatigue[3)4)]		
Woche 20 / letzte verfügbare Messung[5)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Lebensqualität		
CLDQ[3)8)]		
Gesamtscore Woche 20 / letzte verfügbare Messung[5)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Abdominale Symptome Woche 20 / letzte verfügbare Messung[5)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Aktivität Woche 20 / letzte verfügbare Messung[5)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Emotionale Funktion Woche 20 / letzte verfügbare Messung[5)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Fatigue Woche 20 / letzte verfügbare Messung[5)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Systematische Symptome Woche 20 / letzte verfügbare Messung[5)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. b.	↔
Beunruhigung/Sorgen Woche 20 / letzte verfügbare Messung[5)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔

Endpunkt	Sebelipase alfa (N = 36) vs. Placebo (N = 30)	Effekt
PedsQL[9)10)]		
Gesamtscore Woche 20 / letzte verfügbare Messung[11)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Körperliche Gesundheit Woche 20 / letzte verfügbare Messung[11)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Psychosoziale Gesundheit Woche 20 / letzte verfügbare Messung[11)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Physische Funktionsskala Woche 20 / letzte verfügbare Messung[11)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Emotionale Funktionsskala Woche 20 / letzte verfügbare Messung[11)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Soziale Funktionsskala Woche 20 / letzte verfügbare Messung[11)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Schulische Funktionsskala Woche 20 / letzte verfügbare Messung[11)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MWD[6)] p-Wert[7)]	 k. A. n. s.	↔
Sicherheit[12)]		
Schwere UE n (%) RR [95%-KI][13)] p-Wert[13)]	 3 (8) vs. 1 (3) 2,50 [0,27; 22,81] 0,417	↔
SUE n (%) RR [95%-KI][13)] p-Wert[13)]	 2 (6) vs. 1 (3) 1,67 [0,16; 17,49] 0,670	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte n (%) RR [95%-KI][13)] p-Wert[13)]	 1 (3) vs. 0 (0) k. A. k. A.	↔

Endpunkt	Sebelipase alfa (N = 36) vs. Placebo (N = 30)	Effekt
UE von besonderem Interesse: IAR n (%) RR [95%-KI][13)] p-Wert[13)]	 2 (6) vs. 4 (13) k. A. k. A.	k. A.

[1)] Die FAS-Population umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis Sebelipase alfa oder Placebo erhalten haben und einer Behandlungsgruppe zugewiesen wurden. Auswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa wurden anhand der FAS-Population vorgenommen.
[2)] Todesfälle wurden über die Sicherheit erfasst.
[3)] Der Fragebogen wurde von Personen, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren, ausgefüllt. Dies traf auf 20 Personen zu; 13 im Sebelipase-alfa-Arm und 7 im Placebo-Arm.
[4)] Die FACIT-Fatigue-Skala umfasst 13 Items, die auf einer Skala von 0–4 (0 = nie; 4 = sehr viel) beantwortet werden. Die FACIT-Fatigue-Skala wird dann invers auf einen Gesamtscore von 0–52 übertragen, wobei ein höherer Wert auf eine geringere Fatigue hinweist.
[5)] Wenn der Wert zu Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte verfügbare Messung herangezogen. Die letzte verfügbare Messung und Woche 20 können sich unterscheiden, wenn einige Personen ihre letzte verfügbare Messung in einer anderen Visite vor Woche 20 hatten. Für alle Personen der SA- und PBO-Gruppe lagen Werte zu Woche 20 vor.
[6)] Es wurde die Mittelwertdifferenz zu Woche 20 / letzte verfügbare Messung im Vergleich zu Baseline berechnet. Es fehlen Auswertungen, die die Adjustierung gemäß Stratifizierungsfaktoren berücksichtigen. Auf eine Darstellung der MWD wird daher verzichtet.
[7)] Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.
[8)] Der CLDQ umfasst 29 Items, die auf einer Skala von 1–7 (1 = jederzeit/immer; 7 = zu keiner Zeit / nie) beantwortet werden. Die einzelnen Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7, wobei ein höherer Wert auf eine höhere Lebensqualität hindeutet.
[9)] Der PedsQL umfasst 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.
[10)] Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt sind (Teilpopulation der FAS). Dies traf auf 48 Personen zu, 25 Personen im Sebelipase-alfa-Arm und 23 Personen im Placebo-Arm.
[11)] Wenn der Wert zu Studienwoche 20 nicht verfügbar war, wurde gemäß SAP die letzte verfügbare Messung herangezogen. Die letzte verfügbare Messung und Woche 20 können sich unterscheiden, wenn einige Personen ihre letzte verfügbare Messung in einer anderen Visite vor Woche 20 hatten. Für alle Personen der PBO-Gruppe lagen Werte zu Woche 20 vor. Für 4 Personen der SA-Gruppe lagen keine Werte zu Woche 20 vor, sodass die letzten verfügbaren Werte herangezogen wurden.
[12)] Die Beobachtungsdauer der doppelblinden Phase betrug gemäß Studienprotokoll 20 Wochen. Es brach nur eine Person in der Interventionsgruppe und keine Person in der Kontrollgruppe die doppelblinde Studienphase ab. Es wird angenommen, dass die medianen Expositionszeiten zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar sind.
[13)] Post hoc für Modul 4 berechnet. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test aus einem log-binomialen Modell bestimmt (für n > 0). Unklar ist, ob für die a priori definierten Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.

