

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung 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

Dossierbewertung vom 15. März 2021

Datum des Amendments: 11. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	5
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Register ALX-LALD-501	6
4.2 Mortalität.....	6
4.3 Morbidität.....	9
4.4 Sicherheit.....	12
Referenzen	13

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie LAL-CL08 vs. Studie LAL-1-NH01	6
Tabelle 2:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie LAL-CL03 vs. Studie LAL-1-NH01	7
Tabelle 3:	Ergebnisse zum Denver-II-Entwicklungstest in der Studie LAL-CL06 (FAS-Population)	9
Tabelle 4:	Ergebnisse zum Denver-II-Entwicklungstest in der Studie LAL-CL03 (FAS-Population)	10
Tabelle 5:	Ergebnisse zum Denver-II-Entwicklungstest in der Studie LAL-CL08 (FAS-Population)	11

Abkürzungsverzeichnis

EET	Enzyersatztherapie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LAL	Lysosomal acid lipase (lysosomale saure Lipase)
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. a.	Nicht anwendbar
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
SA	Sebelipase alfa
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Sebelipase alfa 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: Langfristige Enzyersatztherapie (EET) bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 27. April 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden. Als bewertungsrelevante Studien wurden die Studien LAL-CL02 (ARISE), LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL06 und LAL-CL08 sowie das Register ALX-LALD-501 für die Nutzenbewertung herangezogen. Darüber hinaus wurde die externe Kontrollstudie LAL-1-NH01 zum natürlichen Verlauf der Erkrankung für die Nutzenbewertung herangezogen (nähere Informationen siehe Nutzenbewertung Sebelipase alfa vom 15. März 2021).

Der Unterausschuss bat um eine Darstellung der Ergebnisse für das Gesamtüberleben (Effektschätzer für den externen Vergleich der Studie LAL-1-NH01 mit den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08) und für den Denver-II-Entwicklungstest für die Studien LAL-CL03, LAL-CL08 und LAL-CL06. Darüber hinaus wurden im Nachgang der mündlichen Anhörung neue Informationen bzw. Daten zum Register ALX-LALD-501 und zur Studie LAL-CL02 eingereicht.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die Ergebnisse aus dem Dossier bzw. den Studienunterlagen zu den Effektschätzern des Endpunkts Gesamtüberleben für den historischen Vergleich der Studie LAL-1-NH01 mit den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 sowie die Ergebnisse des Denver-II-Entwicklungstests für die Studien LAL-CL03, LAL-CL08 und LAL-CL06 dargestellt. Zusätzlich werden die am 30.04.2021 durch den pU im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten zum Register ALX-LALD-501 dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Folgende Quellen werden für dieses Amendment herangezogen:

- Nutzenbewertung zu Sebelipase alfa vom 15. März 2021 [10]
- Nachgereichte Unterlagen im Nachgang zur mündlichen Anhörung des pU vom 29.04.2021 [1]
- Herstellerdossier und Zusatzanalysen [2,3,4,5]
- Studienbericht zu LAL-CL03 [6]
- Studienbericht zu LAL-CL08 [7]
- Studienbericht zu LAL-CL06 [8]

4 Ergebnisse

4.1 Register ALX-LALD-501

Für die Studienpopulation, Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (jemals mit SA behandelt, n = 113), wurden sowohl Daten für das Alter bei Einschluss in das Register als auch Daten über die Anzahl der Personen, die bereits vor Registereinschluss unter einer SA-Behandlung standen, im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereicht.

Das Alter bei Einschluss in das Register für Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter (jemals mit SA behandelt, n = 113) lag im Mittel (SD) bei 17,2 Jahren (11,7) und im Median (min; max) bei 13,9 Jahren (1,5; 58,6). Von den 113 Personen wurden 97 Personen (85,8 %) bereits vor Einschluss in das Register mit SA behandelt, während 16 Personen (14,2 %) erstmalig mit Einschluss in das Register behandelt wurden.

Für die Sicherheitspopulation des Registers wurden diesbezüglich keine weiteren Daten nachgereicht.

4.2 Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind in Tabelle 1 die Ergebnisse der Studie LAL-CL08 vs. LAL-1-NH01 sowie in Tabelle 2 die Ergebnisse der Studie LAL-CL03 vs. LAL-1-NH01 dargestellt.

