

Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the next 2 are dark blue, and the last 1 is a medium blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the first 15 squares.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-48

Version: 1.0

Stand: 30.07.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2293

DOI: 10.60584/A26-48

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.05.2026

Interne Projektnummer

A26-48

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-48>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-48>.

Schlagwörter

Olipudase alfa, Niemann-Pick-Krankheiten, Nutzenbewertung, NCT02004691

Keywords

Olipudase alfa, Niemann-Pick Diseases, Benefit Assessment, NCT02004691

Medizinisch-fachliche Beratung

- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der / dem Betroffenen und der Niemann-Pick Selbsthilfegruppe für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die / der Betroffene sowie die Niemann-Pick Selbsthilfegruppe waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Silva Wolters
- Christiane Balg
- Moritz Felsch
- Simone Heß
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Lena Otzen
- Claudia Selbach
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Olipudase alfa ist als Enzyersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase außerhalb des zentralen Nervensystems bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B indiziert.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh Martin	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.29
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.29
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.36
I 4.3 Ergebnisse	I.37
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.47
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.48
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.48
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.50
I 6 Literatur	I.52
I Anhang A Suchstrategien.....	I.56
I Anhang B Ergänzende Ergebnisdarstellung	I.57
I Anhang B.1 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Responderanalyse des Endpunkts prozentuale Veränderung des Milzvolumens der Studie ASCEND...	I.57
I Anhang B.2 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Langzeitbehandlungsphase der Studie ASCEND	I.58
I Anhang B.3 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse in weiteren Endpunkten der Studie ASCEND-Peds und der zugehörigen Langzeitstudie LTS13632	I.60
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.63
I Anhang C.1 Studie ASCEND	I.63
I Anhang C.2 Studien ASCEND-Peds und LTS1363.....	I.67
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.77

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olipudase alfa.....	I.7
Tabelle 3: Olipudase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Olipudase alfa.....	I.14
Tabelle 5: Studienpool (Erwachsene) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. BSC	I.16
Tabelle 6: Studienpool (Kinder und Jugendliche) – Non-RCT, 1-armige Studien: Olipudase alfa	I.16
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo	I.18
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo	I.19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo	I.22
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo	I.23
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Non-RCT, 1-armige Studien: Olipudase alfa.....	I.24
Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, 1-armige Studien: Olipudase alfa	I.25
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – Non-RCT, 1-armige Studien: ASCEND-Peds	I.27
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT ASCEND, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo; Non-RCT, 1-armige Studien: ASCEND-Peds, LTS13632.....	I.30
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, Olipudase alfa vs. Placebo	I.36
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo.....	I.38
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo	I.39
Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: ASCEND-Peds	I.41
Tabelle 19: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: ASCEND-Peds	I.43
Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olipudase alfa vs. BSC	I.49

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olipudase alfa im Vergleich zu BSC	I.50
Tabelle 22: Olipudase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.51
Tabelle 23: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Milzvolumen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo	I.57
Tabelle 24: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum 3. Datenschnitt nach Ende der Langzeitbehandlungsphase (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo	I.58
Tabelle 25: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum 3. Datenschnitt nach Ende der Langzeitbehandlungsphase (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo	I.59
Tabelle 26: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – Non-RCT, 1-armige Studie: ASCEND-Peds.....	I.60
Tabelle 27: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: LTS13632	I.61
Tabelle 28: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: LTS13632.....	I.61
Tabelle 29: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo.....	I.63
Tabelle 30: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo.....	I.66
Tabelle 31: Häufige UEs – Non-RCT, 1-armige Studie ASCEND-Peds.....	I.67
Tabelle 32: Häufige SUEs – Non-RCT, 1-armige Studie ASCEND-Peds.....	I.70
Tabelle 33: Abbruch wegen UEs – Non-RCT, 1-armige Studie ASCEND-Peds.....	I.70
Tabelle 34: Häufige UEs – Non-RCT, 1-armige Studie LTS13632	I.71
Tabelle 35: Häufige SUEs – Non-RCT, 1-armige Studie LTS13632.....	I.75
Tabelle 36: Abbruch wegen UEs – Non-RCT, 1-armige Studie LTS13632	I.76

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASMD	Acid Sphingomyelinase Deficiency (Mangel an saurer Sphingomyelinase)
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BSC	Best supportive Care
DL _{co}	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
EPAR	European Public Assessment Report
FACIT-Dyspnea-SF	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCS	Generic Core Scales
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Mental Health Component Summary Score (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MFS	Multidimensional Fatigue Scale
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MN	Multiples of Normal (Vielfaches des Normalwerts)
MRT	Magnetresonanztomografie
NPB-HAQ	Niemann-Pick B Health Assessment Questionnaire
PCS	Physical Health Component Summary Score (körperlicher Summenscore)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS ASMD	Patient Global Impression of Symptom Severity of ASMD
PPQ	Pediatric Pain Questionnaire
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SF-36	Short Form 36 Health Survey

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SRS	Splenomegaly-Related Score
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZNS	zentrales Nervensystem

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 (Splenomegalie) 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.

I 2 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 (Acid Sphingomyelinase Deficiency; 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Olipudase alfa (Stand zum 05.03.2026)
- bibliografische Recherche zu Olipudase alfa (letzte Suche am 05.03.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Olipudase alfa (letzte Suche am 05.03.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Olipudase alfa (letzte Suche am 05.03.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Olipudase alfa (letzte Suche am 12.05.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante RCT für die Erwachsenen identifiziert. In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum Vergleich von Olipudase alfa mit BSC bei Kindern und Jugendlichen mit ASMD von Typ A/B oder Typ B.

Der pU hat zusätzlich auch nach weiteren Untersuchungen zu Olipudase alfa ohne Einschränkung für die Vergleichstherapie gesucht und für Kinder und Jugendliche die 1-armige Studie ASCEND-Peds (NCT02292654) [2,3] sowie die zugehörige Langzeitstudie LTS13632 (NCT02004704) [4,5] identifiziert. Auch hier ergab die Überprüfung der der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzliche relevante Studie für Kinder und Jugendliche. Für Erwachsene wurde der Studienpool für weitere Untersuchungen ebenfalls überprüft, da die Langzeitdaten der RCT ergänzend betrachtet werden. Es wurde zusätzlich die 1-armige Studie DFI13412 identifiziert, in die 5 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und mit Olipudase alfa behandelt wurden [6]. Diese 5 erwachsenen Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der Studie DFI13412 26 Wochen beobachtet und später in die Langzeitstudie LTS13632 eingeschlossen in der sie bis zu 9 Jahre beobachtet wurden. Die Studie DFI13412 und die Langzeitdaten zu diesen erwachsenen Patientinnen und Patienten aus der Studie LTS13632 bereitet der pU im Dossier nicht auf. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC führt der pU keine entsprechende Recherche nach weiteren Untersuchungen durch.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in den folgenden Tabellen aufgeführten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool (Erwachsene) – RCT^a, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
DFI12712 (ASCEND ^e)	ja	ja	nein	ja [7-9]	ja [10,11]	ja [12-15]
a. an die RCT Olipudase alfa vs. BSC schloss sich eine Langzeitbehandlungsphase an, in der auch die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Olipudase alfa erhielten. Diese Daten werden ergänzend betrachtet. b. Studie, für die der pU Sponsor war c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse d. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen e. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 6: Studienpool (Kinder und Jugendliche) – Non-RCT, 1-armige Studien: Olipudase alfa

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
DFI13803 (ASCEND-Peds ^d) / LTS13632	ja/nein	ja	nein	ja [16,17]	ja [2-5]	ja [14,18-21]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

Für die Nutzenbewertung wird für Erwachsene die RCT ASCEND (inklusive der Langzeitbehandlungsphase) und für Kinder und Jugendliche aufgrund der besonderen Datenkonstellation die 1-armige Studie ASCEND-Peds inklusive der zugehörigen 1-armigen Langzeitstudie LTS13632 herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU insofern ab, dass dieser die 1-armige Studie ASCEND-Peds und ergänzend die Langzeitstudie LTS13632

heranzieht, um eine Übertragung der Ergebnisse von erwachsenen Patientinnen und Patienten der Studie ASCEND auf pädiatrische Patientinnen und Patienten zu stützen.

In der vorliegenden speziellen Datensituation ist die Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten bezüglich ihres vergrößerten Milzvolumens (Splenomegalie) besonders schwer (siehe Abschnitt I 3.2, Tabelle 9 und Tabelle 13). Der pU beschreibt 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 und bezieht sich dazu auf die Studie MSC12840 [22].

Es ist kritisch anzumerken, dass der pU keine systematische Recherche zu Studien durchführt, die den natürlichen Krankheitsverlauf (unter BSC) untersuchen. Im European Public Assessment Report (EPAR) [12] wird neben der Studie MSC12840 [22] auch die Studie SPHINGO00302 [23] beschrieben, die über eine entsprechende Informationsbeschaffung hätten identifiziert werden können. In der neuesten Veröffentlichung zur Langzeitstudie LTS13632 [21] wird ebenfalls beschrieben, dass eine moderate bis schwere Splenomegalie bereits früh im Krankheitsverlauf bei Kindern auftritt und sich im weiteren Krankheitsverlauf nicht verbessert. Dazu wird in der Publikation auf die beiden im EPAR genannten Studien und eine prospektive Querschnittsstudie zum natürlichen Krankheitsverlauf [24] verwiesen. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Publikationen wird insgesamt davon ausgegangen, dass unter Behandlung mit BSC eine Besserung bzw. spontane Remission des vergrößerten Milzvolumens nicht zu erwarten ist. Auch die Daten der RCT ASCEND zu Erwachsenen stützen diese Annahme (siehe Tabelle 17). Auf Basis dessen werden die 1-armige Studie ASCEND-Peds und die zugehörige Langzeitstudie LTS13632 in dieser spezifischen Datensituation herangezogen, um den Zusatznutzen von Olipudase alfa bei Kindern und Jugendlichen mit ASMD von Typ A/B oder Typ B zu bewerten.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die RCT zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ASCEND	RCT, doppelblind, parallel, mit Langzeitbehandlungsphase beider Arme ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit dokumentiertem Mangel an ASM ^c und klinischer Diagnose eines ASMD Typ B ^d - DL_{CO} von $\leq 70\%$ vom Sollwert - Milzvolumen ≥ 6 MN^e - Wert ≥ 5 im SRS-Fragebogen	Olipudase alfa (N = 18) Placebo (N = 18)	Screening: bis zu 60 Tage Behandlung: - randomisierte, doppelblinde Phase: 52 Wochen - Langzeitbehandlungsphase: bis zu 4 Jahre Beobachtung: bis zu 37 Tage nach der letzten Studienmedikation	24 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 12/2015–10/2023 Datenschnitte: 17.10.2019^f 15.03.2021^g 19.10.2023^h	primär: - Milzvolumen - DL_{CO} jeweils zu Woche 52 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. In der Langzeitbehandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms zunächst verblindet auf eine Behandlung mit Olipudase alfa umgestellt, sodass alle Patientinnen und Patienten in der Studie mit Olipudase alfa behandelt wurden. Nach Vollendung der Dosisescalation von Olipudase alfa wurde die Verblindung aufgehoben. c. nachgewiesen in peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten d. Laut Angaben des pU in Modul 4 A wiesen 9 Patientinnen und Patienten (6 im Interventions- und 3 im Vergleichsarm) post-hoc ermittelt zu Studienbeginn Charakteristika der chronisch-neuroviszeralen Form und somit einen ASMD Typ A/B auf. e. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Teil-Splenektomie musste der Eingriff ≥ 1 Jahr zurückliegen und das restliche Milzvolumen ebenfalls ≥ 6 MN aufweisen. MN wurde gemäß folgender Formel berechnet: Milzvolumen [MN] = Milzvolumen (cm³) / (2 × Gewicht [kg]). f. nicht präspezifizierte Analyse für den aus regulatorischen Gründen erstellten 1. Zwischenbericht vom 19.08.2020; zum Datum liegen diskrepante Angaben innerhalb der Studienunterlagen und in Modul 4 A vor. Die dargestellte Angabe stammt aus dem zugehörigen Zwischenbericht. g. präspezifizierte Analyse zu Wirksamkeit und Sicherheit nachdem alle Patientinnen und Patienten 52 Wochen behandelt worden sind (primäre Behandlungsphase) h. finale Analyse nach Ende der Langzeitbehandlungsphase i. Für die USA war geplant das Milzvolumen gemeinsam mit den Ergebnissen des SRS zu betrachten. ASM: Saure Sphingomyelinase; ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase; DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; MN: Vielfaches des Normalwerts; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SRS: Splenomegaly-Related Score; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
ASCEND	Olipudase alfa, i. v. alle 2 Wochen, gewichtsabhängig^a nach folgendem Dosisescalationsschema^b: ▪ Startdosis (Woche 0): 0,1 mg/kg über ca. 35 Minuten ▪ Woche 2 + 4: 0,3 mg/kg ▪ Woche 6 + 8: 0,6 mg/kg ▪ Woche 10: 1 mg/kg ▪ Woche 12: 2 mg/kg ▪ Woche 14: 3 mg/kg^c ▪ ab Woche 16 Erhaltungsdosis: 3 mg/kg^c jeweils über ca. 220 Minuten Dosisanpassungen und Aussetzen von Infusionen aufgrund von UEs waren erlaubt Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ größere Organtransplantation (z. B. Knochenmark oder Leber) ▪ Medikamente, die die Olipudase alfa-Aktivität verringern könnten (z. B. Fluoxetin, Chlorpromazin oder trizyklische Antidepressiva) Erlaubte Begleitbehandlung ▪ topische Antihistaminika sowie nach Auftreten von moderaten, schweren oder wiederkehrenden infusionsbedingten Reaktionen prophylaktische Prämedikation nach Ermessen der Prüfarztin / des Prüfarztes (z. B. Antihistaminika^e, Antipyretika oder Glukokortikoide)	▪ Placebo, i. v. alle 2 Wochen ▪ nach Woche 52: Olipudase alfa^d, i. v. alle 2 Wochen Dosisescalationsschema jeweils anlog zum Interventionsarm
a. basierend auf dem patientenindividuellen Gewicht; bei Patientinnen und Patienten mit einem BMI > 30 wurde als Basis für die Dosis das Gewicht zugrunde gelegt, das bei der individuellen Körpergröße einem BMI von 30 entspricht b. Während der Dosisescalation wurden die Patientinnen und Patienten vor und bis mindestens 24 Stunden nach der Infusion hospitalisiert. Für Infusionen in Woche 0 (0,1 mg/kg) und in Woche 4 (0,3 mg/kg) war jeweils 1 Rechallenge der Dosis erlaubt; Patientinnen und Patienten, die diese nicht tolerierten, mussten die Studie abbrechen. c. Patientinnen und Patienten, die 3 mg/kg Olipudase alfa nicht tolerierten, erhielten die höchste verträgliche Dosis bis zum Behandlungsende. Die minimale Erhaltungsdosis war 0,3 mg/kg. d. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm weiterhin auch Placebo und die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms erhielten zusätzlich Placebo bis die letzte Patientin / der letzte Patient die Erhaltungsdosis erreichte und die Verblindung aufgehoben wurde. e. Kationische amphiphile Antihistaminika sollten mit Bedacht verabreicht werden, da ein Risiko zur Verringerung der Olipudase alfa-Aktivität besteht. BMI: Body-Mass-Index; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

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. Das Milzvolumen sollte mindestens 6 Vielfache des Normalwerts ($\text{Multiples of Normal [MN]} = \text{Milzvolumen [cm}^3\text{]} / [2 \times \text{Gewicht [kg]]}$) betragen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem eine Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) von maximal 70 % des Sollwerts und einen Splenomegaly-Related Score (SRS) von mindestens 5 aufweisen.