Abkürzungen: CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FAS: Full analysis set; IAR: infusionsassoziierte Reaktion; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n. s.: nicht signifikant; PBO: Placebo; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risko; SA: Sebelipase alfa; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 69: LAL-CL02 (ARISE): Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der offenen Phase nach Woche 20 (ES-Population)[1)]

Endpunkt	LAL-CL02 (ARISE) Offene Studienphase[2)]	
	SA/SA (N = 36)[3)]	PBO/SA (N = 30)[4)]
Mortalität[5)]		
n (%)	0 (0)	0 (0)
Morbidität		
FACIT-Fatigue[6)7)]		
Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung im Vergleich zu Baseline, MW (SD)	Woche 148/196 10 -0,5 (9,68)	Woche 100/148 7 3,6 (4,50)
Anthropometrische Parameter[10)]	n. b.	n. b.
Lebensqualität		
CLDQ[7)11)]		
Gesamtscore Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 148/196 10 -0,05 (0,60)	 Woche 100/148 7 0,40 (0,56)
Abdominale Symptome Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 148/196 10 -0,37 (1,01)	 Woche 100/148 7 0,43 (0,85)
Aktivität Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 148/196 10 -0,03 (0,55)	 Woche 100/148 7 0,57 (1,00)
Emotionale Funktion Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 148/196 10 0,03 (1,26)	 Woche 100/148 7 -0,16 (1,15)
Fatigue Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 148/196 10 0,08 (1,39)	 Woche 100/148 7 0,23 (0,41)
Systematische Symptome Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 148/196 10 0,10 (0,93)	 Woche 100/148 7 0,43 (0,47)
Beunruhigung/Sorgen Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 148/196 10 -0,12 (0,96)	 Woche 100/148 7 0,91 (1,75)

Endpunkt	LAL-CL02 (ARISE) Offene Studienphase[2)]	
	SA/SA (N = 36)[3)]	PBO/SA (N = 30)[4)]
PedsQL[12)13)]		
Gesamtscore Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 124/172 19 -2,80 (9,76)	 Woche 52/100 17 4,35 (8,19)
Summenskala - Körperliche Gesundheit[14)] Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 124/172 19 -1,2 (12,33)	 Woche 52/100 17 2,4 (5,36)
Summenskala - Psychosoziale Gesundheit Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 124/172 19 -3,68 (14,07)	 Woche 52/100 17 5,39 (11,37)
Summenskala - Emotionale Funktionsskala Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 124/172 19 7,1 (19,03)	. Woche 52/100 17 3,2 (16,20)
Summenskala - Soziale Funktionsskala Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 124/172 19 2,1 (14,84)	 Woche 52/100 17 5,0 (12,12)
Summenskala - Schulische Funktionsskala Letzte auswertbare Visite[8)] n[9)] Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 124/172 19 -6,1 (14,20)	 Woche 52/100 17 7,9 (11,87)
Sicherheit		
Schwere UE[15)] n (%)	3 (8)	3 (10)
SUE n (%)	6 (17)	5 (17)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse: IAR n (%)	3 (8)	10 (33)

[1)] Die ES-Population umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis Sebelipase alfa in der offenen Studienphase erhalten haben. Auswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa wurden anhand der ES-Population vorgenommen.
[2)] Für die offene Studienphase der Studie LAL-CL02 (ARISE) konnten keine Angaben zu den Beobachtungszeiten beider Behandlungsarme identifiziert werden. Die offene Studienphase (130 Wochen) beendeten 94 % der Personen des SA/SA-Behandlungsarms und 97 % der Personen des PBO/SA-Behandlungsarms. Die darauffolgende offene erweiterte Studienphase (104 Wochen) wurde von 67 % des SA/SA-Behandlungsarms und 63 % des PBO/SA-Behandlungsarms beendet.
[3)] SA/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit SA ab Studienwoche 0.
[4)] PBO/SA-Behandlungssequenz: Behandlung mit PBO ab Studienwoche 0 gefolgt von Behandlung mit Sebelipase alfa.
[5)] Todesfälle wurden über die Sicherheit erfasst.
[6)] Die FACIT-Fatigue-Skala umfasst 13 Items, die auf einer Skala von 0–4 (0 = nie; 4 = sehr viel) beantwortet werden. Die FACIT-Fatigue-Skala wird dann invers auf einen Gesamtscore von 0–52 übertragen, wobei ein höherer Wert auf eine höhere Lebensqualität hindeutet.

[7] Der Fragebogen wurde von Personen, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren, ausgefüllt. Dies traf auf 20 Personen zu, 13 im Sebelipase-alfa-Arm und 7 im Placebo-Arm.
[8] Für die Analysen der Daten aus der offenen Studienphase wurden die Personen nach der Zeit seit der ersten Dosis von Sebelipase alfa verglichen. In allen Analysen wurde eine Verschiebung der Visiten für Personen vorgenommen, die zu Placebo randomisiert wurden (PBO/SA-Gruppe), für die die Studienbesuche in der offenen Studienphase relativ zu Woche 22 geplant waren. Für die Personen, die zu Sebelipase alfa (SA-Gruppe) randomisiert wurden, wurde keine Verschiebung der Visiten durchgeführt. Jedoch bleibt unklar, wie die Verschiebung der Visiten vorgenommen wurde, da diese z. T. mehr als 22 Wochen in der PBO-Gruppe im Vergleich zur SA-Gruppe umfassen.
[9] Letzte Visite, bei der ausreichend verfügbare Daten (≥ 70 %) zur Verfügung stehen.
[10] Es wurde keine zusammenfassende Darstellung in Form von Mittelwert (SD) bzw. Median (min; max) für die anthropometrischen Parameter vorgenommen, weshalb auf eine Darstellung in der Nutzenbewertung verzichtet wurde.
[11] Der CLDQ umfasst 29 Items, die auf einer Skala von 1–7 (1 = jederzeit/immer; 7 = zu keiner Zeit / nie) beantwortet werden. Die einzelnen Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7, wobei ein höherer Wert auf eine höhere Lebensqualität hindeutet.
[12] Der PedsQL umfasst 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.
[13] Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt sind (Teilpopulation der ES). Dies traf auf 48 Personen zu, 25 Personen im Sebelipase-alfa-Arm und 23 Personen im Placebo-Arm.
[14] Die Werte der Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) sind gleich der Domäne Physische Funktionsskala (8 Items). Auf eine separate Darstellung wird verzichtet.
[15] Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model“ Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.