Die nachfolgend berichteten Effektschätzer (Tabelle 1 und Tabelle 2) des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs werden als hoch verzerrt eingeschätzt (nähere Informationen siehe Nutzenbewertung Sebelipase alfa vom 15. März 2021).

Tabelle 1: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie LAL-CL08 vs. Studie LAL-1-NH01

Studien Endpunkt „Gesamtüberleben“	LAL-CL08 ¹⁾ N = 10	LAL-1-NH01 ²⁾³⁾ N = 21	LAL-1-NH01 ²⁾⁴⁾ N = 25
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 12 Monaten			
Tod, n (%)	1 (10)	21 (100)	24 (96)
Zensierungen ⁵⁾ , n (%)	9 (90)	-	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.	k. A.
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ⁶⁾	0,90 [0,47; 0,99]	0,00 [n. a.; n. a.]	0,04 [0,00; 0,18]
Hazard Ratio ⁷⁾ [95%-KI] ⁶⁾	-	0,03 [0,00; 0,24]	0,04 [0,01; 0,29]
p-Wert ⁸⁾	-	< 0,0001	< 0,0001
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 24 Monaten			
Tod, n (%)	2 (20)	21 (100)	25 (100)
Zensierungen ⁵⁾ , n (%)	8 (80)	-	-
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.	k. A.
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ⁶⁾	0,80 [0,41; 0,95]	0,00 [n. a.; n. a.]	0,00 [n. a.; n. a.]

Studien Endpunkt „Gesamtüberleben“	LAL-CL08 ¹⁾ N = 10	LAL-1-NH01 ²⁾³⁾ N = 21	LAL-1-NH01 ²⁾⁴⁾ N = 25
Hazard Ratio ⁷⁾ [95%-KI] ⁶⁾	-	0,03 [0,00; 0,24]	0,05 [0,01; 0,24]
p-Wert ⁸⁾	-	< 0,0001	< 0,0001
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 36 Monaten			
Tod, n (%)	2 (20)	21 (100)	25 (100)
Zensierungen ⁵⁾ , n (%)	8 (80) ⁹⁾	-	-
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.	k. A.
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ⁶⁾	0,80 [0,41; 0,95]	0,00 [n. a.; n. a.]	0,00 [n. a.; n. a.]
Hazard Ratio ⁷⁾ [95%-KI] ⁶⁾	-	0,03 [0,00; 0,24]	0,05 [0,01; 0,24]
p-Wert ⁸⁾	-	< 0,0001	< 0,0001

¹⁾ Auswertung auf Basis des FAS. Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA lag bei 147,6 Wochen (3; 160).

²⁾ Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 vor (N = 21; N = 25).

³⁾ 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.

⁴⁾ 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.

⁵⁾ Zensierungsgründe wurden nicht mitgeliefert.

⁶⁾ Angaben aus Modul 4. Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

⁷⁾ Angaben aus Modul 4. Das Hazard Ratio wurde anhand der Cox-Methode bestimmt.

⁸⁾ Der p-Wert wurde durch einen Log-Rank-Test bestimmt.

⁹⁾ 2 der 8 Personen waren zum Zeitpunkt des Studienabschlusses jünger als 36 Monate alt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; SA: Sebelipase alfa

Tabelle 2: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie LAL-CL03 vs. Studie LAL-1-NH01

Studien Endpunkt „Gesamtüberleben“	LAL-CL03 ¹⁾ N = 9	LAL-1-NH01 ²⁾³⁾ N = 21	LAL-1-NH01 ³⁾⁴⁾ N = 25
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 12 Monaten			
Tod, n (%)	3 (33)	21 (100)	24 (96)
Zensierungen ⁵⁾ , n (%)	6 (67)	-	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.	k. A.
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ⁶⁾	0,67 [0,28; 0,88]	0,00 [n. a.; n. a.]	0,04 [0,00; 0,18]
Hazard Ratio ⁷⁾ [95%-KI] ⁶⁾	-	0,15 [0,04; 0,52]	0,17 [0,05; 0,59]
p-Wert ⁹⁾	-	0,0007	0,0017
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 24 Monaten			
Tod, n (%)	4 (44)	21 (100)	25 (100)
Zensierungen ⁵⁾ , n (%)	5 (56)	-	-
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.	k. A.
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ⁶⁾	0,56 [0,20; 0,80]	0,00 [n. a.; n. a.]	0,00 [n. a.; n. a.]