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 war Begleitmedikation zur Behandlung der Symptome der ASMD in beiden Studienarmen weitgehend erlaubt. Es existiert keine deutsche Leitlinie für die Behandlung von ASMD. Eine internationale Consensus-Richtlinie beschreibt entsprechend der unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomatik ein weites Spektrum an Therapien [25]. Diese umfassen bei Erwachsenen die Behandlung von Lebererkrankungen, respiratorischen Erkrankungen inklusive Infektionen, Schlafproblemen, Schmerzen, Fatigue und psychischen Erkrankungen, ohne spezifische Wirkstoffe oder andere Behandlungsmöglichkeiten explizit zu benennen. In der Studie ASCEND erhielt jeder Patient und jede Patientin Begleitmedikation. Am häufigsten wurde in beiden Studienarmen Begleitmedikation zur Behandlung des Nervensystems eingesetzt (n = 16 [88,9 %] im Interventionsarm, n = 13 [72,2 %] im Vergleichsarm), insbesondere Analgetika (n = 15 [83,3 %] bzw. n = 10 [55,6 %]), sowie Begleitmedikation zur Behandlung des alimentären Systems und Stoffwechsels (n = 13 [72,2 %] im Interventionsarm, n = 16 [88,9 %] im Vergleichsarm), dabei am häufigsten Mund- und Rachenraumtherapeutika (n = 6 [33,3 %] bzw. n = 11 [61,1 %]). Medikamente zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen (z. B. lipidsenkende Mittel) erhielten n = 9 (50 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und n = 13 (72,2 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Dermatika (darunter Antihistaminika) erhielten n = 6 (33,3 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und n = 7 (38,9 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Begleitmedikation zur Behandlung des Respirationstrakts (darunter Husten- und Erkältungspräparate) erhielten n = 6 (33,3 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und n = 4 (22,2 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Basierend auf diesen Angaben sowie fehlenden expliziten Empfehlungen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ASMD und der Tatsache, dass es in der Studie nur wenige Einschränkungen hinsichtlich Begleittherapien gab (siehe Tabelle 8), wird die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in der Studie ASCEND als hinreichend umgesetzt angesehen.

Die Behandlung mit Olipudase alfa erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [26]. In beiden Studienarmen erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation in 2 Phasen. Die erste Behandlungsphase umfasste 52 Wochen. Darauf folgte die bis zu 4-jährige Langzeitbehandlungsphase, während der zunächst doppelblind eine Umstellung der Patientinnen und Patienten von Placebo auf Olipudase alfa erfolgte. Die Verblindung wurde aufgehoben, nachdem alle Patientinnen und Patienten die Dosisescalation abgeschlossen

hatten. Für die Nutzenbewertung ist die vergleichende, erste Behandlungsphase von 52 Wochen relevant sowie unterstützend die Ergebnisse zum Ende der Langzeitbehandlungsphase.

Primäre Endpunkte der Studie sind die prozentuale Veränderung des Milzvolumens und der DL_{CO}. In den USA war eine Betrachtung des Milzvolumens in Zusammenhang mit der über den SRS erhobenen Symptomatik primärer Endpunkt.

Datenschnitte

Die Studie ASCEND ist abgeschlossen und es liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (17.10.2019): nicht präspezifizierte Analyse für den laut pU aus regulatorischen Gründen erstellten 1. Zwischenbericht
- 2. Datenschnitt (15.03.2021): präspezifizierte Analyse zum Ende der primären Behandlungsphase
- 3. Datenschnitt (19.10.2023): finale Analyse zum Ende der Langzeitbehandlungsphase

Der pU legt Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 15.03.2021 und zusätzlich ergänzend Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens und für die Sicherheitsendpunkte zum 3. Datenschnitt vom 19.10.2023 vor. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 15.03.2021 herangezogen, da diese die randomisierte Behandlungsphase zum Vergleich von Olipudase alfa und Placebo abbilden. Ergänzend werden in der vorliegenden spezifischen Datensituation die Ergebnisse der Langzeitbehandlungsphase betrachtet (3. Datenschnitt, 19.10.2023).

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie ASCEND.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo

Studie Charakteristikum Kategorie	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
ASCEND		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	36 (13)	33 (17)
Median [Min; Max]	35 [19; 60]	24 [19; 66]
Geschlecht [w / m], %	50 / 50	72 / 28
BMI (kg/m ²), MW (SD)	24,8 (4,2)	23,7 (3,9)
geographische Region ^a		
Europa	12 (67)	7 (39)
nicht Europa	6 (33)	11 (61)
Alter [Jahre] bei ASMD-Diagnose		
MW (SD)	21 (20)	15 (16)
Median [Min; Max]	16 [1; 58]	6 [1; 49]
ASMD-Typ, n (%)		
Typ A / B	6 (33 ^b)	3 (17 ^b)
Typ B	12 (67 ^b)	15 (83 ^b)
Milzstatus		
intakte Milz (keine Splenektomie), n (%)	18 (100)	18 (100)
schwere Splenomegalie (> 15 MN ^c), n (%)	5 (28)	3 (17)
Milzvolumen [MN ^c], MW (SD)	11,7 (4,9)	11,2 (3,8)
SMPD1-Genotyp, n (%)		
homozygot für Arg610del	4 (22)	1 (6)
heterozygot für Arg610del	5 (28)	5 (28)
andere Mutationen	9 (50)	12 (67)
Therapie- und Studienabbruch, n (%)	2 (11)	5 (28)
primäre Behandlungsphase ^d	0 (0)	1 (6)
Langzeitbehandlungsphase ^e	2 (11)	4 (22)
a. Europa umfasst Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich; nicht Europa umfasst Argentinien, Brasilien, Chile, Japan, USA b. eigene Berechnung c. berechnet gemäß folgender Formel: Milzvolumen [MN] = Milzvolumen (cm ³) / (2 × Gewicht [kg]) d. Grund für den Therapieabbruch / Studienabbruch im Vergleichsarm war mangelnde Compliance. e. Gründe für den Therapieabbruch / Studienabbruch im Interventionsarm waren Rückzug der Einwilligung und „andere“ (jeweils 1 Patient oder Patientin [5,6 %]). Im Vergleichsarm waren die Gründe UEs, Rückzug der Einwilligung, Schwangerschaft und COVID-19 bezogen (jeweils 1 Patient oder Patientin [5,6 %]). ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase; BMI: Body-Mass-Index; eCRF: digitaler Erhebungsbogen; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MN: Vielfaches des Normalwerts; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMPD1: Sphingomyelin Phosphodiesterase 1; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zu Behandlungsbeginn sind in beiden Studienarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 36 bzw. 33 Jahre alt und im Median 35 bzw. 24 Jahre alt. Der Unterschied im Median wird in der kleinen Population als nicht relevant angesehen. Alle Patientinnen und Patienten hatten eine intakte Milz. Das Milzvolumen lag im Mittel bei 11 bis 12 Vielfachen des Normalwerts ($MN = \text{Milzvolumen [cm}^3\text{]} / [2 \times \text{Gewicht [kg]]}$). 5 (28 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 3 (17 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wiesen eine schwere Splenomegalie ($MN \geq 15$) auf. Der Anteil weiblicher Patientinnen war im Vergleichsarm höher als im Interventionsarm. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten wies ASMD Typ B auf, wobei der Anteil an Typ A/B im Vergleichsarm geringer war als im Interventionsarm.

Eine Patientin oder ein Patient aus dem Vergleichsarm hat laut pU während der primären Behandlungsphase die Therapie und die Studie aufgrund mangelnder Compliance abgebrochen. Während der Langzeitbehandlungsphase haben 2 bzw. 4 Patientinnen und Patienten die Therapie und die Studie abgebrochen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ASCEND	ja	ja	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a. betrifft die 52-wöchige erste Behandlungsphase							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Studien ASCEND-Peds und LTS13632 (Kinder und Jugendliche)

Tabelle 11 und Tabelle 12 beschreibend beschreiben für die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen die 1-armige Studie ASCEND-Peds und die zugehörige Langzeitstudie LTS13632 zur Nutzenbewertung.

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Non-RCT, 1-armige Studien: Olipudase alfa

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ASCEND-Peds	1-armig, offen	pädiatrische Patientinnen und Patienten (< 18 Jahre) mit dokumentierter ASMD ^b ohne akute / schnell fortschreitende neurologische Abnormalitäten ▪ Milzvolumen ≥ 5 MN^c ▪ z-Score für die Körpergröße ≤ 1	Olipudase alfa (N = 20)	Screening: bis zu 60 Tage Behandlung: 64 Wochen Beobachtung: bis zu 37 Tage nach der letzten Studien-medikation oder Wechsel in die Studie LTS13632 ^d	6 Studienzentren in Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, USA, Vereinigtes Königreich 5/2015–12/2019	primär: Sicherheit und Verträglichkeit sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität
LTS13632	1-armig, offen, Langzeitstudie	pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASMD, die zuvor im Rahmen der Studien DFI13412 und ASCEND-Peds mit Olipudase alfa behandelt wurden	Olipudase alfa (N = 25) davon relevante Teilpopulation (pädiatrische Patientinnen und Patienten): Olipudase alfa (n = 20) ^e	Screening: entfällt Behandlung: mindestens 3 Jahre bis maximal 9 Jahre Beobachtung: 30–37 Tage nach der letzten Studienmedikation	9 Studienzentren in Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, USA, Vereinigtes Königreich 12/2013–09/2023	primär: Langzeitsicherheit und -verträglichkeit sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. nachgewiesen in peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten c. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Teil-Splenektomie musste der Eingriff ≥ 1 Jahr zurückliegen und das restliche Milzvolumen ebenfalls ≥ 5 MN aufweisen. MN wurde gemäß folgender Formel berechnet: Milzvolumen [MN] = Milzvolumen (cm³) / (2*Gewicht [kg]). d. Laut Angaben des pU in Modul 4 A entfiel die Nachbeobachtungsphase, da alle Patientinnen und Patienten in die Langzeitstudie LTS13632 wechselten und weiter mit Olipudase alfa behandelt wurden. e. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A handelt es sich um dieselben Patientinnen und Patienten, die an der Studie ASCEND-Peds teilgenommen haben. ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase; n: relevante Teilpopulation; MN: Vielfaches des Normalwerts; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, 1-armige Studien: Olipudase alfa

Studie	Intervention
ASCEND-Peds	Olipudase alfa 3,0 mg/kg i. v., alle 2 Wochen, gewichtsabhängig nach folgendem Dosiseskalationsschema^a: ▪ Startdosis (Woche 0): 0,03 mg/kg ▪ Woche 2: 0,1 mg/kg ▪ Woche 4 + 6: 0,3 mg/kg ▪ Woche 8 + 10: 0,6 mg/kg ▪ Woche 12: 1 mg/kg ▪ Woche 14: 2 mg/kg ▪ Woche 16: 0,3 mg/kg ▪ ab Woche 18: Erhaltungsdosis: 0,3 mg/kg^b Dosisanpassungen und Aussetzen von Infusionen aufgrund von UEs erlaubt Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ größere Organtransplantation (z. B. Knochenmark oder Leber) ▪ Medikamente, die die Olipudase alfa-Aktivität verringern könnten (z. B. Fluoxetin, Chlorpromazin oder trizyklische Antidepressiva) Erlaubte Begleitbehandlung ▪ topische Antihistaminika sowie nach Auftreten von moderaten, schweren oder wiederkehrenden infusionsbedingten Reaktionen prophylaktische Prämedikation nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes (z. B. Antihistaminika^c, Antipyretika oder Glukokortikoide)
LTS13632	Olipudase alfa 3,0 mg/kg i. v., alle 2 Wochen, gewichtsabhängig ▪ Startdosis = letzte Dosis der ASCEND-Peds Studie, wenn ≤ 1 Dosis zwischen den beiden Studien verpasst wurde; sonst Anpassung der Dosis in Abhängigkeit von der üblichen Dosis während der ASCEND-Peds Studie Dosisanpassungen und Aussetzen von Infusionen nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ siehe ASCEND-Peds Erlaubte Begleitbehandlung ▪ siehe ASCEND-Peds
a. Während der Dosiseskalation wurden die Patientinnen und Patienten vor und bis mindestens 24 Stunden nach der Infusion hospitalisiert. Für Infusionen in Woche 0 (0,03 mg/kg) und in Woche 2 (0,1 mg/kg) war jeweils 1 Rechallenge der Dosis erlaubt. Patientinnen und Patienten, die diese nicht tolerierten, mussten die Studie abbrechen. Bei schweren UEs während der Dosen mit 0,03 mg/kg und 0,1 mg/kg musste die Studie sofort abgebrochen werden. b. Patientinnen und Patienten, die 3 mg/kg Olipudase alfa nicht tolerierten, erhielten die höchste verträgliche Dosis bis zum Behandlungsende c. Kationische amphiphile Antihistaminika sollten mit Bedacht verabreicht werden, da ein Risiko zur Verringerung der Olipudase alfa-Aktivität besteht. i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis	

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. Das Milzvolumen sollte mindestens 5-fache des Normalwerts ($[MN] = \text{Milzvolumen [cm}^3] / [2 \times \text{Gewicht [kg]]}$) betragen und die Körpergröße sollte einem z-score ≤ -1 entsprechen.

Insgesamt wurden 20 pädiatrische Patientinnen und Patienten eingeschlossen und über 64 Wochen weitgehend gemäß Fachinformation mit Olipudase alfa behandelt [26]. 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 wurde außerdem 5 erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASMD, die zuvor im Rahmen der Studie DF13412 [6] mit Olipudase alfa behandelt wurden, eingeschlossen [27]. Insgesamt wurden also 20 pädiatrische und 5 erwachsene Patientinnen und Patienten in die Studie LTS13632 eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist primär die pädiatrische Teilpopulation relevant. Ergebnisse für die 5 erwachsenen Patientinnen und Patienten liegen in Modul 4 A nicht vor. Die im Studienbericht verfügbaren Ergebnisse stützen jedoch die Ableitung eines Zusatznutzens für die erwachsenen Patientinnen und Patienten (mittlere prozentuale Veränderung des Milzvolumens zu Woche 444 / Monat 102 um $-63,6\%$). Die Behandlung mit Olipudase alfa erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [26] 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.

