

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Olipudase alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.05.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einer Manifestation eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olipudase alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B	BSC ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZNS: zentrales Nervensystem	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für den Vergleich von Olipudase alfa mit BSC bei Erwachsenen wird die Studie ASCEND (inklusive der Langzeitbehandlungsphase) herangezogen. In der vorliegenden speziellen Datensituation ist die Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten bezüglich ihres vergrößerten Milzvolumens (Splénomegalie) besonders schwer. In der Gesamtbetrachtung vorliegender Publikationen wird insgesamt davon ausgegangen, dass unter Behandlung mit

BSC eine Besserung bzw. spontane Remission des vergrößerten Milzvolumens nicht zu erwarten ist. Auf Basis dessen wird in dieser spezifischen Datensituation für Kinder und Jugendliche die 1-armige Studie ASCEND-Peds und die zugehörige Langzeitstudie LTS13632 herangezogen.

Studie ASCEND (Erwachsene)

Die Studie ASCEND ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Olipudase alfa mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit dokumentiertem Mangel an saurer Sphingomyelinase und einer klinischen Diagnose von ASMD Typ B. Laut den Angaben des pU im Dossier wurde post-hoc ermittelt, dass zu Studienbeginn 9 Patientinnen und Patienten (6 im Interventions- und 3 im Vergleichsarm) Charakteristika der chronisch-neuroviszeralen Form von ASMD aufwiesen und somit diese Patientinnen und Patienten mit ASMD Typ A/B in die Studie eingeschlossen wurden.

Insgesamt wurden 36 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Olipudase alfa (N = 18) oder Placebo (N = 18) randomisiert. Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen BSC. Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC wird in der Studie ASCEND als hinreichend umgesetzt angesehen. Die Behandlung mit Olipudase alfa erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation. In beiden Studienarmen erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation in 2 Phasen. Für die Nutzenbewertung ist primär die vergleichende, erste Behandlungsphase von 52 Wochen relevant sowie unterstützend die Ergebnisse zum Ende der Langzeitbehandlungsphase (Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms wechselten nach Woche 52 auf eine Behandlung mit Olipudase alfa).

Primäre Endpunkte der Studie sind die prozentuale Veränderung des Milzvolumens und der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}). In den USA war zudem eine Betrachtung des Milzvolumens in Zusammenhang mit der über den Splenomegaly-Related Score (SRS) erhobenen Symptomatik primärer Endpunkt.

Die Studie ASCEND ist abgeschlossen und es liegen 3 Datenschnitte vor. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 15.03.2021 und in der vorliegenden spezifischen Datensituation ergänzend die Ergebnisse der Langzeitbehandlungsphase betrachtet (3. Datenschnitt, 19.10.2023).

Studie ASCEND-Peds und zugehörige Langzeitstudie LTS13632 (Kinder und Jugendliche)

Die Studie ASCEND-Peds ist eine abgeschlossene, offene, 1-armige Phase I/II-Studie. Eingeschlossen wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten mit dokumentiertem Mangel an saurer Sphingomyelinase entsprechend einer ASMD. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit akuten oder rasch fortschreitenden neurologischen Beeinträchtigungen.

Basierend darauf ist davon auszugehen, dass in die Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit ASMD von Typ A/B oder Typ B eingeschlossen wurden.

Insgesamt wurden 20 pädiatrische Patientinnen und Patienten eingeschlossen und über 64 Wochen weitgehend gemäß Fachinformation mit Olipudase alfa behandelt. Zusätzlich war Begleitmedikation zur Behandlung der Symptome der ASMD im Sinne von BSC erlaubt. Primäre Endpunkte der Studie waren Sicherheit und Verträglichkeit. Es liegen Daten zum Datenschnitt vom 07.08.2020 vor, die das Studienende abbilden.

Nach Abschluss der Studie wechselten alle Patientinnen und Patienten der Studie ASCEND-Peds in die offene, 1-armige Langzeitstudie LTS13632. In diese wurden außerdem 5 erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASMD, die zuvor im Rahmen der Studie DFI13412 mit Olipudase alfa behandelt wurden, eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist primär die pädiatrische Teilpopulation relevant. Die Behandlung mit Olipudase erfolgte für mindestens 3 und bis zu 9 Jahre. Zusätzlich war wie in der Studie ASCEND-Peds Begleitmedikation zur Behandlung der Symptome der ASMD im Sinne von BSC erlaubt. Primäre Endpunkte der Studie waren Langzeitsicherheit und -verträglichkeit. Es liegen Daten zum finalen Datenbankschluss vom 12.10.2023 vor.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ASCEND als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten zu denen geeignete Daten vorliegen wird mit Ausnahme der prozentualen Veränderung des Milzvolumens und der stärksten Fatigue (BFI Item 3) als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten prozentuale Veränderung des Milzvolumens und stärkste Fatigue (BFI Item 3) wird als hoch eingestuft.