Studien Endpunkt „Gesamtüberleben“	LAL-CL03 ¹⁾ N = 9	LAL-1-NH01 ²⁾³⁾ N = 21	LAL-1-NH01 ³⁾⁴⁾ N = 25
Hazard Ratio ⁷⁾ [95%-KI] ⁸⁾	-	0,15 [0,04; 0,52]	0,17 [0,06; 0,53]
p-Wert ⁹⁾	-	0,0007	0,0008
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 36 Monaten			
Tod, n (%)	4 (44)	21 (100)	25 (100)
Zensierungen ⁵⁾ , n (%)	5 (56)	-	-
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.	k. A.
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ⁶⁾	0,56 [0,20; 0,80]	0,00 [n. a.; n. a.]	0,00 [n. a.; n. a.]
Hazard Ratio ⁷⁾ [95%-KI] ⁶⁾	-	0,15 [0,04; 0,52]	0,17 [0,06; 0,53]
p-Wert ⁸⁾	-	0,0007	0,0008
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 48 Monaten			
Tod, n (%)	4 (44)	21 (100)	25 (100)
Zensierungen ⁵⁾ , n (%)	5 (56)	-	-
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.	k. A.
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ⁶⁾	0,56 [0,20; 0,80]	0,00 [n. a.; n. a.]	0,00 [n. a.; n. a.]
Hazard Ratio ⁷⁾ [95%-KI] ⁶⁾	-	0,15 [0,04; 0,52]	0,17 [0,06; 0,53]
p-Wert ⁸⁾	-	0,0007	0,0008
Anzahl der Todesfälle bis zum Alter von 60 Monaten			
Tod, n (%)	4 (44)	21 (100)	25 (100)
Zensierungen ⁵⁾ , n (%)	5 (56) ⁹⁾	-	-
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.	k. A.
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ⁶⁾	0,56 [0,20; 0,80]	0,00 [n. a.; n. a.]	0,00 [n. a.; n. a.]
Hazard Ratio ⁷⁾ [95%-KI] ⁶⁾	-	0,15 [0,04; 0,52]	0,17 [0,06; 0,53]
p-Wert ⁸⁾	-	0,0007	0,0008

¹⁾ Auswertung auf Basis des FAS. Die mediane Expositionsdauer (min; max) mit SA lag bei 241,7 Wochen (0; 262).

²⁾ Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer in der retrospektiven Studie LAL-1-NH01 vor (N = 21; N = 25).

³⁾ 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.

⁴⁾ 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.

⁵⁾ Zensierungsgründe wurden nicht mitgeliefert.

⁶⁾ Angaben aus Modul 4. Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

⁷⁾ Angaben aus Modul 4. Das Hazard Ratio wurde anhand der Cox-Methode bestimmt.

⁸⁾ Der p-Wert wurde durch einen Log-Rank-Test bestimmt.

⁹⁾ 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; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; SA: Sebelipase alfa

4.3 Morbidität

Der Denver-II-Entwicklungstest wurde in den Studien LAL-CL03, LAL-CL06 und LAL-CL08 bei Personen zwischen 1 Monat und 6 Jahren erhoben. Die Ergebnisse sind nachfolgend dargestellt.

Bei dem vorliegenden Instrument handelt es sich um einen Screeningtest in der 2. Version zur Beurteilung der allgemeinen kindlichen Entwicklung. Es finden sich erste Ergebnisse zur Reliabilität sowie zur Weiterentwicklung des Tests [9]. Es wird jedoch für weitere Angaben insbesondere zur Beurteilung des Entwicklungszustandes auf ein Manual verwiesen, was jedoch nicht mit eingereicht wurde. Aus diesem Grund können die Validität und die Entwicklung des Denver-II nicht hinreichend beurteilt werden (siehe Nutzenbewertung von Sebelipase alfa vom 15. März 2021).

LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter

Studie LAL-CL06

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse des Denver-II-Gesamtscores für die Studie LAL-CL06 dargestellt. Es konnten keine Angaben zu Ergebnissen der einzelnen Domänen in den Studienunterlagen identifiziert werden. Gemäß Studienbericht waren 8 Personen ≤ 6 Jahre und somit geeignet, den Test durchzuführen.