Abkürzungen: CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; ES: Extension Set; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; IAR: infusionsassoziierte Reaktion; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bestimmbar; PBO: Placebo; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 70: LAL-CL06: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse (FAS-Population)[1)]

Endpunkt	**LAL-CL06[2)] N = 31**
Mortalität[3)]	
n (%)	0 (0)
Morbidität	
Anthropometrische Parameter (Perzentile)[4)]	
Altersabhängiges Gewicht Woche 144 n Änderung zu Baseline, MW (SD)	 17 3,8 (12,4)
BMI in Relation zum Alter Woche 144 n Änderung zu Baseline, MW (SD)	 17 -2,6 (30,0)
Gewicht in Relation zur Körperhöhe[5)]	-[6)]
Facit-Fatigue[7)8)]	**-[6)]**
Lebensqualität	
CLDQ[8)9)]	**-[6)]**
PedsQ[10)11)]	
Gesamtscore Woche 96 n Änderung zu Baseline, MW (SD)	 13 1,7 (10,77)

Endpunkt	LAL-CL06[2)] N = 31
Summenskala - Körperliche Gesundheit[12)] Woche 96 n Änderung zu Baseline, MW (SD)	 13 3,4 (17,93)
Summenskala - Psychosoziale Gesundheit Woche 96 n Änderung zu Baseline, MW (SD)	 13 0,8 (12,94)
Summenskala - Emotionale Funktionsskala Woche 96 n Änderung zu Baseline, MW (SD)	 13 2,7 (15,22)
Summenskala - Soziale Funktionsskala Woche 96 n Änderung zu Baseline, MW (SD)	 13 2,7 (23,24)
Summenskala -Schulische Funktionsskala Woche 96 n Änderung zu Baseline, MW (SD)	 13 -3,1 (21,46)
Sicherheit	
Schwere UE[13)] n (%)	 4 (13)
SUE n (%)	 10 (32)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte n (%)	 1 (3)
UE von besonderem Interesse: IAR n (%)	 3 (10)

[1)] Die FAS-Population umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis Sebelipase alfa oder Placebo erhalten haben und einer Behandlungsgruppe zugewiesen wurden. Auswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa wurden anhand der FAS-Population vorgenommen.
[2)] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL06 betrug im Median (min; max) 144 Wochen (61; 145).
[3)] Gemäß Modul 4 wurden Todesfälle über die Sicherheit erfasst.
[4)] Für den Endpunkt wurden Perzentile berechnet, die auf standardisierten Alters- und Geschlechtsnormen („weight for age“: WFA) der WHO (Personen ≤ 24 Monate) oder des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Personen ≥ 24 Monate bis 18 Jahre) beruhen. Dies traf auf 22 Personen in der Studie zu.
[5)] Gemäß Studienunterlagen wird dies auch als Gewicht in Relation zur Körperhöhe/-länge bezeichnet.
[6)] Es waren Ergebnisse während des Studienzeitraums von < 70 % der Teilnehmenden verfügbar. Auf eine Darstellung wird daher verzichtet.
[7)] Die FACIT-Fatigue-Skala umfasst 13 Items, die auf einer Skala von 0–4 (0 = nie; 4 = sehr viel) beantwortet werden. Die FACIT-Fatigue-Skala wird dann invers auf einen Gesamtscore von 0–52 übertragen, wobei ein höherer Wert auf eine höhere Lebensqualität hindeutet.
[8)] Der Fragebogen wurde von Personen, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 17 Jahre alt waren, ausgefüllt. Dies traf auf 10 Personen der Studie LAL-CL06 zu.
[9)] Der CLDQ umfasst 29 Items, die auf einer Skala von 1–7 (1 = jederzeit/immer; 7 = zu keiner Zeit / nie) beantwortet werden. Die einzelnen Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7, wobei ein höherer Wert auf eine höhere Lebensqualität hindeutet.
[10)] Der PedsQL umfasst 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.

[11] Anzahl Personen in der angegebenen Behandlungsgruppe, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt sind (Subpopulation der FAS). Dies traf auf insgesamt 18 Teilnehmende der Studie zu.
[12] Die Werte der Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Items) sind gleich der Domäne Physische Funktionsskala (8 Items). Auf eine separate Darstellung wird verzichtet.
[13] Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model" Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.

Abkürzungen: CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FAS: Full analysis set; IAR: infusionsassoziierte Reaktion; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 71: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die Studien LAL-CL-03 und LAL-CL-08

Endpunkt	**LAL-CL03[1)] N = 9**	**LAL-CL-08[2)] N = 10**
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 12 Monaten Tod, n (%) Zensierungen[3)], n (%)	 3 (33) 6 (67)	 1 (10) 9 (90)
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 24 Monaten Tod, n (%) Zensierungen[3)], n (%)	 4 (44) 5 (56)	 2 (20) 8 (80)
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 36 Monaten Tod, n (%) Zensierungen[3)], n (%)	 4 (44) 5 (56)	 2 (20) 8 (80)[4)]
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 48 Monaten Tod, n (%) Zensierungen[3)], n (%)	 4 (44) 5 (56)	 - -
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 60 Monaten Tod, n (%) Zensierungen[3)], n (%)	 4 (44) 5 (56)[4)]	 -
Morbidität		
Anthropometrische Parameter (z-Scores)[5)]		
Altersabhängiges Gewicht Letzte auswertbare Visite[6)] n Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 240 5[7)] 1,8 (1,2)	 Woche 156 5[8)] 2,8 (1,1)
Gewicht in Relation zur Länge Letzte auswertbare Visite[6)] n Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 240 5[7)] 1,0 (2,2)	 Woche 156 5[8)] 2,5 (2,4)
Altersabhängiges BMI Letzte auswertbare Visite[6)] n Änderung zu Baseline, MW (SD)	 Woche 240 5[7)] 2,0 (1,8)	 Woche 156 5[8)] 2,9 (2,3)
Sicherheit		
Schwere UE, n (%)	4 (44)[9)]	7 (70)[10)]
SUE, n (%)	9 (100)	10 (100)
Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)	0 (0)	6 (60)[11)]

Endpunkt	LAL-CL03[1)] N = 9	LAL-CL-08[2)] N = 10
UE von besonderem Interesse: IAR, n (%)	5 (56)	8 (80)