Für die 1-armige Langzeitbeobachtungsphase der Studie ASCEND und die 1-armigen Studien ASCEND-Peds und LTS13632 wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene, sowie für die eingeschlossenen Endpunkte, verzichtet.

Ergebnisse

Für Kinder und Jugendliche ist auf Basis der vorgelegten, nicht vergleichenden Daten lediglich für das Milzvolumen die Ableitung eines Zusatznutzens möglich. Damit ergibt sich für alle anderen Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, für Kinder und Jugendliche ist damit ein Zusatznutzen in allen weiteren Endpunkten nicht belegt. Die Ergebnisse in den ergänzend dargestellten Endpunkten der Studie ASCEND-Peds und der zugehörigen Langzeitstudie LTS13632 werden

jedoch dahin gehend geprüft, ob diese gegen die Ableitung eines Zusatznutzens für den Endpunkt Milzvolumen bei den Kindern und Jugendlichen sprechen.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten in der Studie ASCEND keine Ereignisse auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, für Erwachsene ist damit ein Zusatznutzen nicht belegt.

In der Studie ASCEND-Peds und der zugehörigen Studie LTS13632 traten unter Behandlung mit Olipudase alfa keine Todesfälle auf. Wie oben beschrieben ist auf Basis der vorgelegten, nicht vergleichenden Daten keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf unter BSC möglich. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, für Kinder und Jugendliche ist damit ein Zusatznutzen nicht belegt.

Morbidität

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigt sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse der Langzeitbehandlungsphase der Studie ASCEND zeigen, dass im Studienverlauf eine weitere Abnahme des Milzvolumens bis hin zu einer im Mittel milden Splenomegalie erfolgt. Es ergibt sich für Erwachsene ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei Kindern und Jugendlichen zeigen die Ergebnisse der Studie ASCEND-Peds und der zugehörigen Langzeitstudie LTS13632 ebenfalls eine Besserung der Splenomegalie ausgehend von einer schweren Splenomegalie bei 60 % (n = 12) der Patientinnen und Patienten hin zu einer im Mittel moderaten Splenomegalie zu Woche 157 und einer milden Splenomegalie bei allen Kindern und Jugendlichen, die zum längst möglichen Zeitpunkt in der Langzeitstudie beobachtet wurden. Der pU beschreibt zudem in Modul 4 A, dass im natürlichen Krankheitsverlauf von ASMD weder bei Erwachsenen, noch bei Kindern und Jugendlichen, ohne kausale Behandlung eine spontane Remission des vergrößerten Milzvolumens zu erwarten ist. Des Weiteren sprechen auch die Ergebnisse in den ergänzend dargestellten Endpunkten der Studie ASCEND-Peds und der zugehörigen Langzeitstudie LTS13632 nicht gegen die Ableitung eines Zusatznutzens für den Endpunkt Milzvolumen bei den Kindern und Jugendlichen. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich auch für Kinder und Jugendliche ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Körpergröße (z-score)

Der Endpunkt Körpergröße wird nur bei den Kindern und Jugendlichen betrachtet. Bei Kindern und Jugendlichen zeigen die Ergebnisse der Studie ASCEND-Peds und der zugehörigen Langzeitstudie LTS13632 zwar eine Zunahme der altersabhängigen Körpergröße und eine Annäherung an die Werte der Referenzpopulation altersgleicher Kinder und Jugendlicher. Auf Basis der vorgelegten, nichtvergleichenden Daten ist jedoch keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf unter BSC möglich. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, für Kinder und Jugendliche ist damit ein Zusatznutzen nicht belegt.

Splenomegalie-assoziierte Symptomatik

Für den Endpunkt Splenomegalie-assoziierte Symptomatik liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (BFI Gesamtscore)

Für den Endpunkt Fatigue (BFI Gesamtscore) liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Stärkste Fatigue (BFI Item 3)

Für den Endpunkt stärkste Fatigue erhoben anhand des BFI Item 3 zeigt sich in der Studie ASCEND kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerz (BPI-SF) und Dyspnoe (FACIT-Dyspnea-SF)

Für die Endpunkte Schmerz erhoben anhand des BPI-SF und Dyspnoe erhoben anhand des FACIT-Dyspnea-SF liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Studie ASCEND kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 körperlicher und psychischer Summenscore

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben anhand des körperlichen Summenscores (PCS) und des psychischen Summenscores (MCS) des Short Form 36 Health Survey (SF-36) zeigt sich in der Studie ASCEND kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Studie ASCEND keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Olipudase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich sowohl für Erwachsene, als auch für Kinder und Jugendliche ein positiver Effekt von Olipudase alfa. Bei Erwachsenen liegen Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, bei Kindern und Jugendlichen nur nicht vergleichende Daten, die in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation aber die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen.

Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit einer Manifestation einer ASMD außerhalb des ZNS mit Typ A/B oder Typ B einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Olipudase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olipudase alfa.

Tabelle 3: Olipudase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B	BSC ^b	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.