Tabelle 3: Ergebnisse zum Denver-II-Entwicklungstest in der Studie LAL-CL06 (FAS-Population)

LAL-CL06	SA N = 8 ¹⁾			
Denver-II-Gesamtscore	n ²⁾	Normal ³⁾ n (%) ⁴⁾	Auffällig ³⁾ n (%) ⁴⁾	Nicht prüfbar ³⁾ n (%) ⁴⁾
Baseline ⁵⁾	7	6 (75)	1 (12,5)	0 (0)
Woche 48	7	7 (87,5)	0 (0)	0 (0)
Woche 96	6	6 (75)	0 (0)	0 (0)
Woche 144	5	– ⁶⁾	– ⁶⁾	– ⁶⁾

¹⁾ Der Test wurde bei Personen ≤ 6 Jahre angewendet.

²⁾ Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.

³⁾ 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.

⁴⁾ Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Personen, bei denen eine Messung möglich war (N = 8).

⁵⁾ Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion.

⁶⁾ Da < 70 % der Ergebnisse verfügbar sind, wird auf eine Darstellung verzichtet.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; SA: Sebelipase alfa

LAL-Mangel im Säuglingsalter

Studie LAL-CL03

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse für den Denver-II-Entwicklungstest für die Studie LAL-CL03 dargestellt. Insgesamt sind lediglich Daten von ca. 50 % der FAS-Population verfügbar, da 3 Personen vor dem 12. Lebensmonat und 1 Person nach dem 12. Lebensmonat verstorben waren. Für den Gesamtscore des Denver-II liegen keine Angaben vor.

Tabelle 4: Ergebnisse zum Denver-II-Entwicklungstest in der Studie LAL-CL03 (FAS-Population)

LAL-CL03	SA N = 9 ¹⁾				
Denver-II	n ²⁾	N ³⁾	Normal ⁴⁾ n (%) ⁵⁾	Auffällig ⁴⁾ n (%) ⁵⁾	Nicht prüfbar ⁴⁾ n (%) ⁵⁾
Feinmotorik und Adaption					
Baseline ⁶⁾	3	9	_7)	_7)	_7)
Woche 24	5 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 40	1 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 72	4 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 120	3 ⁸⁾	5	_7)	_7)	_7)
Woche 168	4	5	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 216	4	5	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grobmotorik					
Baseline ⁶⁾	3	9	_7)	_7)	_7)
Woche 24	5 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 40	1 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 72	4 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 120	3 ⁸⁾	5	_7)	_7)	_7)
Woche 168	4	5	3 (60,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Woche 216	4	5	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sprachfähigkeit					
Baseline ⁶⁾	3	9	_7)	_7)	_7)
Woche 24	5 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 40	1 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 72	4 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 120	3 ⁸⁾	5	_7)	_7)	_7)
Woche 168	4	5	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 216	4	5	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Soziale Kontakte					
Baseline ⁶⁾	3	9	_7)	_7)	_7)
Woche 24	5 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 40	1 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 72	4 ⁸⁾	_8)	_8)	_8)	_8)
Woche 120	3 ⁸⁾	5	_7)	_7)	_7)
Woche 168	4	5	3 (60,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Woche 216	4	5	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

¹⁾ Der Test wurde bei Personen, die nicht älter als 6 Jahre alt waren, durchgeführt.

²⁾ Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.

³⁾ Anzahl der Personen mit verfügbaren Daten bzw. die nicht verstorben waren (3 Personen bis zum 12. Lebensmonat und 1 Person nach dem 12. Lebensmonat verstorben).

- ⁴⁾ 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
- ⁵⁾ Prozentangaben beziehen sich auf die FAS-Population abzüglich der verstorbenen Teilnehmenden.
- ⁶⁾ Entspricht der Visite vor der ersten SA-Infusion.
- ⁷⁾ Auf eine Darstellung wird verzichtet, da die Rücklaufquote nicht erfüllt wurde (< 70 % Rücklauf).
- ⁸⁾ Auf eine Darstellung wird verzichtet, da unklar ist, wie viele Personen zu den jeweils angegebenen Visiten bereits verstorben bzw. wie viele Personen noch am Leben waren.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; SA: Sebelipase alfa

Studie LAL-CL08

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse des Denver-II für die Studie LAL-CL08 dargestellt. Es konnten nur Ergebnisse für den Gesamtscore, nicht jedoch für die Einzeldomänen identifiziert werden. Es sind ca. 60 % der Daten der FAS-Population verfügbar. 2 Personen sind im Alter von 4,9 Monaten bzw. 13,8 Monaten verstorben. Aufgrund der Entscheidung des Sponsors (Marktzulassung des Prüfpräparats) wechselten zudem 2 Personen in die kommerziell verfügbare Therapie, wodurch für diese Personen im Studienverlauf keine Erhebung des Endpunktes erfolgen konnte.