[1)] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL03 betrug im Median (min; max) 241,7 Wochen (0; 262).
[2)] Die Expositionsdauer der Studie LAL-CL08 betrug im Median (min; max) 147,6 Wochen (3; 160).
[3)] Zensierungsgründe unklar
[4)] Lebende Personen (n = 2), die noch nicht das angegebene Alter (60 Monate [LAL-CL03] bzw. 36 Monate [LAL-CL08] erreicht haben.
[5)] Für den Endpunkt wurden z-Scores berechnet, die auf standardisierten Alters- und Geschlechtsnormen der WHO (Personen ≤ 24 Monate) oder des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Personen ≥ 24 Monate bis 18 Jahre) beruhen.
[6)] Letzte Visite, bei der ausreichend verfügbare Daten (≥ 70 %) zur Verfügung stehen.
[7)] Es waren zu Woche 240 nur für 5 Personen Daten verfügbar, da 4 Personen vor der Visite verstorben waren.
[8)] Bis Woche 156 waren Daten für 8 der 10 in die Studie eingeschlossenen Personen verfügbar, da 2 Personen im Laufe der Studie verstorben sind. 2 weitere Personen sind aufgrund der Zulassung von Sebelipase alfa in den jeweiligen Ländern aus der Studie ausgeschieden.
[9)] Der Schweregrad von UE wurde mittels CTCAE Version 4.0 ermittelt.
[10)] Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model" Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.
[11)] In der Studie LAL-CL08 liegen inkonsistente Angaben in den Studienunterlagen zu der Anzahl an Personen vor, bei denen ein UE zum Therapieabbruch führte (0 vs. 6 Personen). Gemäß Studienunterlagen führte bei 6 Personen (60 %) ein UE zum Abbruch der Studienmedikation. Die Erläuterung zu den 6 Personen beinhaltet den permanenten Abbruch der Studienmedikation bzw. das Zurückhalten der Medikation.

Abkürzungen: BMI: Body mass index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IAR: Infusionsassoziierte Reaktionen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

Tabelle 72: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für das Register ALX-LALD-501 (Datenschnitt: 01. Juni 2020)

Endpunkt	ALX-LALD-501[1)2)]	
	Säuglinge[3)] N = 18	Kinder und Erwachsene[4)] N = 118
Mortalität[5)]		
n (%)	1 (6)	0 (0)
Sicherheit		
Schwere UE[6)], n (%)	2 (11)	2 (2)
SUE, n (%)	6 (33)	10 (9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte[6)], n (%)	1 (6)	0 (0)
UE von besonderem Interesse: IAR, n (%)	4 (22)	5 (4)

[1)] Es wurden alle UE ab Einschluss in das Register für die Sicherheitspopulation erfasst. Entgegen der definierten Studienpopulationen (Tabelle 23, n = 16 [Säuglinge]; n = 113 [Kinder und Erwachsene]) basieren die nachfolgenden Angaben zur Sicherheit auf der Sicherheitspopulation (n = 18 [Säuglinge]; n = 118 [Kinder und Erwachsene]). Diese umfasste alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden, unabhängig einer bestätigten LAL-D-Diagnose. Dies umfasste 2 Personen (16 vs. 18) bzw. 5 Personen (113 vs. 118) mehr als in der definierten Studienpopulation.
[2)] Für die Sicherheitspopulationen liegen keine Angaben zu den Beobachtungszeiten vor.
[3)] Angaben zur Beobachtungszeit liegen für die Sicherheitspopulation (n = 18) nicht vor. Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter (jemals mit SA behandelt, n = 16) wurden bis zum Datenschnitt im Median (min; max) 1,1 Jahre (0,0; 2,9) im Register beobachtet. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Säuglingsalter betrug im Median (min; max) 4,1 Jahre (2,5; 8,8).
[4)] Angaben zur Beobachtungszeit liegen für die Sicherheitspopulation (n = 118) als auch für die Studienpopulation (n = 113) nicht vor. Die gesamte Behandlungszeit mit SA für Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (n = 113) betrug im Median (min; max) 3,67 Jahre (0,6; 8,1).
[5)] Der Schweregrad von UE wurde mittels „Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model" Standardterminologie v3.1.1 ermittelt.
[6)] Es konnten keine konkreten Angaben zu den UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, identifiziert werden.

Abkürzungen: IAR: Infusionsassoziierte Reaktionen; LAL: Lyosomal Acid Lipase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Referenzen

1. **Alexion Europe.** Kanuma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2020. Berlin: Fachinfo. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.fachinfo.de/.
2. **Alexion Pharma Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Sebelipase alfa (Kanuma): Lysosomale Saure Lipase-Mangel [unveröffentlicht]. 30.11.2020.
3. **Alexion Pharmaceuticals.** Acid lipase replacement investigating safety and efficacy in participants with lysosomal acid lipase deficiency (ARISE), LAL-CL02; Clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
4. **Alexion Pharmaceuticals.** Acid lipase replacement investigating safety and efficacy in participants with lysosomal acid lipase deficiency (ARISE), LAL-CL02; G-BA ad hoc analysis [unveröffentlicht]. 2020.
5. **Alexion Pharmaceuticals.** German Kanuma-Dossier, GBA-2020 LAL-CL03 [unveröffentlicht]. 2020.
6. **Alexion Pharmaceuticals.** German Kanuma-Dossier, GBA-2020 LAL-CL06 [unveröffentlicht]. 2020.
7. **Alexion Pharmaceuticals.** German Kanuma-Dossier, GBA-2020 LAL-CL08 [unveröffentlicht]. 2020.
8. **Alexion Pharmaceuticals.** LAL Deficiency Registry; GBA Analysis, Country Europe [unveröffentlicht]. 2020.
9. **Alexion Pharmaceuticals.** LAL Deficiency Registry; GBA Analysis, Country Global [unveröffentlicht]. 2020.
10. **Alexion Pharmaceuticals.** Lysosomal Acid Lipase (LAL) deficiency registry, ALX-LALD-501; Clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
11. **Alexion Pharmaceuticals.** An observational disease and clinical outcomes registry of patients with lysosomal acid lipase (LAL) deficiency, ALX-LALD-501; Protocol [unveröffentlicht]. 2016.
12. **Alexion Pharmaceuticals.** 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, LAL-CL03; Final clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
13. **Alexion Pharmaceuticals.** 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, LAL-CL08; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
14. **Alexion Pharmaceuticals.** A retrospective natural history study of patients with lysosomal acid lipase deficiency/wolman phenotype, LAL-1-NH01; Clinical study report [online]. 2016. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358370.
15. **Alexion Pharmaceuticals.** Safety and efficacy study of sebelipase alfa in participants with lysosomal acid lipase deficiency, LAL-CL06; Clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

16. **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. Pathologe 2019;40(1):85-92.