Tabelle 13 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der eingeschlossenen Studien ASCEND-Peds. Zu Beginn der Studie LTS13632 erfolgte kein Screening, sodass für diese Studie die Patientencharakteristika nicht gesondert dargestellt werden.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – Non-RCT, 1-armige Studien: ASCEND-Peds

Studie Charakteristikum Kategorie	Olipudase alfa N = 20
ASCEND-Peds	
Alter [Jahre] ^a	
MW (SD)	8 (4)
Median [Min; Max]	8 [1; 17]
Geschlecht [w / m], %	50 / 50
Körpergröße [cm], MW (SD)	117,1 (22,1)
Körpergröße (z-Score), MW (SD)	-2,1 (0,8)
BMI (kg/m ²), MW (SD)	16,9 (1,5)
geographische Region ^b , n (%)	
Europa	12 (60)
nicht Europa	8 (40)
Milzstatus	
intakte Milz (keine Splenektomie), n (%)	20 (100)
schwere Splenomegalie (> 15 MN ^c), n (%)	12 (60)
Milzvolumen [MN ^c], MW (SD)	19,0 (8,8)
SMPD1-Genotyp, n (%)	
heterozygot für Arg610del	6 (30)
andere Mutationen	14 (70)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)
a. In den Studienunterlagen der Studie LTS13632 liegen diskrepante Angaben zum Alter zu Studienbeginn vor. b. Europa umfasst Deutschland, Frankreich, Italien, Vereinigtes Königreich; nicht Europa umfasst Brasilien und USA. c. berechnet gemäß folgender Formel: Milzvolumen [MN] = Milzvolumen (cm ³) / (2 × Gewicht [kg]) BMI: Body-Mass-Index; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MN: Vielfaches des Normalwerts; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMPD1: Sphingomyelin Phosphodiesterase 1; w: weiblich	

Die Patientinnen und Patienten waren zu Studienbeginn im Mittel 8 Jahre alt. Die jüngste Patientin / der jüngste Patient war 1 Jahr alt und die / der älteste 17 Jahre alt. Alle Patientinnen und Patienten hatte eine intakte Milz. Das Milzvolumen lag im Mittel bei 19 Vielfachen des Normalwerts ([MN] = Milzvolumen [cm³] / [2 × Gewicht [kg]]) und 12 (60 %) Patientinnen und Patienten wiesen eine schwere Splenomegalie (MN ≥ 15) auf. Keine Patientin / kein Patient brach die Therapie oder Studie ab.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Ergebnisse der Studien ASCEND und ASCEND-Peds auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Er gibt an, dass ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten in westlichen Ländern rekrutiert und behandelt wurden und die Verabreichung von Olipudase alfa gemäß der deutschen Fachinformation an Patientinnen und Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B erfolgte. Des Weiteren habe weder Alter noch Geschlecht einen Einfluss auf die Prävalenz der Erkrankung, da die krankheitsverursachenden Faktoren der autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung bereits mit der Geburt vorlägen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - prozentuale Veränderung des Milzvolumens
 - Körpergröße (dargestellt über den z-score)
 - Fatigue (erhoben anhand des Brief Fatigue Inventory [BFI] Gesamtscore und Pediatric Quality of Life Inventory Multidimensional Fatigue Scale [PedsQL-MFS])
 - stärkste Fatigue (erhoben anhand BFI Item 3)
 - Schmerz (erhoben anhand Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] und PedsQL-Pediatric Pain Questionnaire [PPQ])
 - Dyspnoe (erhoben anhand Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form [FACIT-Dyspnea-SF])
 - Splenomegalie-assoziierte Symptomatik
 - Gesundheitszustand (erhoben anhand der visuellen Analogskala [VAS] des EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des Short Form 36 Health Survey (SF-36) und der PedsQL-Generic Core Scales (GCS)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - infusionsbedingte Reaktionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT ASCEND, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo; Non-RCT, 1-armige Studien: ASCEND-Peds, LTS13632

Studie	Endpunkte													
	Gesamt mortalität ^a	Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	Körpergröße (z-score)	Splenomegalie-assoziierte Symptomatik	Fatigue (BFI Gesamtscore bzw. PedsQL MFS)	Stärkste Fatigue (BFI Item 3)	Schmerz (BPI-SF bzw. PedsQL-PPQ)	Dyspnoe (FACIT-Dyspnea-SF)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 bzw. PedsQL-GCS)	SUES	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs
ASCEND	ja	ja	nein ^e	nein ^b	nein ^b	ja	nein ^b	nein ^b	ja	ja	ja	ja	nein ^b	nein ^c
ASCEND-Peds/ LTS13632	– ^d	ja	ja	– ^e	– ^d	– ^e	– ^d	– ^e	– ^e	– ^d	– ^d	– ^d	– ^b	– ^d
a. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die folgenden Textabschnitte zu den jeweiligen Endpunkten c. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs identifiziert. d. wird aufgrund des 1-armigen Studiendesigns nur ergänzend betrachtet; siehe Kapitel I 3 und nachfolgenden Textabschnitt e. Endpunkt nicht erhoben BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; GCS: Generic Core Scales; MFS: Multidimensional Fatigue Scale; PedsQL: Quality of Life Inventory; PPQ: Pediatric Pain Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala														

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse zur prozentualen Veränderung des Milzvolumens zu Woche 52 für die Studien ASCEND und ASCEND-Peds vor. In der RCT ASCEND war dies ein primärer Endpunkt. Darüber hinaus liegen für beide Studien Responderanalysen zur Verringerung des Milzvolumens um $\geq 30\%$ vor. Zur Bestätigung des Langzeiteffekts in diesem Endpunkt legt der pU für Erwachsene ergänzend Ergebnisse zur Langzeitbehandlungsphase der Studie ASCEND und für Kinder und Jugendliche Ergebnisse der Langzeitstudie LTS13632 vor. Das Milzvolumen wurde dabei mittels Magnetresonanztomografie (MRT) des Abdomens erfasst.

Der pU argumentiert, dass eine Verringerung des Milzvolumens die Gefahr einer Milzruptur oder die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Splenektomie senkt oder mit einer

Verringerung der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik einhergeht. Hierfür legt der pU jedoch keine Evidenz vor, sondern verweist auf den G-BA Beschluss zur vorangegangenen Bewertung [28]. Die Patientinnen und Patienten der Studie ASCEND hatten zu Studienbeginn im Mittel ein Milzvolumen von 11 bis 12 Vielfachen des Normalwertes ($MN = \text{Milzvolumen [cm}^3\text{]} / [2 \times \text{Gewicht [kg]]}$) und 5 (28 %) bzw. 3 (17 %) Patientinnen und Patienten wiesen eine schwere Splenomegalie auf ($MN > 15$). Die Patientinnen und Patienten der Studie ASCEND-Peds hatten zu Studienbeginn im Mittel ein Milzvolumen von 19 Vielfachen des Normalwertes ($MN = \text{Milzvolumen [cm}^3\text{]} / [2 \times \text{Gewicht [kg]]}$) und 12 (60 %) Patientinnen und Patienten wiesen eine schwere Splenomegalie auf ($MN > 15$). Entsprechend dieser Ausgangssituation ist davon auszugehen, dass das Risiko für schwere Folgekomplikationen durch die hier zu beobachtenden deutlichen mittleren Verringerungen des Milzvolumens bis hin zu einer milden Splenomegalie (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2) relevant reduziert wird. Die prozentuale Veränderung des Milzvolumens wird in der vorliegenden, spezifischen Datensituation somit entsprechend als patientenrelevant angesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen. Grundsätzlich sollten sich die mit einer Verringerung des Milzvolumens einhergehenden, spürbaren Vorteile auch in anderen Endpunkten (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) widerspiegeln, was jedoch aus den vorliegenden Daten nicht erkennbar ist. Aufgrund der verbleibenden Unsicherheiten für diesen Endpunkt ist das Ausmaß nicht quantifizierbar und es sind maximal Anhaltspunkte ableitbar.

Es bleibt unklar ob, abhängig vom Ausgangswert, bereits eine 30-prozentige Verringerung Milzvolumens nachweislich mit einer Verringerung der Wahrscheinlichkeit für schwere Folgekomplikationen einhergeht. Daher sind die vorgelegten Responderanalysen für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Die Ergebnisse werden ergänzend in I Anhang B dargestellt.

Es ist anzumerken, dass für die USA eine gemeinsame Betrachtung der prozentualen Veränderung des Milzvolumens und der Veränderung der Splenomegalie-assoziierten Symptome erhoben über den SRS jeweils zu Woche 52 als primärer Endpunkt geplant war. Eine gemeinsame Betrachtung eines nicht unmittelbar patientenrelevanten Endpunkts wie dem Milzvolumen und einer für die Patientin bzw. den Patienten unmittelbar spürbaren Symptomatik erhoben über validierte patientenberichtete Endpunkte kann sinnvoll sein und unter bestimmten Voraussetzungen für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Auswertungen zu einer gemeinsamen Betrachtung von Milzvolumen und Symptomatik legt der pU in Modul 4 A jedoch zum einen nicht vor. Zum anderen ist der SRS kein validiertes Instrument für die Messung Splenomegalie-assoziiierter Symptome (siehe weiter unten). Unabhängig von der Validität des SRS ist in den Studienunterlagen beschrieben, dass das Milzvolumen sowie die Veränderung des Milzvolumens nicht mit Splenomegalie-assoziierten Symptomen erhoben mittels SRS korreliert bzw. sogar, dass kleinere Milzvolumina mit stärkeren Symptomen laut SRS assoziiert sind. So zeigte sich zu Studienbeginn für die

Gesamtpopulation und den Interventionsarm keine Korrelation (Gesamtpopulation: $r = -0,071$ [$p = 0,68$]; Interventionsarm: $r = 0,252$ [$p = 0,31$]). Für den Vergleichsarm zu Studienbeginn wird angegeben, dass die Analyse darauf hindeutet, dass stärkere Splenomegalie-assoziierte Symptomatik mit kleineren Milzvolumina assoziiert war ($r = -0,52$ [$p = 0,03$]). Für die Veränderung des Milzvolumens und die Veränderung des SRS jeweils von Baseline zu Woche 52 wurde keine Korrelation festgestellt (Gesamtpopulation: $r = -0,003$ [$p = 0,99$]; Interventionsarm: $r = 0,196$ [$p = 0,48$]; Vergleichsarm: $r = 0,089$ [$p = 0,75$]).

Prozentuale Veränderung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid

Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse zu dem primären Endpunkt der Studie ASCEND prozentuale Veränderung der DL_{CO} zu Woche 52 und zusätzlich präspezifizierte Responderanalysen zur prozentualen Veränderung der DL_{CO} von Baseline zu Woche 52 um $\geq 15\%$ vor. Für die Studie ASCEND-Peds legt der pU ebenfalls Ergebnisse zur prozentualen Veränderung der DL_{CO} zu Woche 52 vor. Die Diffusionskapazität der Lunge soll die Fähigkeit der Lunge, Sauerstoff aus der Luft aufzunehmen und Kohlenstoffdioxid abzugeben abbilden, nicht jedoch eine von der Patientin oder dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Für diesen Endpunkt liegt keine Evidenz für die Patientenrelevanz vor. Entsprechend wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant angesehen und für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Prozentuale Veränderung des Lebervolumens

Der pU legt für die Studien ASCEND und ASCEND-Peds die prozentuale Veränderung des Lebervolumens von Baseline zu Woche 52 vor. Das Lebervolumen wurde mittels MRT des Abdomens erfasst und bildet keine von der Patientin oder dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik ab. Daher ist der Endpunkt nicht patientenrelevant und wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Körpergröße (z-score)

Zu diesem Endpunkt liegen nur Daten für Kinder und Jugendliche vor. Er stellt einen Parameter zur Einschätzung möglicher Abweichungen von der Referenzpopulation altersgleicher Kinder und Jugendlicher dar. Da die Ergebnisse zu diesen Endpunkten aufgrund des 1-armigen Studiendesigns jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können, entfällt eine weitere Kommentierung.

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität der Studie ASCEND

Der pU verwendet in der Studie ASCEND 10 verschiedene, validierte sowie nicht validierte Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte, die inhaltlich in relevanten Teilen überlappen. Zudem stellt der pU für einzelne Subskalen von Instrumenten zum Teil unterschiedliche Analysen dar (teilweise Responderanalysen und Analysen mittels gemischten

Modellen mit Messwiederholungen [MMRM], teilweise nur MMRM-Analysen). Für einige der Instrumente liegen darüber hinaus diskrepante Angaben zu den in die Auswertungen eingehenden Patientinnen und Patienten innerhalb und zwischen Modul 4 A und den Studienunterlagen vor (siehe auch nachfolgende Textabschnitte). Insgesamt ist kein strukturiertes Konzept zur Erhebung und Auswertung patientenberichteter Endpunkte erkennbar, ein relevanter Anteil der mit diesen Instrumenten erhobenen Daten sind aufgrund der unzureichenden Rückläufe sowie der fehlenden Validierung der Instrumente nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird nachfolgend für die einzelnen Instrumente beschrieben.

Splenomegalie-assoziierte Symptomatik

Splenomegalie tritt häufig bei Patientinnen und Patienten mit ASMD Typ A/B und Typ B auf. Eine damit einhergehende, spürbare Symptomatik wird als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. Der pU legt in Modul 4 A Responderanalysen um ≥ 18 Punkte und die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 52 als MMRM-Analyse für den in der Studie ASCEND erstmalig erhobenen SRS vor. Das Instrument SRS umfasst 5 Fragen zu abdominalem Schmerz, abdominalem Unwohlsein, frühem Sättigungsgefühl, dem Erscheinungsbild des Abdomens und Schwierigkeiten beim Vornüberbeugen. Der pU legt zum SRS keine Informationen zu Validität und Auswertungsmethodik vor. Die vorgelegten Auswertungen zum SRS sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Patient Global Impression of Symptom Severity of ASMD und Patient Global Impression of Change

Gemäß den Angaben des pU handelt es sich bei dem in der Studie ASCEND erhobenen Patient Global Impression of Symptom Severity of ASMD (PGIS ASMD) und Patient Global Impression of Change (PGIC) um patientenberichtete Fragebogen zur Erfassung der Schwere der Krankheitssymptome bzw. der Veränderung des Gesundheitszustands. Unter dem PGIS ASMD und PGIC werden jeweils 4 Fragen zu abdominalen Problemen, Schmerz, Fatigue und Dyspnoe und unter dem PGIC zusätzlich eine Frage zu Alltagsaktivitäten abgefragt. Es liegen keine Informationen zur Validität dieser Fragebogen vor. Daher ist ähnlich wie für den SRS beschrieben unklar, ob die abgefragten Symptome die Krankheitssymptomatik des vorliegenden Anwendungsgebiets inhaltlich adäquat und umfassend abdecken. Darüber hinaus ist bereits die Augenscheinvalidität der Frage zu abdominalen Problemen in beiden Fragebogen nicht gegeben, da mehrere Symptome in einer Frage abgefragt werden. Zudem wurden die Symptome Schmerz, Fatigue und Dyspnoe über andere validierte Instrumente erhoben (siehe unten). Aus diesen Gründen werden PGIS ASMD und PGIC nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon liegen zusätzlich diskrepante Angaben zu den Rücklaufquoten in Modul 4 A und den Studienunterlagen vor.

Fatigue und stärkste Fatigue (Brief Fatigue Inventory Gesamtscore und Item 3)

In der Studie ASCEND wurde der Fragebogen BFI zu Baseline und anschließend alle 6 Monate (Woche 26, Woche 52) bis zum Studienende erhoben. Das Item 3 (stärkste vorstellbare Fatigue in den letzten 24 Stunden) wurde laut pU zusätzlich über ein elektronisches Tagebuch an 7 aufeinanderfolgenden Abenden vor der 1. Infusion zu Baseline und anschließend vierteljährlich bis zum Studienende erhoben. Der BFI ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung der Fatigue. Der pU legt in Modul 4 A Responder- und MMRM-Analysen ausschließlich zu Item 3 des BFI vor. Laut den Autoren des Instruments soll hingegen ein Gesamtscore aller 9 abgefragten Items berichtet werden [29]. Ergebnisse zu diesem Gesamtscore, welcher geeignet wäre den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue insgesamt abzubilden, liegen jedoch nicht vor. Item 3 wurde eigenständig erhoben und kann zur Abbildung der stärksten Fatigue herangezogen werden. Berücksichtigt wird die präspezifizierte Responderanalyse mit einer Verbesserung um $\geq 1,7$ Punkte, die eine Veränderung um ≥ 15 % der Skalenspannweite abbildet.

Schmerz (Brief Pain Inventory-Short Form)

Für den Endpunkt Schmerz legt der pU basierend auf der Studie ASCEND zu Item 3 (stärkste vorstellbare Schmerzen) des BPI-SF in Modul 4 A eine präspezifizierte Responderanalyse um ≥ 4 Punkte sowie die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 52 als MMRM-Analyse vor. Die Responderanalyse zum im Studienprotokoll präspezifizierten primären Schwellenwert von $\geq 2,5$ Punkten legt der pU in Modul 4 A nicht vor, obwohl dieser Schwellenwert ebenfalls mindestens 15 % der Skalenspannweite (Skala von 0 bis 10) abbildet. Der BPI-SF stellt ein valides Instrument zur Erfassung von Schmerzen dar. Die Rücklaufquoten des BPI-SF unterscheiden sich zwischen den Studienarmen jedoch laut den Angaben zu den MMRM-Analysen in Modul 4 A bereits zu Studienbeginn um mehr als 15 %. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind daher für die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung nicht geeignet.

Dyspnoe (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form)

Für den Endpunkt Dyspnoe legt der pU basierend auf der Studie ASCEND in Modul 4 A eine Responderanalyse um ≥ 7 Punkte und die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 52 als MMRM-Analyse zum FACIT-Dyspnea-SF vor. Der FACIT-Dyspnea-SF ist ein valides Instrument zur Erfassung der Dyspnoe. Die Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den Studienarmen jedoch bereits zu Studienbeginn um mehr als 15 %. Darüber hinaus liegen in Modul 4 A und den Studienunterlagen diskrepante Angaben zu den Rücklaufquoten für die weiteren Erhebungen vor. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Niemann-Pick B Health Assessment Questionnaire (NPB-HAQ) v2.0

Der patientenberichtete Fragebogen Niemann-Pick B Health Assessment Questionnaire (NPB-HAQ) v2.0 wurde in der Studie ASCEND unter anderem zur Erfassung krankheitsspezifischer

Symptome erhoben. Angaben zur Validität und Auswertung des Instruments fehlen. Der pU erwähnt diesen Fragebogen in Modul 4 A nicht. Es kann daher nicht beurteilt werden, ob die Ergebnisse dieses Instrument für die Nutzenbewertung relevant sind.