Tabelle 5: Ergebnisse zum Denver-II-Entwicklungstest in der Studie LAL-CL08 (FAS-Population)

LAL-CL08	SA N = 10 ¹⁾				
	n ²⁾	N ³⁾	Normal ⁴⁾ n (%) ⁵⁾	Auffällig ⁴⁾ n (%) ⁵⁾	Nicht prüfbar ⁴⁾ n (%) ⁵⁾
Gesamtscore ⁶⁾					
Baseline ⁷⁾⁸⁾	6	10	_9)	_9)	_9)
Woche 48	8	9	2 (22,2)	6 (66,7)	0 (0,0)
Woche 96	4	8	_9)	_9)	_9)
Woche 120	7	8	3 (37,5)	4 (50,0)	0 (0,0)
Woche 144 ¹⁰⁾	5	7	2 (28,6)	3 (42,9)	0 (0,0)

- ¹⁾ Der Test wurde bei Personen, die nicht älter als 6 Jahre alt waren, durchgeführt.
- ²⁾ Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Personen.
- ³⁾ Anzahl der Personen mit verfügbaren Daten bzw. die nicht verstorben oder aus der Studie ausgeschieden sind. 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 nach 123 bzw. 156 Wochen in die kommerziell verfügbare Therapie, wodurch für diese Personen im Studienverlauf keine Erhebung des Endpunktes erfolgen konnte.
- ⁴⁾ 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.
- ⁵⁾ Prozentangaben beziehen sich auf die FAS-Population, abzüglich der verstorbenen bzw. ausgeschiedenen Teilnehmenden.
- ⁶⁾ Es wurden die Ergebnisse aus dem Studienbericht dargestellt. Diese unterscheiden sich von denen aus Modul 4.
- ⁷⁾ Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten SA-Infusion.
- ⁸⁾ In Modul 4 werden Angaben anstelle zu Baseline zur Screeningvisite vorgenommen. Es waren Daten von 7 Personen zum Screening verfügbar. 4 Personen (40 %, bezogen auf die FAS-Population) wurden dem Testergebnis „auffällig“, 2 Personen (20 %) dem Testergebnis „normal“ und 1 Person (10 %) dem Testergebnis „nicht prüfbar“ zugeordnet.
- ⁹⁾ Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird verzichtet, da die Rücklaufquoten nicht erfüllt wurden (< 70 % Rücklauf).
- ¹⁰⁾ Inkonsistente Angaben zwischen Nutzendossier (Modul 4) und Studienbericht. Angaben in der Tabelle beziehen sich auf den Studienbericht. Gemäß Modul 4 waren für 4 Personen (66,7 %) zu Woche 144 Daten verfügbar: 1 Person (10 %) wurde dem Testergebnis „normal“, 3 Personen (70 %) dem Testergebnis „auffällig“ und keine Person (0 %) dem Testergebnis „nicht prüfbar“ zugeordnet.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; SA: Sebelipase alfa

4.4 Sicherheit

In der nachgereichten Stellungnahme im Anschluss an die mündliche Anhörung adressiert der pU, dass „Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo oder Sebelipase alfa) [...] für den Beobachtungszeitraum von 20 Wochen (RCT-Phase) für die unerwünschten Ereignisse in keiner der in der Tabelle [zusammenfassende Darstellung der UE, siehe Nutzenbewertung vom 15. März 2021] aufgeführten Kategorien statistisch signifikant [sind]“. Eine Berechnung der Effektschätzer für UE auf SOC- und PT-Ebene ist daher nicht erfolgt.

Referenzen

1. **Alexion Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Sebelipase alfa, Nachreichung [unveröffentlicht]. 29.04.2021.
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.** German Kanuma-Dossier, GBA-2020 LAL-CL03 [unveröffentlicht]. 2020.
4. **Alexion Pharmaceuticals.** German Kanuma-Dossier, GBA-2020 LAL-CL06 [unveröffentlicht]. 2020.
5. **Alexion Pharmaceuticals.** German Kanuma-Dossier, GBA-2020 LAL-CL08 [unveröffentlicht]. 2020.
6. **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.
7. **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.
8. **Alexion Pharmaceuticals.** Safety and efficacy study of sebelipase alfa in participants with lysosomal acid lipase deficiency, LAL-CL06; Clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
9. **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.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung 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 vom 15.03.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 05.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4313/2020-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Sebelipase-alfa_D-606.pdf.