17. **Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala 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):1670-1681.

18. **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):552-558.

19. **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):1230-1243.

20. **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):11-19.

21. **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):1302-1309.

22. **Burton BK.** Supplemental Online Context. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:619-625.

23. **Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al.** Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61(6):619-625.

24. **Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M.** Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. Cancer 2002;94(2):528-538.

25. **Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J.** Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32(5):811-819.

26. **Committee for medicinal products for human use (CHMP).** Guideline on the clinical evaluation of medicinal products intended for treatment of Hepatitis B [online]. Amsterdam (NED): European Medicines Agency; 2006. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-intended-treatment-hepatitis-b_en.pdf.

27. **Committee for medicinal products for human use (CHMP), European Medicines Agency (EMA).** Kanuma: Summary of opinion (initial authorisation); EMA/CHMP/359213/2015 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 25.06.2015. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-opinion-kanuma_en.pdf.

28. **Connelly M, Rapoff MA.** Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. J Pediatr Psychol 2006;31(7):698-702.

29. **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. Aliment Pharmacol Ther 2011;33(9):1036-1044.

30. **Durand F, Valla D.** Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. J Hepatol 2005;42 Suppl(1):S100-107.

31. **European Medicines Agency (EMA).** Kanuma: European public assessment report EMEA/H/C/004004/II/0026/G [online]. 15.10.2020. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kanuma-h-c-004004-ii-0026-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

32. **European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA).** Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: Surrogate Endpoints [online]. Copenhagen (DEN): EUnetHTA 2013. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/Endpoints-used-in-Relative-Effectiveness-Assessment-Surrogate-Endpoints_Amended-JA1-Guideline_Final-Nov-2015.pdf.

33. **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):585-594.

34. **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):91-97.

35. **Frankenburg WK, Dodds JB.** The Denver Developmental Screening Test. The Journal of Pediatrics 1967;71(2):181-191.

36. **Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA).** 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 vom 01. November 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5382/2018-11-01_AM-RL-XII_Sebelipase%20alfa-Verlaengerung-Befristung_D-187_TrG.pdf.

37. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2528/2016-03-17_AM-RL-XII_Sebelipase-alfa_D-187_BAnz.pdf.

38. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), zuletzt geändert am 20. November 2020, in Kraft getreten am 24. Februar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2399/MVV-RL_2020-11-20-iK-2021-02-24.pdf.

39. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3664/2016-03-17_AM-RL-XII_Sebelipase-alfa_D-187_TrG.pdf.

40. **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).

41. **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. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7(11):1224-1229.

42. **Kuczmarski RJ, et al.** CDC Growth Charts: United States. Advanced Date 2000;324.

43. **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):1659-1668.

44. **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.

45. **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.

46. **Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al.** [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. Z Gastroenterol 2015;53(7):668-723.

47. **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):1446-1452.

48. **Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger KM.** Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. Qual Life Res 2011;20(10):1737-1744.

49. **Synageva Biopharma.** A multicenter, randomized, placebo-controlled study of SBC-102 in patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency (ARISE), LAL-CL02 ; Clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

50. **Synageva Biopharma.** A retrospective natural history study of patients with lysosomal acid lipase deficiency/wolman phenotype, LAL-1-NH01 [online]. NCT01358370. In: clinicicaltrails.gov. 27.06.2016. 2010. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358370.

51. **Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE.** Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;34(11-12):1328-1336.

52. **Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS.** The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. J Behav Med 2002;25(2):175-193.

53. **Varni JW, Seid M, Rode CA.** The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care 1999;37(2):126-139.

54. **Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS.** The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. Arthritis Rheum 2002;46(3):714-725.

55. **Weiss J, Rau M, Geier A.** Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. Dtsch Arztebl Int 2014;111(26):447-452.

56. **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):183-187.

57. **World Health Organization (WHO).** WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development [online]. Geneva (SUI): WHO; 2006. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: http://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf?ua=1.

58. **Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E.** Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage 1997;13(2):63-74.

59. **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.

Anhang 1

Studie LAL-1-NH01

Insgesamt wurden 40 Patientinnen und Patienten mit einer klinischen Diagnose eines LAL-Mangels, welches im Säuglingsalter aufgetreten ist, in die retrospektive Studie aufgenommen. Vier von den 40 Personen erfüllten nicht die Einschlusskriterien und wurden ausgeschlossen, da entweder keine diagnostischen Testergebnisse vorlagen, die die Diagnose LAL-Mangel bestätigten (n = 2) oder eine Gewichtsmessung mindestens 4 Wochen nach der ersten aufgezeichneten Gewichtsmessung fehlte (n = 2). Die anderen 36 Patientinnen und Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien, d. h. eine Diagnose eines LAL-Mangels mittels diagnostischen Test und die genannten Mindestdaten aus den jeweiligen Krankenakten (siehe Tabelle 12). Eine weitere Person wurde zu einem späteren Zeitpunkt in eine separate laufende klinische Studie (Studie LAL-CL03) aufgenommen. Da die Daten der Studie LAL-1-NH01 als historische Referenz für die Studie LAL-CL03 dienen sollten, wurde diese Person nicht weiter berücksichtigt.