Schwere UEs

In den Studien ASCEND, ASCEND-Peds und LTS13632 waren schwere UEs definiert als UEs, die gemäß Einschätzung durch die Prüferärztin / den Prüferarzt tägliche Aktivitäten verhindern und eine Behandlung erfordern. Diese Operationalisierung ist jedoch zum einen nicht geeignet schwere UEs mit ausreichender Sicherheit von nicht schweren UEs abzugrenzen. Zum anderen stellt sie nicht sicher, dass schwere UEs, für die es keine Behandlungsoption gibt, erfasst werden. Die Angabe in Modul 4 A, es handele sich in der Studie ASCEND um schwere UEs gemäß Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3 , ist nicht nachvollziehbar. Für schwere UEs liegt somit keine für die Nutzenbewertung geeignete Operationalisierung vor.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen stellen bei der Behandlung mit Olipudase alfa relevante UEs dar [26]. Der pU legt in Modul 4 A keine Auswertungen für diesen Endpunkt vor. In den Studien ASCEND, ASCEND-Peds und LTS13632 waren 2 Operationalisierungen für die Erhebung infusionsbedingter Reaktionen präspezifiziert. Zum einen wurden protokolldefinierte infusionsbedingte Reaktionen erhoben, die in den Studien ASCEND und LTS13632 definiert waren als UEs, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach dem Beginn der Infusion auftraten und nach Einschätzung der Prüferärztin / des Prüferarztes oder des Sponsors (möglicherweise) in Verbindung mit der Studienmedikation stehen. Die Definition in der Studie ASCEND-Peds war identisch mit Ausnahme der zeitlichen Einschränkung.

Zum anderen wurden in allen 3 Studien algorithmusdefinierte infusionsbedingte Reaktionen erhoben, die alle UEs umfassen, die zwischen dem Beginn der Infusion und 24 Stunden nach dem Ende der Infusion auftraten. Die vorhandenen Operationalisierungen sind nicht geeignet infusionsbedingte Reaktionen hinreichend abzubilden. Es ist unklar welche Kriterien bei der protokolldefinierten Operationalisierung für die Kausalattribution durch das Prüfpersonal und den Sponsor herangezogen wurden. Die algorithmusdefinierte Operationalisierung ist nur durch den zeitlichen Faktor definiert und daher zu unspezifisch, um infusionsbedingte Reaktionen sicher abzubilden. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen somit keine geeigneten Daten vor. UEs, die als infusionsbedingte Reaktionen auftraten, gehen jedoch in die Auswertungen zu UEs ein.

Ergänzend dargestellte Endpunkte für die Studie ASCEND-Peds und LTS13632

Die für die Studie ASCEND-Peds ergänzend dargestellten Endpunkte bzw. Instrumente sind grundsätzlich für eine vergleichende Nutzenbewertung geeignet. Es handelt sich bei den

Instrumenten um validierte Fragebogen. Da die Ergebnisse zu diesen Endpunkten aufgrund des 1-armigen Studiendesigns jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können, werden die Endpunkte / Instrumente nicht im Detail kommentiert. Im Rahmen der Ergebnisdiskussion wird jedoch beschrieben, ob die Ergebnisse in diesen Endpunkten der Ableitung eines Zusatznutzens entgehen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte der Studie ASCEND. Für die 1-armige Langzeitbeobachtungsphase der Studie ASCEND und die 1-armigen Studien ASCEND-Peds und LTS13632 wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte verzichtet. Auf Basis der limitierten Evidenz können auf Basis dieser Studien maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, Olipudase alfa vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität ^a	Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	Splenomegalie-assoziierte Symptomatik	Fatigue (BFI Gesamtscore)	Stärkste Fatigue (BFI Item 3)	Schmerz (BPI-SF)	Dyspnoe (FACIT-Dyspnea-SF)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs
ASCEND	N	N	H ^b	– ^c	– ^c	H ^d	– ^c	– ^c	N	N	N	N	– ^c	–
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Es liegt (potenziell) ein großer Unterschied (> 5 Prozentpunkte) im Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen vor. c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die vorangegangenen Textabschnitte d. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingingen. Es liegt potenziell ein großer Unterschied (> 5 Prozentpunkte) im Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen vor. BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala														

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten prozentuale Veränderung des Milzvolumens und der stärksten Fatigue (BFI Item 3) wird als hoch eingestuft. Dies begründet

sich für das Milzvolumen durch einen großen Unterschied (6 Prozentpunkte) im Anteil nicht berücksichtigter Patienten. Für stärkste Fatigue (BFI Item 3) ist das hohe Verzerrungspotenzial dadurch begründet, dass unterschiedliche Angaben zu den Rücklaufquoten zu Baseline zu BFI Item 3 innerhalb und zwischen Modulen 4 A und den Studienunterlagen vorliegen. Es findet sich sowohl die Angabe von 18 (100 %) vs. 18 (100 %), als auch die Angabe von 18 (100 %) vs. 17 (94 %) Patientinnen und Patienten, die einen Wert zu Baseline haben. Bezogen auf letzteres liegt ein relevanter Unterschied (6 Prozentpunkte) in dem Anteil der in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen vor. Das Verzerrungspotenzial für die restlichen Endpunkte, zu denen geeignete Daten vorliegen, wird als niedrig eingestuft.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse der Studie ASCEND zum Vergleich von Olipudase alfa mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B zusammen. Tabelle 18 und Tabelle 19 fassen die Ergebnisse der Studie ASCEND-Peds sowie für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens die Ergebnisse der Studie LTS13632 zusammen. Es werden jeweils die Ergebnisse zu Woche 52, zum letzten Zeitpunkt, zu dem mindestens 70 % der Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, und für die Endpunkte Milzvolumen und Körpergröße ergänzend zum letzten erhobenen Zeitpunkt dargestellt. Es ist unklar, inwiefern nach dem Zeitpunkt, zu dem noch mindestens 70 % der Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden Werte nicht zufällig, d. h. aus administrativen Gründen (späterer Beobachtungsbeginn) fehlen. Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen jeweils den zeitlichen Verlauf der Veränderung des Milzvolumens der Patientinnen und Patienten der Studie ASCEND bzw. der Studien ASCEND-Peds und LTS13632.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa		Placebo		Olipudase alfa vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ASCEND					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	18	0 (0)	18	0 (0)	–
Morbidität					
Splenomegalie-assoziierte Symptomatik				keine geeigneten Daten ^c	
Fatigue (BFI Gesamtscore)				keine Daten vorgelegt	
stärkste Fatigue (BFI Item 3 – Verbesserung zu Woche 52 ^d)	18	6 (33,3)	17 ^e	5 (29,4)	1,26 [0,45; 3,56]; 0,651
Schmerz (BPI-SF)				keine geeigneten Daten ^c	
Dyspnoe (FACIT-Dyspnea-SF)				keine geeigneten Daten ^c	
Gesundheitszustand (Verbesserung zu Woche 52 ^f)					
EQ-5D VAS	18	10 (55,6)	18	7 (38,9)	0,85 [0,17; 4,39]; 0,844
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36 (Verbesserung zu Woche 52 ^g)					
körperlicher Summenscore (PCS)	18	8 (44,4)	18	8 (44,4)	0,97 [0,50; 1,90]; 0,935
psychischer Summenscore (MCS)	18	3 (16,7)	18	3 (16,7)	0,91 [0,25; 3,34]; 0,886
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	18	18 (100)	18	18 (100)	–
SUEs	18	3 (16,7)	18	4 (22,2)	0,75 [0,19; 3,03]; 0,678
Abbruch wegen UEs	18	0 (0)	18	0 (0)	–
infusionsbedingte Reaktionen				keine geeigneten Daten ^c	
a. logistische Regression, außer für den Endpunkt SUEs adjustiert bezüglich des Werts zu Studienbeginn					
b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.					
c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1					
d. Eine Abnahme um ≥ 1,7 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).					
e. Diskrepanz zwischen Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 4.					
f. Eine Zunahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).					
g. Eine Zunahme des PCS und MCS um ≥ 10 Punkte wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [30]).					
BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa			Placebo			Olipudase alfa vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere prozentuale Änderung MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere prozentuale Änderung MW (SE) ^b	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
ASCEND							
Morbidity							
Milzvolumen ^c							
Veränderung zu Woche 52	18	11,7 (4,9)	-39,5 (2,4)	17	11,2 (3,8)	0,5 (2,5)	-39,93 [-47,05; -32,80]; < 0,001
Veränderung zu Woche 236 ^d	15	11,7 (4,9)	-59,7 (1,8)			— ^e	
Veränderung zu Woche 260 ^f (ergänzend dargestellt)	13	11,7 (4,9)	-62,1 (3,0)			— ^g	
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Auswertung zu Woche 52: MMRM mit prozentualer Veränderung gegenüber Baseline (vermutlich Differenz gegenüber Baseline, dividiert durch den Baselinewert und ausgedrückt in Prozent) als abhängige Variable und adjustiert bezüglich Baselinewert, Alter zu Baseline, Behandlungsarm, Visite sowie Interaktion zwischen Visite und Behandlung unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix; Auswertung zu Woche 236/260: Kovarianzanalyse mit prozentualer Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable und adjustiert bezüglich Baselinewert. c. Das Milzvolumen wurde in der Studie mittels MRT des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann gemäß folgender Formel in die Einheit MN umgerechnet: Milzvolumen [MN] = Milzvolumen (cm³) / (2 × Gewicht [kg]) d. Zeitpunkt zu dem noch mindestens 70 % der Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden. e. Ergebnisse für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die nach Ende der randomisierten Phase auf Olipudase alfa wechselten: Werte zu Studienbeginn (MW [SD]): 11,2 (3,8); mittlere prozentuale Veränderung von N = 13 Patientinnen und Patienten mit Werten zu Woche 236 (MW [SE]): -56,1 (1,9). MWD [95 %-KI] zwischen den Behandlungsarmen: 3,6 [-9,1; 1,8]. f. Veränderung zum spätesten in der Studie erhobenen Zeitpunkt. Es ist unklar, ob die geringe Patientenzahl durch administrative oder andere Gründe bedingt ist. g. Ergebnisse für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die nach Ende der randomisierten Phase auf Olipudase alfa wechselten: Werte zu Studienbeginn (MW [SD]): 11,2 (3,8); mittlere prozentuale Veränderung von N = 11 Patientinnen und Patienten mit Werten zu Woche 260 (MW [SE]): -49,3 (3,3). MWD [95 %-KI] zwischen den Behandlungsarmen: -12,8 [-22,2; -3,5]. KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MN: Vielfaches des Normalwerts; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

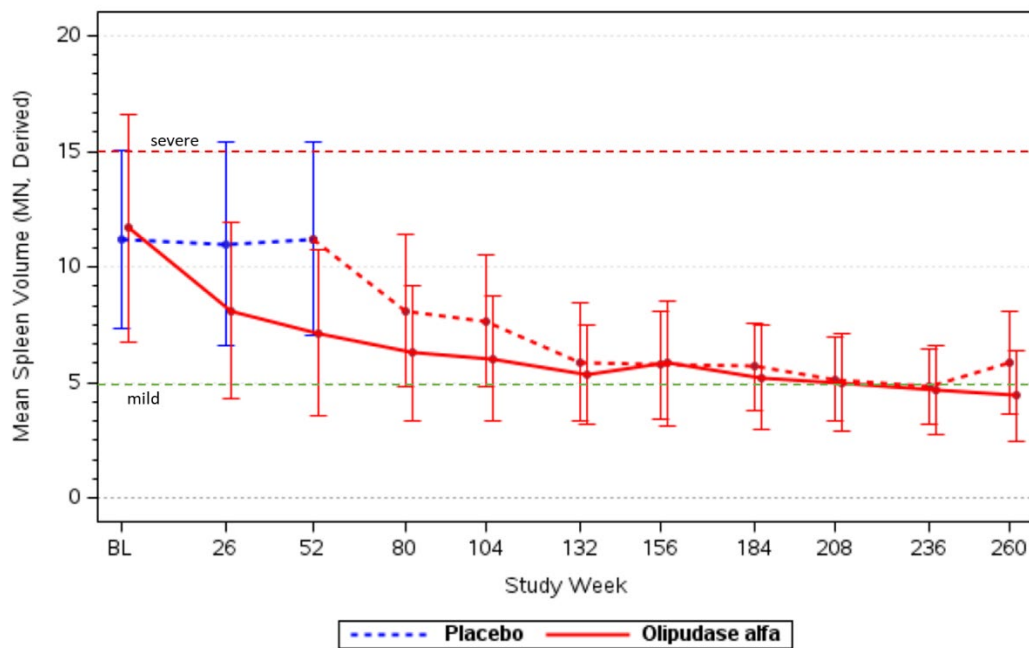


Abbildung 1: Longitudinalplot zu dem Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens [MN] in der Studie ASCEND. Die Grenzen von schwerer Splenomegalie ($MN \geq 15$) und milder Splenomegalie ($MN \leq 5$) sind eingezeichnet. Vertikale Balken stellen die Standardabweichung dar.

Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: ASCEND-Peds (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa		
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Zeitpunkt MWD ^b (SE)
Morbidität			
Milzvolumen ^b			
prozentuale Veränderung zu Woche 52 (12 Monate)	20	19,0 (8,8)	-49,2 (2,0)
prozentuale Veränderung zu Woche 157 (36 Monate) ^{c, d}	17	19,0 (8,8)	-67,4 (1,5)
<i>prozentuale Veränderung zu Woche 417 (96 Monate)^{c, e} (ergänzend dargestellt)</i>	3	19,0 (8,8)	-74,7 (3,0)
Körpergröße (z-score)			
Veränderung zu Woche 52	19	-2,1 (0,8) ^f	0,6 (0,1)
Veränderung zu Woche 183 (42 Monate) ^{c, d}	14	-2,1 (0,8) ^d	1,7 (0,1)
<i>Veränderung zu Woche 366 (84 Monate)^{c, e} (ergänzend dargestellt)</i>	2 ^e	-2,1 (0,8) ^d	0,9 (n. b.)
<i>Fatigue (ergänzend dargestellt)</i>			
<i>Gesamtscore PedsQL-MFS (Veränderung zu Woche 52)^{d, g, h}</i>			
<i>patientenberichtet</i>	13	73,5 (12,7)	13,3 (2,0)
<i>elternberichtet</i>	18	79,0 (12,1)	7,9 (2,2)
<i>allgemeine Fatigue (ergänzend dargestellt)</i>			
<i>patientenberichtet</i>	13	77,0 (15,6)	13,4 (2,4)
<i>elternberichtet</i>	18	72,9 (21,8)	15,7 (3,3)
<i>Schlaf/Ruhe Fatigue (ergänzend dargestellt)</i>			
<i>patientenberichtet</i>	13	67,8 (12,9)	16,2 (3,0)
<i>elternberichtet</i>	18	75,7 (17,6)	8,6 (3,3)
<i>kognitive Fatigue (ergänzend dargestellt)</i>			
<i>patientenberichtet</i>	13	75,6 (18,1)	10,6 (2,1)
<i>elternberichtet</i>	18	88,4 (12,6)	-0,7 (3,4)
<i>Schmerz (PedsQL-PPQ - Veränderung zu Woche 52)^{d, i, j} (ergänzend dargestellt)</i>			
<i>aktuelle Schmerzintensität</i>			
<i>patientenberichtet</i>	13	4,4 (6,9)	-1,8 (0,8)
<i>elternberichtet</i>	12 ^e	4,4 (9,9)	0,6 (1,6)
<i>stärkste Schmerzen</i>			
<i>patientenberichtet</i>	11 ^e	11,4 (16,1)	1,1 (7,0)
<i>elternberichtet</i>	12 ^e	8,1 (17,3)	6,4 (6,0)

Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: ASCEND-Peds (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa		
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Zeitpunkt MWD ^b (SE)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
<i>PedsQL (Veränderung zu Woche 52)^{d, g, k} (ergänzend dargestellt)</i>			
<i>GCS</i>			
<i>patientenberichtet</i>	13	73,0 (11,9)	7,6 (1,5)
<i>elternberichtet</i>	18	70,7 (15,7)	10,8 (2,4)
<i>psychosozialer Gesundheitsscore (ergänzend dargestellt)</i>			
<i>patientenberichtet</i>	13	70,8 (12,4)	6,8 (2,4)
<i>elternberichtet</i>	18	71,0 (13,6)	8,2 (2,9)
<i>körperlicher Funktionsscore (ergänzend dargestellt)</i>			
<i>patientenberichtet</i>	13	76,9 (14,6)	9,4 (1,8)
<i>elternberichtet</i>	18	70,0 (23,7)	15,5 (2,9)
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Veränderung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Das Milzvolumen wurde in der Studie mittels MRT des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann gemäß folgender Formel in die Einheit MN umgerechnet: Milzvolumen [MN] = Milzvolumen (cm³) / (2 × Gewicht [kg]) c. Ergebnis der Studie LTS13632. Als Studienbeginn der Studie LTS13632 wird der Studienbeginn der vorangegangenen Studie ASCEND-Peds gewertet. d. Zeitpunkt zu dem noch mindestens 70 % der Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden. e. Veränderung zum spätesten in der Studie erhobenen Zeitpunkt. Es ist unklar, ob die geringe Patientenzahl durch administrative oder andere Gründe bedingt ist. f. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und den Studienunterlagen. Die dargestellten Daten stammen aus den Studienunterlagen. g. Der Fragebogen ist für Kinder ab 2 Jahren verfügbar. Es liegen altersspezifisch verschiedene Versionen zur Beurteilung durch die pädiatrischen Patientinnen und Patienten und / oder ihre Eltern vor. Für Kinder im Alter von 2–4 Jahren liegt nur eine Elternversion vor. Entsprechend können laut pU in die Auswertung patientenberichteter Daten maximal 15 Patientinnen und Patienten eingehen und in die Auswertung elternberichteter Daten maximal 19 Patientinnen und Patienten. h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). i. Der Fragebogen ist für Kinder ab 2 Jahren verfügbar. Es liegen altersspezifisch verschiedene Versionen zur Beurteilung durch die pädiatrischen Patientinnen und Patienten und / oder ihre Eltern vor. Für Kinder im Alter von 2–4 Jahren liegt nur eine Elternversion vor. Dieser wurde jedoch in der Studie ASCEND-Peds nicht verwendet. Entsprechend können laut pU in die Auswertung patienten- und elternberichteter Daten jeweils maximal 15 Patientinnen und Patienten eingehen. j. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). k. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). GCS: Generic Core Scales; KI: Konfidenzintervall; MFS: Multidimensional Fatigue Scale; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PPQ: Pediatric Pain Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler			

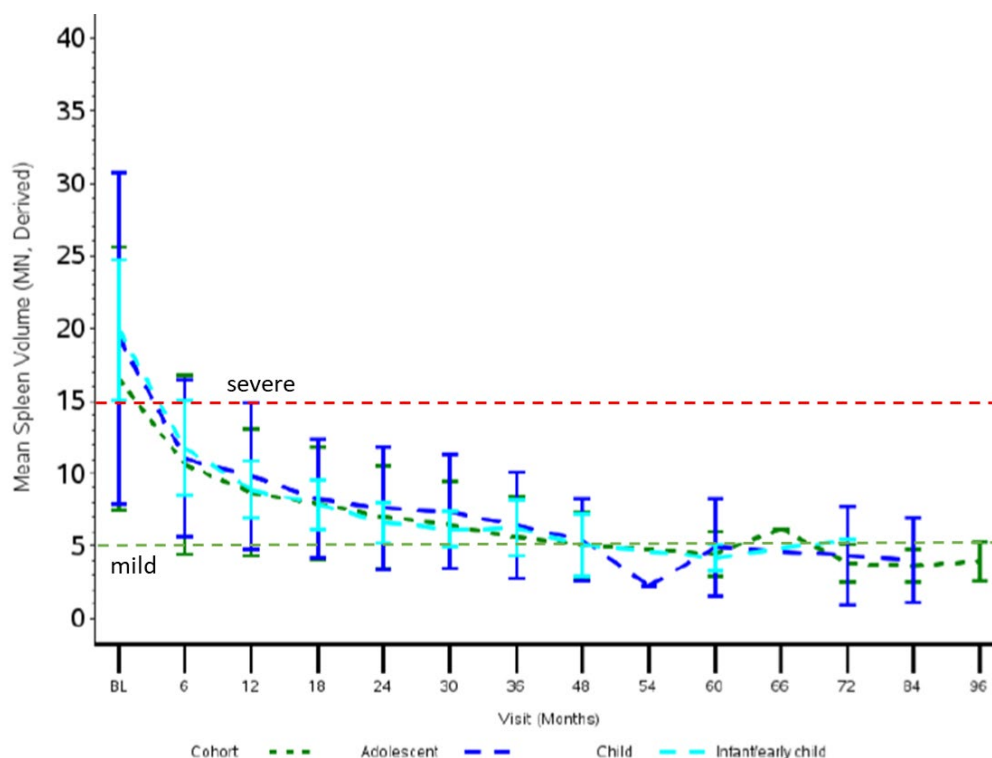


Abbildung 2: Longitudinalplot zu dem Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens [MN] über die Studien ASCEND-Peds und LTS13632 hinweg. Die Grenzen von schwerer Splenomegalie ($MN \geq 15$) und milder Splenomegalie ($MN \leq 5$) sind eingezeichnet. Vertikale Balken stellen die Standardabweichung dar.

Tabelle 19: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: ASCEND-Peds

Studie	Olipudase alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Endpunktkategorie		
Endpunkt		
ASCEND-Peds		
Mortalität		
Gesamtmortalität ^a	20	0 (0)
Nebenwirkungen		
UEs (ergänzend dargestellt)	20	20 (100)
SUEs	20	5 (25)
Abbruch wegen UEs	20	0 (0)
infusionsbedingte Reaktionen		keine geeigneten Daten ^b
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs und Abbruch wegen UEs maximal Hinweise und für die Ergebnisse zu den Endpunkten Milzvolumen und stärkste Fatigue aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf / für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.1).

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 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 teils bis hin zu einer milden Splenomegalie erfolgt (siehe Tabelle 17 und Abbildung 1). Die mittlere prozentuale Verringerung beträgt zum längsten Beobachtungszeitpunkt nahezu 60 %. Die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die nach Ende der randomisierten Phase auf Olipudase alfa wechselten bestätigen diese Ergebnisse, ebenso wie die Ergebnisse der n = 5 Erwachsenen, die neben den Kindern und Jugendlichen in die Studie LTS13632 eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt

I 3.2). 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 (siehe Tabelle 13 und Tabelle 18 und Abbildung 2). Die mittlere prozentuale Verringerung beträgt zum längsten Beobachtungszeitpunkt etwa 75 %. 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 (siehe dazu auch Abschnitt I 3.1). Des Weiteren sprechen auch die Ergebnisse in den ergänzend dargestellten Endpunkten der Studie ASCEND-Peds und der zugehörigen Langzeitstudie LTS13632 (siehe I Anhang B.3) 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, nicht vergleichenden 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 (siehe Abschnitt I 4.1). 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 (siehe Abschnitt I 4.1). 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 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 (siehe Abschnitt I 4.1). 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung wird der folgende potenzielle Effektmodifikator betrachtet:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Subgruppenanalysen zum Merkmal Geschlecht waren in den Studien ASCEND und ASCEND-Peds nicht präspezifiziert. Der pU legt keine Auswertungen zu diesem Merkmal vor, obwohl die jeweiligen Subgruppen mindestens 10 Patientinnen bzw. Patienten umfassen. Dies ist nicht sachgerecht.

Ein geeignetes Merkmal für die Krankheitsschwere (z. B. schwere vs. nicht schwere Splenomegalie) mit einer ausreichenden Anzahl an Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Subgruppen liegt in keiner der eingeschlossenen Studien vor. Bezüglich des Subgruppenmerkmals Alter gibt der pU für die Erwachsenen an, dass eine Alterskategorisierung in der vorliegenden Indikation nicht zielführend sei und führt entsprechend keine Analysen durch. In die Studie ASCEND wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 19 bis 66 Jahren eingeschlossen, ein inhaltlich sinnvoller Trennwert ergibt sich aus der internationalen Consensus-Richtlinie nicht [25]. Es ist daher nachvollziehbar auf Subgruppenanalysen nach Alter in der Studie ASCEND zu verzichten. Für die Studien ASCEND-Peds und LTS13632 liegen die Ergebnisse getrennt nach Altersgruppen (1 bis 5 Jahre vs. 6 bis 11 Jahre vs. 12 bis 17 Jahre) vor, p-werte (Interaktionstest) fehlen jedoch.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [31].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 20).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens liegen im Dossier keine Information zur Endpunktkategorie vor. Auf Basis des Vielfachen des Normalwerts (MN) der Milz ist eine Einteilung in schwere, moderate und milde Splenomegalie möglich. Da ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten der eingeschlossenen Studien zu Studienbeginn eine schwere Splenomegalie (> 15 MN) aufwies, wird der Endpunkt der Kategorie schwer / schwerwiegend zugeordnet.

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olipudase alfa vs. BSC
 (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
prozentuale Veränderung des Milzvolumens		
ASCEND	–39,5 vs. 0,5 MWD: –39,93 [–47,05; –32,80]; p < 0,001 (Langzeitbeobachtung: –59,7 ^c)	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
ASCEND-Peds/LTS13632	–67,4 ^c MWD: – ^c	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Splenomegalie-assoziierte Symptomatik	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (BFI – Verbesserung zu Woche 52, Gesamtscore)	keine Daten vorgelegt	
stärkste Fatigue (BFI – Verbesserung zu Woche 52, Item 3)	33,3 % vs. 29,4 % RR: 1,26 [0,45; 3,56]; p = 0,651	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (BPI-SF)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe (FACIT-Dyspnea-SF)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 52)	55,6 % vs. 38,9 % RR: 0,85 [0,17; 4,39]; p = 0,844	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 (Verbesserung zu Woche 52)		
körperlicher Summenscore (PCS)	44,4 % vs. 44,4 % RR: 0,97 [0,50; 1,90]; p = 0,935	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS)	16,7 % vs. 16,7 % RR: 0,91 [0,25; 3,34]; p = 0,886	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Olipudase alfa vs. BSC
 (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	16,7 % vs. 22,2 % RR: 0,75 [0,19; 3,03]; p = 0,678	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	nicht geeignete Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) c. es liegen nur Vergleiche gegenüber Baseline vor BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BSC: Best supportive Care; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: psychische Summenscore; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PCS: körperlicher Summenscore; RR: relatives Risiko; SF 36: Short Form 36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 21 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Olipudase alfa im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen: prozentuale Veränderung des Milzvolumens)	–
Für die Endpunkte Splenomegalie-assoziierte Symptomatik Schmerz, Dyspnoe, und infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor.	
BSC: Best supportive Care	

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 1-armige Daten, die in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation (siehe Abschnitt I 3.1) 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 eines 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 22 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 22: 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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Manifestation eines ASMD außerhalb des ZNS mit Typ A/B oder Typ B einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Genzyme. A phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients Aged <18 Years With acid sphingomyelinase deficiency [online]. [Zugriff: 22.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003198-40.
3. Genzyme. Safety, Tolerability, PK, and Efficacy Evaluation of Repeat Ascending Doses of Olipudase Alfa in Pediatric Patients <18 Years of Age With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASCEND-Peds) [online]. 2022 [Zugriff: 22.05.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02292654>.
4. Genzyme. A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency [online]. [Zugriff: 22.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000051-40.
5. Genzyme. A Long-Term Study of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency [online]. 2024 [Zugriff: 22.05.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02004704>.
6. Wasserstein MP, Jones SA, Soran H et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. Mol Genet Metab 2015; 116(1-2): 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.05.013>.
7. Sanofi. A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid phingomyelinase deficiency; study DFI12712; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
8. Sanofi. A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid phingomyelinase deficiency; study DFI12712; Final cutoff - Germany request: Binary endpoint analyses in mITT population; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2026.

9. Sanofi. A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid phingomyelinase deficiency; study DFI12712; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
10. Genzyme. Efficacy, Safety, Pharmacodynamic, and Pharmacokinetics Study of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASCEND) [online]. 2024 [Zugriff: 22.05.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02004691>.
11. Genzyme. A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of olipudase alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency [online]. [Zugriff: 22.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000371-26.
12. European Medicines Agency. Xenpozyme; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xenpozyme-epar-public-assessment-report_en.pdf.
13. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. Genet Med 2022; 24(7): 1425-1436. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.021>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Olipudase alfa [online]. 2023 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6133/2022-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Olipudase-alfa_D-869.pdf.
15. Wasserstein MP, Hollak CE, Barbato A et al. Adults With Acid Sphingomyelinase Deficiency Have Sustained Improvements in Clinical Outcomes With up to 5 Years of Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy: ASCEND Trial Final Results. J Inherit Metab Dis 2026; 49(3): e70192. <https://doi.org/10.1002/jimd.70192>.
16. Sanofi. A Phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients aged <18 years with acid sphingomyelinase deficiency; study number: DFI13803; study name: ASCEND-Peds; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
17. Sanofi. A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency; study number: LTS13632; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.

18. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N et al. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 437. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02587-0>.
19. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med* 2021; 23(8): 1543-1550. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01156-3>.
20. Lachmann RH, Diaz GA, Wasserstein MP et al. Olipudase alfa enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): sustained improvements in clinical outcomes after 6.5 years of treatment in adults. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 94. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02700-x>.
21. Scarpa M, Diaz GA, Giugliani R et al. Long-Term Safety and Clinical Outcomes With Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Children and Adolescents With Acid Sphingomyelinase Deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2025; 48(5): e70086. <https://doi.org/10.1002/jimd.70086>.
22. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B et al. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 212. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01842-0>.
23. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med* 2013; 15(8): 618-623. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.4>.
24. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics* 2008; 122(2): e341-349. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3016>.
25. Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 85. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02686-6>.
26. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Xenpozyme 4 mg/20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2026. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Genzyme. Tolerability and Safety Study of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase in Acid Sphingomyelinase Deficiency Patients [online]. 2015 [Zugriff: 23.07.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01722526>.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B) [online]. 2023 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5913/2023-03-16_AM-RL-XII_Olipudase-alfa_D-869_BAnz.pdf.
29. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer 1999; 85(5): 1186-1196. [https://doi.org/10.1002/\(\(sici\)1097-0142\(19990301\)85:5<1186::aid-cncr24>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/((sici)1097-0142(19990301)85:5<1186::aid-cncr24>3.0.co;2-n).
30. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Olipudase alfa

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
olipudase alfa OR GZ402665 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
olipudase* OR GZ402665

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
olipudase alfa, GZ402665 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergänzende Ergebnisdarstellung

I Anhang B.1 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Responderanalyse des Endpunkts prozentuale Veränderung des Milzvolumens der Studie ASCEND

Tabelle 23: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Milzvolumen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo

Studie	Olipudase alfa		Placebo		Olipudase alfa vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt					
ASCEND					
Morbidität					
Milzvolumen (Verbesserung zu Woche 52 ^b)	18	17 (94,4)	18	0 (0)	35,0 [2,26; 541,10]; 0,011
a. Berechnung von RR, KI und p-Wert mittels Nullzellenkorrektur, d. h. unter Verwendung des Korrekturterms 0,5 in beiden Studienarmen im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm; KI und p-Wert basierend auf der Normalverteilungsapproximation. 1 Patientin oder Patient im Vergleichsarm wurde aufgrund eines fehlenden Werts zu Woche 52 als Non-Responder imputiert.					
b. definiert als eine Verringerung des Milzvolumens (MN) um mindestens 30 %; das Milzvolumen wurde in der Studie mittels MRT des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann gemäß folgender Formel in die Einheit MN umgerechnet: Milzvolumen [MN] = Milzvolumen (cm ³) / (2 × Gewicht [kg])					
KI: Konfidenzintervall; MN: Vielfaches des Normalwerts; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

I Anhang B.2 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Langzeitbehandlungsphase der Studie ASCEND

Tabelle 24: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum 3. Datenschnitt nach Ende der Langzeitbehandlungsphase (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa		Placebo		Olipudase alfa vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
ASCEND^a					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	18	0 (0)	–	–	–
Morbidität					
Splenomegalie-assoziierte Symptomatik				keine geeigneten Daten ^c	
Fatigue (BFI Gesamtscore)				keine Daten vorgelegt	
stärkste Fatigue (BFI Item 3)				keine geeigneten Daten ^d	
Schmerz (BPI-SF)				keine geeigneten Daten ^c	
Dyspnoe (FACIT-Dyspnea-SF)				keine geeigneten Daten ^c	
Gesundheitszustand EQ-5D VAS				keine geeigneten Daten ^d	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36					
körperlicher Summenscore (PCS)				keine geeigneten Daten ^d	
psychischer Summenscore (MCS)				keine geeigneten Daten ^d	
Nebenwirkungen^e					
UEs (ergänzend dargestellt)	18	18 (100)	–	–	–
SUEs	18	7 (38,9)	–	–	–
Abbruch wegen UEs	18	0 (0)	–	–	–
infusionsbedingte Reaktionen				keine geeigneten Daten ^c	
a. Datenschnitt vom 19.10.2023 zum Ende der Langzeitbehandlungsphase b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. Von den Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die nach Ende der randomisierten Phase auf Olipudase alfa wechselten (N = 17), verstarb keine Person. c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 d. keine Responderanalyse zu diesem Datenschnitt vorhanden e. Anteile an Patientinnen und Patienten mit UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs des Vergleichsarms ab dem Zeitpunkt nach Ende der randomisierten Phase zu dem sie auf eine Behandlung mit Olipudase alfa wechselten (N = 17): UEs: 17 (100 %); SUEs: 6 (35,3 %); Abbruch wegen UEs: 2 (11,8 %). BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 25: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum 3. Datenschnitt nach Ende der Langzeitbehandlungsphase (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa			Placebo			Olipudase alfa vs. Placebo
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Zeitpunkt MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Zeitpunkt MW (SE) ^b	MWD [95 %-KI]; p-Wert
ASCEND							
Morbidität							
stärkste Fatigue (BFI Item 3 – Veränderung zu Woche 144) ^{c, d}	13	6,4 (2,6) ^e	–2,4 (0,7)			– ^f	
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS (Veränderung zu Woche 208) ^{g, d}	16	52,1 (17,0)	–14,9 (4,6)			– ^h	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 (Veränderung zu Woche 208) ^{d, i}				–	–	–	–
körperlicher Summenscore (PCS)	16	37,6 (7,0)	12,0 (1,8)			– ^j	
psychischer Summenscore (MCS)	16	43,8 (9,7)	0,02 (2,5)			– ^k	
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Kovarianzanalyse mit Veränderung zu Baseline als abhängige Variable, adjustiert bezüglich Baselinewert c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 10). d. Zeitpunkt zu dem noch mindestens 70 % der Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden. e. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und den Studienunterlagen. Die dargestellten Daten stammen aus den Studienunterlagen. f. Ergebnisse für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die nach Ende der randomisierten Phase auf Olipudase alfa wechselten: Werte zu Studienbeginn (MW [SD]): 7,0 (2,4); Veränderung von N = 14 Patientinnen und Patienten mit Werten zu Woche 144 (MW [SE]): –2,5 (0,7). MWD [95 %-KI] zwischen den Behandlungsarmen: 0,02 [–2,1; 2,2]. g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). h. Ergebnisse für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die nach Ende der randomisierten Phase auf Olipudase alfa wechselten: Werte zu Studienbeginn (MW [SD]): 63,9 (20,7); Veränderung von N = 14 Patientinnen und Patienten mit Werten zu Woche 208 (MW [SD]): 18,0 (4,9). MWD [95 %-KI] zwischen den Behandlungsarmen: –3,2 [–17,2; 10,9]. i. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). j. Ergebnisse für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die nach Ende der randomisierten Phase auf Olipudase alfa wechselten: Werte zu Studienbeginn (MW [SD]): 40,0 (10,7); Veränderung von N = 14 Patientinnen und Patienten mit Werten zu Woche 208 (MW [SE]): 13,5 (1,9). MWD [95 %-KI] zwischen den Behandlungsarmen: –1,5 [–6,9; 3,9].							

Tabelle 25: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum 3. Datenschnitt nach Ende der Langzeitbehandlungsphase (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa			Placebo			Olipudase alfa vs. Placebo MWD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Zeitpunkt MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Zeitpunkt MW (SE) ^b	
k. Ergebnisse für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die nach Ende der randomisierten Phase auf Olipudase alfa wechselten: Werte zu Studienbeginn (MW [SD]): 45,3 (10,2); Veränderung von N = 14 Patientinnen und Patienten mit Werten zu Woche 208 (MW [SE]): 2,6 (2,6); MWD [95 %-KI] zwischen den Behandlungsarmen: -2,6 [-10,0; 4,8].							
BFI: Brief Fatigue Inventory; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala							

I Anhang B.3 Ergänzung der Darstellung der Ergebnisse in weiteren Endpunkten der Studie ASCEND-Peds und der zugehörigen Langzeitstudie LTS13632

Tabelle 26: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – Non-RCT, 1-armige Studie: ASCEND-Peds

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Olipudase alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Morbidität		
Milzvolumen ^a		
Verbesserung zu Woche 52	20	19 (95)
a. definiert als eine Verringerung des Milzvolumens [MN] um mindestens 30 %; das Milzvolumen wurde in der Studie mittels MRT des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann gemäß folgender Formel in die Einheit MN umgerechnet: Milzvolumen [MN] = Milzvolumen (cm ³) / (2 × Gewicht [kg])		
MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 27: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: LTS13632

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a
LTS13632		
Mortalität		
Gesamtmortalität ^b	20	0 (0)
Nebenwirkungen		
UEs (ergänzend dargestellt)	20	20 (100)
SUEs	20	10 (50)
Abbruch wegen UEs	20	0 (0)
infusionsbedingte Reaktionen		keine geeigneten Daten ^c
a. bezogen auf den Zeitraum von der ersten Infusion von Olipudase alfa in der Studie ASCEND-Peds bis zum Ende der Studie LTS13632		
b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.		
c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: LTS13632 (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa		
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD) ^b	Änderung zu Zeitpunkt MW (SE) ^c
Morbidität			
Fatigue			
Gesamtscore PedsQL-MFS (Veränderung zu Woche 157 [36 Monate]) ^{d, e}			
patientenberichtet	11	73,5 (12,7)	10,4 (2,5)
elternberichtet	14	79,0 (12,1)	6,1 (3,2)
<i>allgemeine Fatigue (ergänzend dargestellt)</i>			
patientenberichtet	11	77,0 (15,6)	9,8 (3,4)
elternberichtet	14	72,9 (21,8)	12,5 (4,2)
<i>Schlaf/Ruhe Fatigue (ergänzend dargestellt)</i>			
patientenberichtet	11	67,8 (12,9)	15,3 (4,4)
elternberichtet	14	75,7 (17,6)	9,8 (4,5)
<i>kognitive Fatigue (ergänzend dargestellt)</i>			
patientenberichtet	11	75,6 (18,1)	6,4 (2,8)
elternberichtet	14	88,4 (12,6)	-4,2 (3,5)

Tabelle 28: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: LTS13632 (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Olipudase alfa		
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD) ^b	Änderung zu Zeitpunkt MW (SE) ^c
Schmerz (PedsQL-PPQ) ^{f, g}			
aktuelle Schmerzintensität			
patientenberichtet		keine geeigneten Langzeitdaten ^h	
elternberichtet		keine geeigneten Langzeitdaten ^h	
stärkste Schmerzen			
patientenberichtet		keine geeigneten Langzeitdaten ^h	
elternberichtet		keine geeigneten Langzeitdaten ^h	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PedsQL (Veränderung zu Woche 157 [36 Monate]) ^{d, i}			
GCS			
patientenberichtet	12	73,0 (11,9)	9,8 (2,8)
elternberichtet	14	70,7 (15,7)	11,7 (3,3)
<i>psychosozialer Gesundheitsscore (ergänzend dargestellt)</i>			
<i>patientenberichtet</i>	12	70,8 (12,4)	9,8 (3,0)
<i>elternberichtet</i>	14	71,0 (13,6)	10,5 (3,7)
<i>körperlicher Funktionsscore (ergänzend dargestellt)</i>			
<i>patientenberichtet</i>	12	76,9 (14,6)	9,9 (3,0)
<i>elternberichtet</i>	14	70,0 (23,7)	13,8 (4,1)
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Veränderung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Als Studienbeginn wird der Beginn der Studie ASCEND-Peds gewertet. c. Regressionsanalyse mit Veränderung zu Baseline als abhängige Variable, adjustiert bezüglich Baselinewert. d. Der Fragebogen ist für Kinder ab 2 Jahren verfügbar. Es liegen altersspezifisch verschiedene Versionen zur Beurteilung durch die pädiatrischen Patientinnen und Patienten und / oder ihre Eltern vor. Für Kinder im Alter von 2–4 Jahren liegt nur eine Elternversion vor. Entsprechend können laut pU in die Auswertung patientenberichteter Daten maximal 15 Patientinnen und Patienten eingehen und in die Auswertung elternberichteter Daten maximal 19 Patientinnen und Patienten. e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. Der Fragebogen ist für Kinder ab 2 Jahren verfügbar. Es liegen altersspezifisch verschiedene Versionen zur Beurteilung durch die pädiatrischen Patientinnen und Patienten und / oder ihre Eltern vor. Für Kinder im Alter von 2–4 Jahren liegt nur eine Elternversion vor. Diese wurde jedoch in der Studie LTS13632 nicht verwendet. Entsprechend können laut pU in die Auswertung patienten- und elternberichteter Daten jeweils maximal 15 Patientinnen und Patienten eingehen. g. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). h. zu keinem Zeitpunkt gehen mindestens 70 % der Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein i. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). GCS: Generic Core Scales; KI: Konfidenzintervall; MFS: Multidimensional Fatigue Scale; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PPQ: Pediatric Pain Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler			

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs und SUEs die Ereignisanteile der Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

I Anhang C.1 Studie ASCEND

Tabelle 29: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
ASCEND		
Gesamtrate UEs	18 (100)	18 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (83,3)	15 (83,3)
Bronchitis	1 (5,6)	2 (11,1)
Gastroenteritis	2 (11,1)	2 (11,1)
Nasopharyngitis	8 (44,4)	6 (33,3)
Infektion der oberen Atemwege	6 (33,3)	4 (22,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (5,6)	4 (22,2)
Anämie	0 (0)	3 (16,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (5,6)	2 (11,1)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (22,2)	6 (33,3)
Angst	0 (0)	3 (16,7)
Schlaflosigkeit	2 (11,1)	3 (16,7)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (72,2)	9 (50,0)
Schwindelgefühl	0 (0)	2 (11,1)
Kopfschmerzen	12 (66,7)	8 (44,4)
Migräne	0 (0)	2 (11,1)
Augenerkrankungen	4 (22,2)	4 (22,2)
Okuläre Hyperämie	2 (11,1)	1 (5,6)

Tabelle 29: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Herzerkrankungen	2 (11,1)	1 (5,6)
Gefäßerkrankungen	3 (16,7)	5 (27,8)
Hypotonie	2 (11,1)	2 (11,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (50,0)	5 (27,8)
Husten	5 (27,8)	2 (11,1)
Epistaxis	2 (11,1)	1 (5,6)
Schmerzen im Oropharynx	3 (16,7)	1 (5,6)
Rachenreizung	2 (11,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (55,6)	12 (66,7)
Abdominalschmerz	3 (16,7)	3 (16,7)
Oberbauchschmerzen	3 (16,7)	3 (16,7)
Obstipation	2 (11,1)	0 (0)
Diarrhoe	3 (16,7)	2 (11,1)
Dyspepsie	2 (11,1)	0 (0)
Übelkeit	3 (16,7)	8 (44,4)
Zahnschmerzen	0 (0)	2 (11,1)
Erbrechen	1 (5,6)	7 (38,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (5,6)	2 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (33,3)	7 (38,9)
Pruritus	0 (0)	3 (16,7)
Ausschlag	1 (5,6)	2 (11,1)
Hautläsion	1 (5,6)	2 (11,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	12 (66,7)	11 (61,1)
Arthralgie	4 (22,2)	3 (16,7)
Rückenschmerzen	2 (11,1)	4 (22,2)
Gelenkschwellung	0 (0)	2 (11,1)
Schmerz in einer Extremität	2 (11,1)	4 (22,2)
Brustschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffend	3 (16,7)	3 (16,7)
Myalgie	3 (16,7)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (5,6)	2 (11,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0)	4 (22,2)
Dysmenorrhö	0 (0)	2 (11,1)

Tabelle 29: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (50,0) ^c	8 (44,4)
Ermüdung	1 (5,6)	3 (16,7)
Wärmegefühl	1 (5,6)	2 (11,1)
Schmerz	1 (5,6)	2 (11,1)
Fieber	4 (22,2)	4 (22,2)
Untersuchungen	5 (27,8)	7 (38,9)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (5,6)	3 (16,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (22,2)	6 (33,3)
Kontusion	0 (0)	2 (11,1)
Sturz	0 (0)	3 (16,7)
Schmerzen während eines Eingriffs	2 (11,1)	2 (11,1)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. diskrepante Angaben in Modul 5: 10 (55,6) MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 30: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Olipudase alfa vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
ASCEND		
Gesamtrate SUEs	3 (16,7)	4 (22,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (5,6)	2 (11,1)
Appendizitis	0 (0)	1 (5,6)
Zellulitis	1 (5,6)	0 (0)
Virale Gastritis	1 (5,6)	0 (0)
Leberabszess	0 (0)	1 (5,6)
Peritonitis	0 (0)	1 (5,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (5,6)
Anämie	0 (0)	1 (5,6)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,6)	1 (5,6)
Synkope	0 (0)	1 (5,6)
Transitorische ischämische Attacke	1 (5,6)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (5,6)
Hämorrhagischer Schock	0 (0)	1 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	2 (11,1)
Epistaxis	0 (0)	1 (5,6)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (5,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (5,6)	1 (5,6)
Leberblutung	1 (5,6)	1 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (5,6)	0 (0)
Fraktur einer unteren Extremität	1 (5,6)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

I Anhang C.2 Studien ASCEND-Peds und LTS1363

Tabelle 31: Häufige UEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie ASCEND-Peds (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Olipudase alfa N = 20
Gesamtrate UEs	20 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (95)
Nasopharyngitis	11 (55)
Gastroenteritis	8 (40)
Upper respiratory tract infection	8 (40)
Rhinitis	7 (35)
Conjunctivitis	3 (15)
Pharyngitis	3 (15)
Ear infection	2 (10)
Otitis media	2 (10)
Sinusitis	2 (10)
Tonsillitis	2 (10)
Blood and lymphatic system disorders	3 (15)
Metabolism and nutrition disorders	4 (20)
Decreased appetite	2 (10)
Psychiatric disorders	2 (10)
Nervous system disorders	10 (50)
Headache	8 (40)
Dizziness	3 (15)
Eye disorders	3 (15)
Ear and labyrinth disorders	6 (30)
Ear pain	5 (25)
Vascular disorders	2 (10)
Hypotension	2 (10)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (80)
Cough	14 (70)
Nasal congestion	6 (30)
Oropharyngeal pain	6 (30)
Epistaxis	4 (20)
Rhinorrhoea	4 (20)
Tonsillar hypertrophy	2 (10)