Die 35 in Frage kommenden Personen waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung bereits verstorben. Die mediane Gesamtdauer (min; max) der untersuchten Krankenakten, d. h. die Anzahl an Monaten von der ersten bis zur letzten Aufzeichnung in der Krankenakte oder dem Tod, je nachdem, was früher eintritt, lag bei 3,5 Monaten (1,44; 46,32). Die Zeiträume von der ersten Krankenakte bis zum Diagnosedatum (2,6 Monate (1,05; 46,32)) und vom Diagnosedatum bis zum Sterbedatum (1,0 Monate (0,00; 41,32)) waren ähnlich (Tabelle 73).

Tabelle 73: Charakterisierung der Population der Studie LAL-1-NH01

Studie LAL-1-NH01 Merkmal	**Unbehandelt (bestätigte Gedeihstörung)[1)]** **N = 21**	**Unbehandelt[2)]** **N = 25**	**Insgesamt[3)4)]** **N = 35**
Geschlecht, n (%)			
männlich	10 (48)	13 (52)	19 (54)
weiblich	11 (52)	12 (48)	16 (46)
Frühgeburt (weniger als 37 Schwangerschaftswochen), n (%)			
Ja	1 (5)	1 (4)	3 (9)
Nein	20 (95)	23 (92)	31 (89)
Unbekannt	0	1 (4)	1 (3)
Gestationsalter bei der Geburt (Wochen)			
n	20	22	29
MW (SD)	38,5 (1,8)	38,6 (1,7)	38,5 (1,7)
Median (min; max)	39,0 (33,0; 42,0)	39,0 (33,0; 42,0)	39,0 (33,0; 42,0)
Ethnie (genetisch), n (%)			
Asiatisch	8 (38)	8 (32)	8 (23)
Weiß	6 (29)	9 (36)	17 (49)
Unbekannt	3 (14)	4 (16)	5 (14)
Andere	4 (19)	4 (16)	5 (14)
Alter bei Symptombeginn (Monate)[5)]			
MW (SD)	1,4 (1,1)	1,3 (1,0)	1,5 (1,3)
Median (min; max)	1,1 (0,00; 3,00)	1,1 (0,00; 3,00)	1,0 (0,00; 6,00)

Studie LAL-1-NH01 Merkmal	**Unbehandelt (bestätigte Gedeihstörung)[1)]** **N = 21**	**Unbehandelt[2)]** **N = 25**	**Insgesamt[3)4)]** **N = 35**
Alter bei Diagnosestellung (Monate)			
MW (SD)	2,7 (1,0)	3,4 (3,2)	3,6 (3,6)
Median (min; max)	2,6 (1,28; 4,96)	2,6 (1,00; 17,66)	2,6 (1,00; 17,66)
Alter im Todesfall (Monate)			
MW (SD)	3,6 (1,4)	4,2 (3,4)	7,4 (10,0)
Median (min; max)	3,0 (1,44; 7,09)	3,0 (1,44; 19,34)	3,7 (1,44; 46,32)
Gesamtdauer der Untersuchung der Krankenakte (Monate)			
MW (SD)	3,5 (1,3)	4,0 (3,4)	7,3 (10,0)
Median (min; max)	3,0 (1,44; 7,09)	3,0 (1,44; 19,34)	3,5 (1,44; 46,32)
Dauer von der ersten Prüfung der Krankenakte bis zum Diagnosedatum (Monate)			
MW (SD)	2,8 (0,9)	3,4 (3,1)	4,8 (8,0)
Median (min; max)	2,7 (1,28; 4,46)	2,7 (1,28; 17,66)	2,6 (1,05; 46,3)
Dauer von der ersten Prüfung der Krankenakte bis zum Symptombeginn (Monate)			
MW (SD)	1,4 (1,1)	1,2 (1,1)	1,4 (1,3)
Median (min; max)	1,1 (0,00; 3,00)	1,0 (0,00; 3,00)	1,0 (0,00; 6,00)
Dauer von Symptombeginn bis Diagnose (Monate)			
MW (SD)	1,4 (1,1)	2,1 (3,4)	2,2 (3,2)
Median (min; max)	1,1 (0,17; 4,30)	1,2 (0,17; 16,97)	1,2 (0,05; 16,97)
Dauer von Diagnose bis zum Tod (Monate)			
MW (SD)	0,9 (1,2)	0,9 (1,2)	3,9 (9,1)
Median (min; max)	0,3 (0,00; 4,27)	0,4 (0,00; 4,27)	1,0 (0,00; 41,32)
Gewicht (z-Score) bei der ersten Messung in der Krankenakte (kann Geburtsgewicht sein)			
MW (SD)	-0,12 (0,9)	-0,47 (1,3)	-0,53 (1,3)
Median (min; max)	-0,10 (-3,0; 1,3)	-0,17 (-3,3; 1,3)	-0,29 (-3,3; 1,9)
Gewicht (z-Score) vor der Diagnose			
n	20	23	30
MW (SD)	-2,11 (1,7)	-2,3 (1,7)	-2,1 (1,7)
Median (min; max)	-2,64 (-4,2; 1,9)	2,76 (-4,2; 1,9)	-2,64 (-4,2; 1,9)
Gewicht in Relation zur Länge (z-Score) bei der ersten Messung in der Krankenakte (kann Geburtsgewicht sein)			
n	7	10	14
MW (SD)	0,1 (0,9)	-1,03 (1,96)	-0,9 (1,8)
Median (min; max)	-0,1 (-1,3; 1,3)	-0,4 (-3,9; 1,3)	-0,4 (-3,9; 1,3)
Gewicht in Relation zur Länge (z-Score) vor Diagnose			
n	5	5	8
MW (SD)	-0,3 (1,8)	-0,3 (1,8)	0,3 (1,7)
Median (min; max)	-0,1 (-1,3; 1,3)	-1,0 (-1,7; 2,4)	0,5 (-1,3; 2,8)