Tabelle 31: Häufige UEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie ASCEND-Peds (mehreseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Olipudase alfa N = 20
Gastrointestinal disorders	18 (90)
Vomiting	12 (60)
Diarrhoea	11 (55)
Nausea	8 (40)
Abdominal pain	6 (30)
Abdominal pain upper	5 (25)
Faeces soft	2 (10)
Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (65)
Rash	6 (30)
Dermatitis contact	4 (20)
Macule	4 (20)
Pruritus	4 (20)
Urticaria	4 (20)
Eczema	3 (15)
Papule	3 (15)
Skin exfoliation	3 (15)
Erythema	2 (10)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (45)
Pain in extremity	4 (20)
Arthralgia	3 (15)
Congenital, familial and genetic disorders	2 (10)
General disorders and administration site conditions	16 (80)
Pyrexia	15 (75)
Non-cardiac chest pain	2 (10)
Investigations	14 (70)
C-reactive protein increased	4 (20)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (15)
Blood bilirubin increased	3 (15)
Serum ferritin increased	3 (15)
Activated partial thromboplastin time prolonged	2 (10)
Alanine aminotransferase increased	2 (10)
Aspartate aminotransferase increased	2 (10)
Blood iron decreased	2 (10)

Tabelle 31: Häufige UEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie ASCEND-Peds (mehreseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Olipudase alfa N = 20
Injury, poisoning and procedural complications	11 (55)
Contusion	6 (30)
Fall	6 (30)
Scratch	4 (20)
Arthropod bite	3 (15)
Skin abrasion	3 (15)
Head injury	2 (10)
Limb injury	2 (10)
Sunburn	2 (10)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 32: Häufige SUEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie ASCEND-Peds

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Olipudase alfa N = 20
Gesamtrate SUEs	5 (25)
Infections and infestations	3 (15)
Gastroenteritis	2 (10)
Pneumonia mycoplasmal	1 (5)
Immune system disorders	1 (5)
Anaphylactic reaction	1 (5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (5)
Respiratory failure	1 (5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (5)
Rash	1 (5)
Urticaria	1 (5)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (5)
Talipes	1 (5)
Investigations	1 (5)
Alanine aminotransferase increased	1 (5)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (5)
Femur fracture	1 (5)
a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 33: Abbruch wegen UEs – Non-RCT, 1-armige Studie ASCEND-Peds

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Olipudase alfa N = 20
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^a	0
a. Für Abbruch wegen UEs erfüllten keine SOC's und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 34: Häufige UEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie LTS13632 (mehrseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b
	Olipudase alfa N = 20
Gesamtrate UEs	20 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (100)
Nasopharyngitis	14 (70)
COVID-19	12 (60)
Upper respiratory tract infection	12 (60)
Gastroenteritis	11 (55)
Rhinitis	11 (55)
Ear infection	7 (35)
Otitis externa	5 (25)
Pharyngitis	5 (25)
Influenza	4 (20)
Otitis media	4 (20)
Tonsillitis	4 (20)
Viral infection	4 (20)
Conjunctivitis	3 (15)
Hordeolum	3 (15)
Oral herpes	3 (15)
Pharyngitis streptococcal	3 (15)
Respiratory tract infection	3 (15)
Sinusitis	3 (15)
Bronchitis	2 (10)
Cystitis	2 (10)
Otitis media acute	2 (10)
Urinary tract infection	2 (10)
Varicella	2 (10)
Blood and lymphatic system disorders	8 (40)
Lymphadenopathy	4 (20)
Thrombocytopenia	2 (10)
Immune system disorders	7 (35)
Seasonal allergy	3 (15)
Metabolism and nutrition disorders	7 (35)
Decreased appetite	4 (20)
Vitamin D deficiency	3 (15)
Psychiatric disorders	6 (30)
Anxiety	2 (10)
Nervous system disorders	17 (85)

Tabelle 34: Häufige UEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie LTS13632 (mehrseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b
	Olipudase alfa N = 20
Headache	13 (65)
Dizziness	6 (30)
Migraine	3 (15)
Eye disorders	4 (20)
Ear and labyrinth disorders	10 (50)
Ear pain	7 (35)
Ear discomfort	4 (20)
Hypoacusis	2 (10)
Cardiac disorders	2 (10)
Vascular disorders	4 (20)
Haematoma	2 (10)
Hypotension	2 (10)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (95)
Cough	16 (80)
Oropharyngeal pain	10 (50)
Rhinorrhoea	9 (45)
Epistaxis	8 (40)
Nasal congestion	6 (30)
Tonsillar hypertrophy	2 (10)
Gastrointestinal disorders	20 (100)
Diarrhoea	15 (75)
Vomiting	15 (75)
Abdominal pain	11 (55)
Nausea	11 (55)
Abdominal pain upper	9 (45)
Constipation	3 (15)
Oral pain	3 (15)
Toothache	3 (15)
Faeces soft	2 (10)
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (85)
Urticaria	9 (45)
Rash	7 (35)
Macule	5 (25)
Papule	5 (25)
Pruritus	5 (25)
Dermatitis contact	4 (20)

Tabelle 34: Häufige UEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie LTS13632 (mehrseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b
	Olipudase alfa N = 20
Eczema	4 (20)
Erythema	4 (20)
Dry skin	3 (15)
Skin exfoliation	3 (15)
Blister	2 (10)
Blood blister	2 (10)
Dermatitis	2 (10)
Rash erythematous	2 (10)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	18 (90)
Arthralgia	8 (40)
Pain in extremity	8 (40)
Back pain	7 (35)
Myalgia	5 (25)
Bone pain	3 (15)
Muscle spasms	2 (10)
Neck pain	2 (10)
Renal and urinary disorders	2 (10)
Reproductive system and breast disorders	2 (10)
Dysmenorrhoea	2 (10)
General disorders and administration site conditions	19 (95)
Pyrexia	18 (90)
Fatigue	5 (25)
Non-cardiac chest pain	4 (20)
Asthenia	3 (15)
Chest pain	2 (10)
Influenza like illness	2 (10)
Medical device pain	2 (10)
Medical device site rash	2 (10)
Oedema peripheral	2 (10)
Peripheral swelling	2 (10)
Swelling	2 (10)
Swelling face	2 (10)
Vaccination site pain	2 (10)
Investigations	16 (80)
Blood alkaline phosphatase increased	4 (20)
C-reactive protein increased	4 (20)

Tabelle 34: Häufige UEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie LTS13632 (mehrseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b
	Olipudase alfa N = 20
Aspartate aminotransferase increased	3 (15)
Blood bilirubin increased	3 (15)
Serum ferritin increased	3 (15)
Activated partial thromboplastin time prolonged	2 (10)
Alanine aminotransferase increased	2 (10)
Blood iron decreased	2 (10)
Body temperature increased	2 (10)
Serum ferritin decreased	2 (10)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (85)
Contusion	9 (45)
Fall	9 (45)
Skin abrasion	7 (35)
Arthropod bite	5 (25)
Scratch	5 (25)
Skin laceration	5 (25)
Head injury	3 (15)
Ligament sprain	3 (15)
Face injury	2 (10)
Limb injury	2 (10)
Procedural pain	2 (10)
Sunburn	2 (10)
Tooth fracture	2 (10)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. bezogen auf den Zeitraum von der ersten Infusion von Olipudase alfa in der Studie ASCEND-Peds bis zum Ende der Studie LTS13632 c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 35: Häufige SUEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie LTS13632 (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b
	Olipudase alfa N = 20
Gesamtrate SUEs	10 (50)
Infections and infestations	4 (20)
Gastroenteritis	2 (10)
Otitis media	1 (5)
Pharyngitis	1 (5)
Pneumonia mycoplasmal	1 (5)
Urinary tract infection	1 (5)
Blood and lymphatic system disorders	1 (5)
Pancytopenia	1 (5)
Immune system disorders	3 (15)
Anaphylactic reaction	1 (5)
Food allergy	1 (5)
Hypersensitivity	1 (5)
Nervous system disorders	1 (5)
Lethargy	1 (5)
Seizure	1 (5)
Vascular disorders	1 (5)
Poor venous access	1 (5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (5)
Respiratory failure	1 (5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (5)
Rash	1 (5)
Urticaria	1 (5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (5)
Nuchal rigidity	1 (5)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (5)
Talipes	1 (5)
General disorders and administration site conditions	3 (15)
Pyrexia	2 (10)
Oedema peripheral	1 (5)
Investigations	2 (10)
Alanine aminotransferase increased	1 (5)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (5)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (15)
Craniofacial injury	1 (5)
Femur fracture	1 (5)
Skull fractured base	1 (5)

Tabelle 35: Häufige SUEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie LTS13632 (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b
	Olipudase alfa N = 20
a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. bezogen auf den Zeitraum von der ersten Infusion von Olipudase alfa in der Studie ASCEND-Peds bis zum Ende der Studie LTS13632 c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 36: Abbruch wegen UEs – Non-RCT, 1-armige Studie LTS13632

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a
	Olipudase alfa N = 20
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	0
a. bezogen auf den Zeitraum von der ersten Infusion von Olipudase alfa in der Studie ASCEND-Peds bis zum Ende der Studie LTS13632 b. Für Abbruch wegen UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Im Folgenden sind ausgewählte Aspekte der qualitätsgesicherten Anwendung von Xenpozyme® aufgelistet. Eine umfassende Darstellung findet sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Xenpozyme® sollte unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von ASMD oder anderen angeborenen Stoffwechselstörungen verfügt. Die Infusion von Xenpozyme® ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das Zugriff auf geeignete medizinische Notfallmaßnahmen hat, mit denen mögliche schwere Reaktionen wie schwerwiegende systemische Überempfindlichkeitsreaktionen behandelt werden können.

Erwachsene

Dosissteigerungsphase

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenpozyme® bei Erwachsenen beträgt 0,1 mg/kg (für zusätzliche Hinweise siehe auch den Unterabschnitt zu versäumten Dosen in der Fachinformation), daran anschließend sollte die Dosis gemäß des in Tabelle 1-13 aufgeführten Schemas zur Dosissteigerung erhöht werden:*

Tabelle 1-13: Dosissteigerung bei Erwachsenen

Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)	
<i>Erste Dosis (Tag 1/Woche 0)</i>	<i>0,1 mg/kg*</i>
<i>Zweite Dosis (Woche 2)</i>	<i>0,3 mg/kg*</i>
<i>Dritte Dosis (Woche 4)</i>	<i>0,3 mg/kg*</i>
<i>Vierte Dosis (Woche 6)</i>	<i>0,6 mg/kg*</i>
<i>Fünfte Dosis (Woche 8)</i>	<i>0,6 mg/kg*</i>
<i>Sechste Dosis (Woche 10)</i>	<i>1 mg/kg*</i>
<i>Siebte Dosis (Woche 12)</i>	<i>2 mg/kg*</i>
<i>Achte Dosis (Woche 14)</i>	<i>3 mg/kg* (empfohlene Erhaltungsdosis)</i>

**Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt (siehe Abschnitt zu Patienten mit einem BMI < 30 in der Fachinformation).*

Erhaltungsphase

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Xenpozyme® beträgt 3 mg/kg alle 2 Wochen. Für Patienten, die mit der Erhaltungsdosis behandelt werden und ihre Infusionen gut vertragen, kann eine Heiminfusion unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal in Erwägung gezogen werden.*

**Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt (siehe Abschnitt zu Patienten mit einem BMI < 30 in der Fachinformation).*

Kinder und Jugendliche

Dosissteigerungsphase

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenpozyme® bei Kindern und Jugendlichen beträgt 0,03 mg/kg, daran anschließend sollte die Dosis gemäß dem in Tabelle 1-14 aufgeführten Schema zur Dosissteigerung erhöht werden:*

Tabelle 1-14: Dosissteigerung bei Kindern und Jugendlichen

Kinder und Jugendliche (0 bis < 18 Jahre)	
Erste Dosis (Tag 1/Woche 0)	0,03 mg/kg*
Zweite Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg*
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg*
Vierte Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg*
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg*
Sechste Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg*
Siebte Dosis (Woche 12)	1 mg/kg*
Achte Dosis (Woche 14)	2 mg/kg*
Neunte Dosis (Woche 16)	3 mg/kg* (empfohlene Erhaltungsdosis)

**Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt (siehe Abschnitt zu Patienten mit einem BMI < 30 in der Fachinformation).*

Erhaltungsphase

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Xenpozyme® beträgt 3 mg/kg alle 2 Wochen.*

**Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt (siehe Abschnitt zu Patienten mit einem BMI < 30 in der Fachinformation).*

Patienten mit BMI > 30

Bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen mit einem Body-Mass-Index (BMI) > 30 wird das Körpergewicht zur Berechnung der Xenpozyme®-Dosis mithilfe der folgenden Methode (für Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase) geschätzt:

Körpergewicht (kg) für die Dosisberechnung = $30 \times (\text{tatsächliche Körpergröße in m})^2$

Versäumte Dosen

Eine Dosis wird als versäumt betrachtet, wenn sie nicht innerhalb von 3 Tagen nach dem vorgesehenen Datum verabreicht wird. Wenn eine Dosis von Xenpozyme® versäumt wird, sollte die nächste Dosis wie unten beschrieben so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollten die Gaben alle 2 Wochen ab dem Datum der letzten Verabreichung erfolgen. Das Schema zur Dosissteigerung für die Verabreichung von Xenpozyme® verhindert eine schnelle Freisetzung von Kataboliten, die zu schwerwiegender Toxizität wie Leberentzündung/ Transaminasenerhöhungen, schweren und lebensbedrohlichen infusionsassoziierten Reaktionen oder sogar zum Tod führen können (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 4.9 der Fachinformation). Ein Patient, bei dem keine weitgehende Entlastung erfolgt ist oder bei dem aufgrund versäumter Dosen eine erneute Anreicherung vermutet wird, sollte die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.

Tabelle 1-15: Xenpozyme®-Dosierungsempfehlungen für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche nach einer oder mehreren versäumten Dosen

Aufeinanderfolgende versäumte Dosen	Dosissteigerungsphase	Erhaltungsphase
<i>Bei Versäumnis einer Infusion*</i>	<i>Die zuletzt vertragene Dosis sollte verabreicht werden, bevor die Dosissteigerung gemäß dem Schema für Erwachsene (Tabelle 1-13) oder für Kinder und Jugendliche (Tabelle 1-14) fortgesetzt wird.</i>	<i>Die Erhaltungsdosis sollte verabreicht und der Behandlungsplan entsprechend angepasst werden.</i>
<i>Bei Versäumnis von 2 aufeinanderfolgenden Infusionen*</i>	<i>Eine um eine Dosisstufe niedrigere Dosis als die zuletzt vertragene Dosis (mit einer Mindestdosis von 0,3 mg/kg) sollte verabreicht werden, bevor die Dosissteigerung gemäß Tabelle 1-13 oder Tabelle 1-14 fortgesetzt wird.</i>	<i>Eine Dosis unterhalb der Erhaltungsdosis (d. h. 2 mg/kg) sollte verabreicht werden. Anschließend sollte für die folgenden Infusionen die Erhaltungsdosis (3 mg/kg) alle 2 Wochen verabreicht werden.</i>
<i>Bei Versäumnis von 3 oder mehr aufeinanderfolgenden Infusionen</i>	<i>Für Erwachsene, die das Schema zur Dosissteigerung nicht abgeschlossen haben, ist das Schema zur Dosissteigerung erneut mit der ersten</i>	<i>Für Erwachsene, die 3 oder mehr aufeinanderfolgende Erhaltungsdosen versäumt haben, währenddessen sich Sphingomyelin möglicherweise</i>

<i>Steigerungsdosis, wie in Tabelle 1-13 beschrieben, zu beginnen. Für Kinder und Jugendliche, die das Schema zur Dosissteigerung nicht abgeschlossen haben, ist das Schema zur Dosissteigerung erneut mit der ersten Steigerungsdosis, wie in Tabelle 1-14 beschrieben, zu beginnen.</i>	<i>wieder angereichert hat, wird dem behandelnden Arzt empfohlen, das Schema zur Dosissteigerung mit der ersten Steigerungsdosis entsprechend Tabelle 1-13 erneut zu beginnen. Für Kinder und Jugendliche, die 3 oder mehr aufeinanderfolgende Erhaltungsdosen versäumt haben, währenddessen sich Sphingomyelin möglicherweise wieder angereichert hat, wird dem behandelnden Arzt empfohlen, das Schema zur Dosissteigerung mit der ersten Steigerungsdosis entsprechend Tabelle 1-14 erneut zu beginnen.</i>
---	--

** Falls die nächste geplante Infusion nach einer versäumten Dosis eine Dosis von 0,3 oder 0,6 mg/kg ist, sollte diese Dosis gemäß Tabelle 1-13 und Tabelle 1-14 bei 2 aufeinanderfolgenden Infusionen verabreicht werden.*

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Xenpozyme® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Infusionen sind schrittweise durchzuführen, vorzugsweise mit einer Infusionspumpe.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Nach Rekonstitution und Verdünnung wird die Lösung als intravenöse Infusion verabreicht. Nur in Abwesenheit von infusionsbedingten Reaktionen darf die Infusionsgeschwindigkeit

während der Infusion schrittweise erhöht werden (bei infusionsbedingten Reaktionen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Infusionsgeschwindigkeit und die Infusionsdauer (+/- 5 min) eines jeden Schrittes der Infusion sind in Tabelle 1-16 und Tabelle 1-17 aufgeführt.