Studie LAL-1-NH01 Merkmal	**Unbehandelt (bestätigte Gedeihstörung)[1)]** **N = 21**	**Unbehandelt[2)]** **N = 25**	**Insgesamt[3)4)]** **N = 35**
BMI (z-Score) bei der ersten Messung in der Krankenakte (kann Geburtsgewicht sein)			
n	7	10	14
MW (SD)	0,06 (0,6)	-1,04 (1,9)	-1,07 (1,73)
Median (min; max)	-0,16 (-0,7; 1,0)	-0,38 (-4,1; 1,0)	-0,57 (-4,1; 1,0)
BMI (z-Score) vor der Diagnose			
n	5	5	8
MW (SD)	-0,87 (2,3)	-0,87 (2,3)	-0,40 (2,1)
Median (min; max)	-2,4 (-2,5; 2,5)	-2,4 (-2,5; 2,5)	-0,5 (-2,5; 2,5)
ALT (U/L) vor der Diagnose			
n	16	18	26
MW (SD)	176,1 (252,3)	161,6 (240,8)	143,2 (208,0)
Median (min; max)	62,5 (23; 851)	56,0 (23; 851)	65,5 (13; 851)

[1)] Unbehandelte Personen (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwiesen.
[2)] Unbehandelte Personen (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.
[3)] Beinhaltet sowohl behandelte (n = 10) als auch unbehandelte Patienten und Patientinnen. Alle 10 behandelten Personen erhielten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Von diesen erhielt eine Person ebenfalls eine Lebertransplantation.
[4)] 36 Personen erfüllten die Einschlusskriterien. Jedoch wurde eine Person zu einem späteren Zeitpunkt in eine separate laufende klinische Studie (Studie LAL-CL03) aufgenommen. Da die Daten der Studie LAL-1-NH01 als historische Referenz für die Studie LAL-CL03 dienen sollten, wurde diese Person nicht weiter berücksichtigt.
[5)] Einige Personen hatten Symptome vor dem aufgezeichneten Alter des ersten Symptoms gemeldet. Wie viele dies waren, lässt sich anhand der vorliegenden Unterlagen nicht eruieren.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Anhang 2

Studiencharakteristika der Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 vs. externe Kontrolle LAL-1-NH01

Für den Vergleich der zulassungsbegründenden Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 wurden 21 bzw. 25 Personen aus der Studie LAL-1-NH01 herangezogen (siehe Abschnitt 2.2.3). In der ersten Vergleichspopulation (n = 21) waren alle Personen unbehandelt und wiesen eine frühe Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten auf. Die zweite Vergleichspopulation (n = 25) war ebenfalls unbehandelt, musste jedoch nicht das Kriterium einer frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten erfüllen (siehe Abschnitt 2.2.3).

LAL-CL03 (VITAL) vs. LAL-1-NH01

In der Studie LAL-1-NH01 gab es einen höheren Anteil an asiatischen Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Studie LAL-CL03. Darüber hinaus liegen die Werte für ALT (U/L) in der Population der Studie LAL-1-NH01 im Vergleich zur Studienpopulation der Studie LAL-CL03 deutlich höher, wobei eine Vergleichbarkeit aufgrund möglicher unterschiedlicher Messmethoden und -zeitpunkte nicht gewährleistet ist. Auch das altersabhängige Gewicht (Birth Weight-for Age, WFA) unterschied sich zwischen den Populationen, was ebenfalls auf die unterschiedlichen Messzeitpunkte zurückzuführen sein könnte (siehe Tabelle 74). Bestätigende Hinweise, dass in die Studie LAL-CL03 Patientinnen und Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen wurden, ergeben sich aus den Baseline-Daten beider Populationen: Zum medianen Zeitpunkt der ersten Gabe von Sebelipase alfa in der Interventionsgruppe war in der historischen Kontrolle bereits die Hälfte der Personen verstorben. Die Säuglinge der historischen Kontrolle hatten ein medianes Sterbealter von 3,0 Monaten, während das mediane Alter der Säuglinge der Studie LAL-CL03 bei der Gabe der ersten Dosis 3,0 Monate betrug. Darüber hinaus betrug das mediane Geburtsgewicht (WFA) bei den Säuglingen der Interventionsgruppe 81,33 % (WHO Perzentile) und bei den Säuglingen der Kontrollgruppe 43,3 % (WHO Perzentile). Das bessere Gesamtüberleben der Säuglinge aus der Studie LAL-CL03 kann möglicherweise durch den Einschluss von Personen mit besserer Prognose in die Studie LAL-CL03 erklärt werden. Die Aussagekraft des vorgelegten Vergleichs wird darüber hinaus durch die kleine Fallzahl von N = 9 in der Interventionsstudie LAL-CL03 eingeschränkt.

LAL-CL08 vs. LAL-1-NH01

In der Studie LAL-1-NH01 liegen die Werte für ALT (U/L) in der Population der Studie LAL-1-NH01 im Vergleich zur Studienpopulation der Studie LAL-CL08 deutlich höher, wobei eine Vergleichbarkeit aufgrund möglicher unterschiedlicher Messmethoden und -zeitpunkte nicht gewährleistet ist. Auch das altersabhängige Gewicht (Birth Weight-for Age, WFA) unterschied sich zwischen den Populationen, was ebenfalls auf die unterschiedlichen Messzeitpunkte zurückzuführen sein könnte (siehe Tabelle 74). Darüber hinaus waren die Patientinnen und Patienten in der Studie LAL-CL08 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Median jünger als in der Studie LAL-1-NH01. Die Aussagekraft des vorgelegten Vergleichs wird darüber hinaus durch die kleine Fallzahl von N = 10 in der Interventionsstudie LAL-CL08 eingeschränkt.

.

Tabelle 74: Charakterisierung der Population der Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 im Vergleich zu LAL-1-NH01

Studie LAL-1-NH01 Merkmal	**LAL-CL03 (VITAL)[1)]** **N = 9**	**LAL-CL08[1)]** **N = 10**	**Unbehandelt (bestätigte Gedeihstörung)[2)]** **N = 21**	**Unbehandelt[3)]** **N = 25**	**Insgesamt[4)5)]** **N = 35**
Geschlecht, n (%)					
Männlich	5 (56)	5 (50)	10 (48)	13 (52)	19 (54)
Weiblich	4 (44)	5 (50)	11 (52)	12 (48)	16 (46)
Frühgeburt (weniger als 37 Schwangerschaftswochen), n (%)					
Ja	k. A.	k. A.	1 (5)	1 (4)	3 (9)
Nein	k. A.	k. A.	20 (95)	23 (92)	31 (89)
Unbekannt	k. A.	k. A.	0	1 (4)	1 (3)
Gestationsalter bei der Geburt (Wochen)					
MW (SD)	k. A.	k. A.	38,5 (1,8)	38,6 (1,7)	38,5 (1,7)
Median (min; max)	k. A.	k. A.	39,0 (33,0; 42,0)	39,0 (33,0; 42,0)	39,0 (33,0; 42,0)
Ethnie (genetisch), n (%)					
Asiatisch	1 (11)	6 (60)	8 (38)	8 (32)	8 (23)
Weiß	4 (44)	1 (10)	6 (29)	9 (36)	17 (49)
Unbekannt	3 (33)	0	3 (14)	4 (16)	5 (14)
Andere	1 (11)	3 (30)	4 (19)	4 (16)	5 (14)
Alter bei Symptombeginn (Monate)[6)]					
MW (SD)	1,5 (1,53)[6)7)]	k. A.	1,4 (1,1)	1,3 (1,0)	1,5 (1,3)
Median (min; max)	1,5 (0; 5,0)[6)7)]	k. A.	1,1 (0,00; 3,00)	1,1 (0,00; 3,00)	1,0 (0,00; 6,00)
Alter bei erster Dosierung mit SA (Monate)					
MW (SD)	3,4 (1,6)	2,7 (1,2)	-	-	-
Median (min; max)	3,0 (1,1; 5,8)	2,8 (1,7; 3,6)	-	-	-
Alter bei Diagnosestellung (Monate)					
MW (SD)	2,9 (1,986)[7)]	2,2 (1,15)[7)]	2,7 (1,0)	3,4 (3,2)	3,6 (3,6)
Median (min; max)	2,8 (0; 58)[7)]	2,3 (0,30; 3,00)[7)]	2,6 (1,28; 4,96)	2,6 (1,00; 17,66)	2,6 (1,00; 17,66)

Studie LAL-1-NH01 Merkmal	**LAL-CL03 (VITAL)[1)]** **N = 9**	**LAL-CL08[1)]** **N = 10**	**Unbehandelt (bestätigte Gedeihstörung)[2)]** **N = 21**	**Unbehandelt[3)]** **N = 25**	**Insgesamt[4)5)]** **N = 35**
Alter bei Studienbeginn (Monate)					
MW (SD)	3,4 (1,65)[7)]	2,7 (1,21)[7)]	-	-	-
Median (min; max)	3,0 (1,1; 5,8)[7)]	2,8 (0,5; 4,1)[7)]	-	-	-
Altersabhängiges Geburtsgewicht (WHO Perzentil)[8)]					
MW (SD)	62,48 (31,86)	51,16 (27,21)[7)]	48,3 (24,72)	41,5 (27,86)	38,9 (28,98)
Median (min; max)	81,33 (1,1; 86,4)	48,5 (16,9; 100)[7)]	46,0 (0; 91)	43,3 (0; 91)	38,6 (0; 97)
ALT (U/L) zu Baseline bzw. vor der Diagnose[9)]					
n	9	9	16	18	26
MW (SD)	130,11 (95,51)	76,7 (74,66)	176,1 (252,3)	161,6 (240,8)	143,2 (208,0)
Median (min; max)	145,0 (16; 30)	37,0 (28; 248)	62,5 (23; 851)	56,0 (23; 851)	65,5 (13; 851)

[1)] FAS-Population
[2)] Unbehandelte Personen (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die frühe Gedeihstörungen in den ersten 6 Lebensmonaten aufwiesen.
[3)] Unbehandelte Personen (keine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation und keine vorbereitenden Maßnahmen hierfür), die das Einschlusskriterium der frühen Gedeihstörung in den ersten 6 Lebensmonaten nicht erfüllen mussten.
[4)] Beinhaltet sowohl behandelte (n = 10) als auch unbehandelte Patienten und Patientinnen. Alle 10 behandelten Personen erhielten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Von diesen erhielt eine Person ebenfalls eine Lebertransplantation.
[5)] 36 Personen erfüllten die Einschlusskriterien. Jedoch wurde eine Person zu einem späteren Zeitpunkt in eine separate laufende klinische Studie (Studie LAL-CL03) aufgenommen. Da die Daten der Studie LAL-1-NH01 als historische Referenz für die Studie LAL-CL03 dienen sollten, wurde diese Person nicht weiter berücksichtigt.
[6)] Jegliche Symptome (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Steatorrhö, erste Anzeichen für Leberfehlfunktion (AST, ALT, GGT oder Gesamt-Bilirubin)); erstes Datum in Krankenakte der Person. Einige Personen hatten Symptome vor dem aufgezeichneten Alter des ersten Symptoms gemeldet. Wie viele dies waren, lässt sich anhand der vorliegenden Unterlagen nicht eruieren.
[7)] Angaben aus Modul 4, Dossier.
[8)] WFA zur Geburt bei der LAL-CL03-Studie und LAL-CL08-Studie. Erster gemessener Wert (erste notierte Gewichtsangabe in Patientenakten oder Geburtsgewicht) im Falle der LAL-1-NH01-Studie.
[9)] ALT zu Baseline (letzte Messung vor der ersten Sebelipase-alfa-Infusion) bei der LAL-CL03-Studie und LAL-CL08-Studie. ALT vor der Diagnosestellung für die LAL-1-NH01-Studie.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; FAS: Full analysis set; MW: Mittelwert; SA: Sebelipase alfa; SD: Standardabweichung.