Bei der Bestimmung der Infusionsgeschwindigkeit in den Tabelle 1-16 und Tabelle 1-17 ist die Dosis aus dem Schema zur Dosissteigerung zu verwenden, die entweder in Tabelle 1-13 (Erwachsene) oder in Tabelle 1-14 (Kinder und Jugendliche) aufgeführt ist.

Tabelle 1-16: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei erwachsenen Patienten

Dosis* (mg/kg)	Infusionsgeschwindigkeit Infusionsdauer				Ungefähre Infusionsdauer
	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	
0,1	20 ml/h über 20 min	60 ml/h über 15 min	n. z.	n. z.	35 min
0,3 bis 3	3,33 ml/h über 20 min	10 ml/h über 20 min	20 ml/h über 20 min	33,33 ml/h über 160 min	220 min

h: Stunde; min: Minute; n. z.: nicht zutreffend *Dosierung aus dem Schema zur Dosiserhöhung in Tabelle 1-13

Tabelle 1-17: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei Kindern und Jugendlichen

Dosis* (mg/kg)	Infusionsgeschwindigkeit Infusionsdauer				Ungefähre Infusionsdauer
	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	
0,03	0,1 mg/kg/h für die gesamte Dauer der Infusion	n. z.	n. z.	n. z.	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h über 20 min	ab 0,3 mg/kg/h	n. z.	n. z.	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h über 20 min	0,3 mg/kg/h über 20 min	ab 0,6 mg/kg/h	n. z.	60 min
0,6					80 min
1	0,1 mg/kg/h über 20 min	0,3 mg/kg/h über 20 min	0,6 mg/kg/h über 20 min	ab 1 mg/kg/h	100 min
2					160 min
3					220 min

h: Stunde; min: Minute; n. z.: nicht zutreffend *Dosierung aus dem Schema zur Dosiserhöhung in Tabelle 1-14

Während der Infusion sollte auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen (Infusion-Associated Reaction, IAR) wie Kopfschmerzen, Urtikaria, Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie andere Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit geachtet werden. Je nach Schweregrad der Symptome kann die

Infusion bei Bedarf verlangsamt, unterbrochen oder abgebrochen und geeignete medizinische Maßnahmen können eingeleitet werden.

Bei schwerer Überempfindlichkeitsreaktion und/oder anaphylaktischer Reaktion sollte die Behandlung mit Xenpozyme® unverzüglich abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Am Ende der Infusion (wenn die Spritze oder der Infusionsbeutel leer ist) sollte die Infusionsleitung mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie im letzten Teil der Infusion gespült werden.

Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen Olipudase alfa oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

60 Monate.

Rekonstituiertes Arzneimittel

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Haltbarkeit nach Anbruch und Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke wurde für bis zu 24 Stunden bei 2°C – 8°C oder 6 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls die Verdünnung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch verantwortlich, welche normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C nicht überschreiten sollten.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Haltbarkeit nach Verdünnung mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung auf 0,1 mg/ml bis 3,5 mg/ml wurde für 24 Stunden bei 2°C – 8°C und bis zu 12 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nach der Verdünnung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch verantwortlich, welche normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C, gefolgt von 12 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nicht überschreiten sollten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Infusionen sind schrittweise und vorzugsweise mit einer Infusionspumpe durchzuführen.

Zubereitung der Infusionslösung gemäß Dosierung

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt und dann mittels intravenöser Infusion verabreicht werden.

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Bei der Zubereitung der Infusionslösung dürfen zu keiner Zeit Filtervorrichtungen verwendet werden. Bei der Rekonstitution und Verdünnung ist Schaumbildung zu vermeiden.

Risk-Management-Plan

Zusätzlich zu den in der Fach- und Gebrauchsinformation genannten risikominimierenden Aktivitäten sind folgende zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung zu beachten:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder, MAH) sorgt in allen Mitgliedsstaaten, in denen Xenpozyme® vermarktet wird, dafür, dass alle Angehörige der Heilberufe und Patienten/Betreuungspersonen, die Xenpozyme® voraussichtlich verschreiben, abgeben oder anwenden werden, über medizinisches Fachpersonal/Fachorganisationen Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien erhalten:

- *Schulungsmaterial für Angehörige von Heilberufen: Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion – Angehörige der Heilberufe*
- *Schulungsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen: Patientenkarte zur sicheren Anwendung“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.11	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Literatur	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASMD	Acid Sphingomyelinase Deficiency (Mangel an saurer Sphingomyelinase)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NBS	Newborn Screening (Neugeborenen Screening)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ZNS	zentrales Nervensystem

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Olipudase alfa wird gemäß Fachinformation angewendet als Enzyersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines ASMD außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B [1].

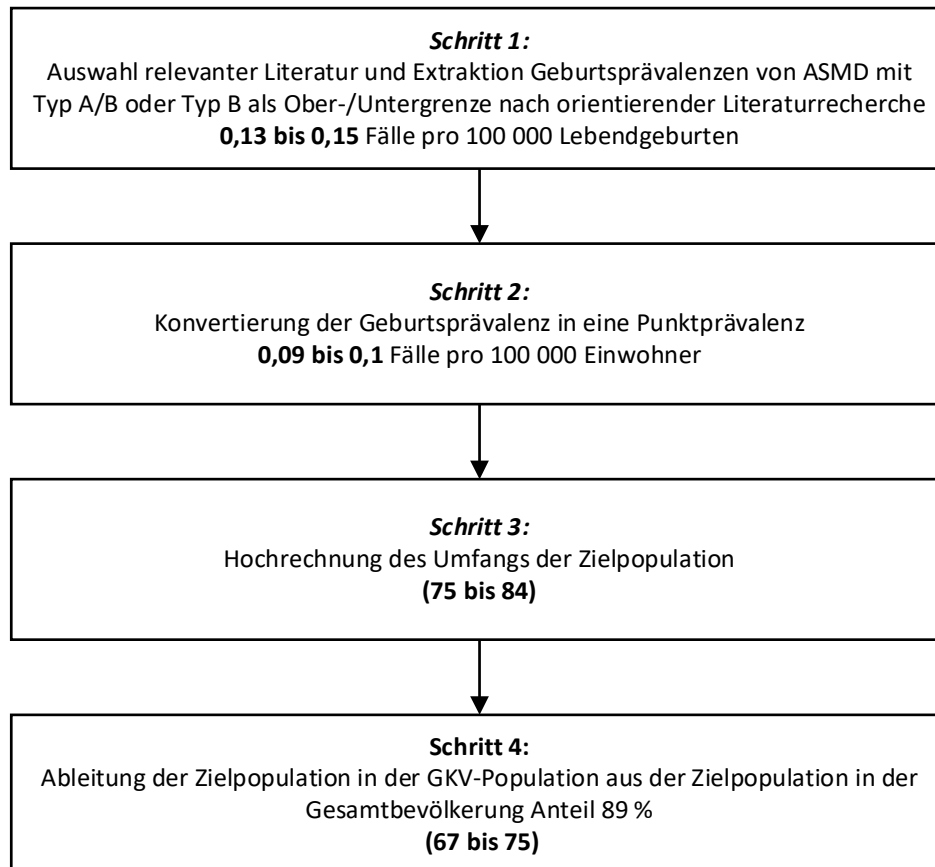
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass vor der Zulassung von Olipudase alfa keine krankheitsmodifizierenden Behandlungsoptionen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B zur Verfügung standen. Er beschreibt, dass Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet starken Beeinträchtigungen im täglichen Leben ausgesetzt sind und insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen einer stark reduzierten Lebenserwartung unterliegen. Insgesamt ergibt sich für den pU ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an kausal wirksamen Therapieoptionen, die über eine reine Symptomkontrolle hinausgehen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Die Herleitung der GKV-Zielpopulation ist identisch mit der derjenigen aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Olipudase alfa im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022/2023 [2]. Lediglich die Anzahl der Gesamtbevölkerung in Deutschland (siehe Schritt 3) sowie der GKV-Anteil (siehe Schritt 4) sind aktualisiert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Auswahl der einschlägigen Literatur nach Literaturrecherche zu Prävalenz und Inzidenz von ASMD mit Typ A/B oder Typ B

Zunächst führt der pU eine orientierende Literaturrecherche durch, um Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz von ASMD der Typen A, A/B und B zu erhalten. Insgesamt werden 7 Quellen identifiziert [3-9]. In diesen wird die Geburtsprävalenz erfasst. Die Geburtsprävalenz ist als Häufigkeit einer Erkrankung bezogen auf eine Geburtskohorte in einem Zeitraum, üblicherweise die Anzahl der Geburten in einem Jahr, definiert.

Aus den 7 ermittelten Publikationen hat der pU 2 Publikationen als geeignet beurteilt, eine Spanne für die Geburtsprävalenz von ASMD mit Typ A/B oder Typ B abzuleiten [7,8]. Vom pU vorgebrachte Kriterien für deren Auswahl sind Länge des Beobachtungszeitraumes, Sicherheit der Diagnosestellung und hohe diagnostische Abdeckung der zugrunde liegenden Populationen. Die beiden genutzten Literaturquellen, Poorthuis et al. (1999) sowie Poupetová et al. (2010), nutzen die gleiche Methode zur Berechnung der Geburtsprävalenz: Sie zählen die in verschiedenen Zeiträumen diagnostizierten und dokumentierten Fälle von ASMD und

setzen diese ins Verhältnis zur Anzahl der Geburten in den Geburtsjahrgängen der Betroffenen.

In der Studie von Poorthuis et al. (1999) [7] mit Diagnosen aus den Niederlanden über einen Beobachtungszeitraum von 1970 bis 1996 gehen die Autoren von einer Totalerfassung aus, wobei 3 Labore bereits 95 % der Erfassungen ausmachen. In der Studie von Poupetová et al. (2010) [8] mit Daten aus Tschechien zu Diagnosen aus dem Beobachtungszeitraum von 1975 bis 2008 stammen die diagnostizierten Fälle aus dem einzigen Institut im Land, das entsprechende Tests durchführt. Aus den beiden Publikationen werden die dokumentierten Schätzungen für Fälle mit Typ A/B oder Typ B als Unter- bzw. Obergrenze definiert: 0,13 Fälle [7] bzw. 0,15 Fälle [8] mit ASMD pro 100 000 Lebendgeburten.

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU davon ausgeht, dass alle Patientinnen und Patienten mit Typ A/B Symptome außerhalb des ZNS aufweisen.

Schritt 2: Konvertierung Geburtsprävalenz in Punktprävalenz

Im nächsten Schritt berechnet der pU aus der Geburtsprävalenzrate die Punktprävalenz in der Zielpopulation unter Zugrundelegung der höheren Sterblichkeit unter Patientinnen und Patienten mit ASMD Typ A/B oder B gemäß folgender Formel [10]:

$$\text{Punktprävalenz} = \text{Geburtsprävalenz} \times \frac{\text{Lebenserwartung der Patientin oder des Patienten}}{\text{Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung}}$$

Angaben zum Überleben der Patientinnen und Patienten mit ASMD gewinnt der pU aus der Publikation von McGovern et al. 2021 [11]. In dieser Langzeitstudie wurden Betroffene mit ASMD Typ A/B oder Typ B im Alter zwischen 7 und 64 Jahren über 11 Jahre hinweg beobachtet und eine Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve durchführt. Der pU liest aus dem Kaplan-Meier-Plot ein medianes Überleben von 56 Jahren ab. Er setzt dies mit der mittleren Lebenserwartung gleich und errechnet mit obiger Formel und der Annahme einer durchschnittlichen Lebenserwartung in der Allgemeinbevölkerung von 81 Jahren [12] eine modifizierte Unter- und Obergrenze für die Prävalenzrate von 0,09 bis 0,1 pro 100 000 Einwohnerinnen oder Einwohnern.

Schritt 3: Hochrechnung der Zielpopulation aus der Gesamtbevölkerung

Aus den gewonnenen Punktprävalenzen erfolgt dann eine Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung. Als Gesamtbevölkerungszahl gibt der pU eine Anzahl von 83 577 140 Personen an. Dies entspricht dem fortgeschriebenen Bevölkerungsstand zum 31.12.2024 des Statistischen Bundesamts [13]. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 75 bis 84 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 4: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89 % [13,14] ermittelt der pU eine Anzahl von 67 bis 75 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Methodisch führen einige Aspekte zur Unsicherheit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zu Schritt 1: Auswahl der einschlägigen Literatur

Der pU führt zunächst zutreffend aus, dass die Krankheit ASMD in verschiedenen ethnischen Gruppen gehäuft vorkommt, was bei der Übertragung auf die Bevölkerung in Deutschland zu berücksichtigen ist.

In den Publikationen von Poorthuis et al (1999) und Poupetová et al. (2010) [7,8] weisen die analysierten Populationen ähnliche Unsicherheiten auf: Die Studie von Poorthuis et al. beruht auf niederländischen Daten, die relativ alt sind (Diagnosezeitraum von 1970 bis 1996), die Studie von Poupetová et al. 2010 [8] auf Daten aus der Tschechischen Republik mit untersuchten Geburtskohorten der Jahre von 1948 bis 1996. Somit ist unklar, ob die Immigration der vergangenen Jahrzehnte möglicherweise aus Regionen mit anderen Prävalenzen an ASMD erfolgte und so zu einer aktuell höheren oder niedrigeren Prävalenz im Betrachtungsland geführt haben kann. Ebenso werden Patientinnen und Patienten mit ASMD, die zwar in den untersuchten Geburtsjahrgängen geboren wurden, aber bereits vor dem Beobachtungszeitraum verstorben sind, nicht mehr erfasst. Dies bedeutet eine potenzielle Unterschätzung der tatsächlichen Geburtsprävalenz [4,8,9].

Zudem besteht Unsicherheit, inwieweit das Vorhandensein einer konkreten Symptomatik ein wesentliches Kriterium für die Definition der Zielpopulation darstellt: Die Fachinformation nennt im Anwendungsgebiet (wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben) allgemein eine Manifestation eines Mangels an saurer Sphingomyelinase außerhalb des ZNS ohne Hinweis auf das Vorliegen von konkreten Symptomen oder eine hinreichende Symptomschwere als Voraussetzung für die Anwendung von Olipudase alfa. In den Studien von Poorthuis et al. 1999 [7] und Poupetová et al. 2010 [8] ist unklar, inwieweit eine hinreichende Symptomatik ein eingehenderes Screening bedingte. Aus den vom pU zusätzlich identifizierten Studien [4,9] ergeben sich zudem Hinweise darauf, dass die Prävalenz einer ASMD bei Berücksichtigung von Neugeborenen screenings (NBS) auch höher liegen kann. Da das Anwendungsgebiet von Olipudase alfa allerdings Patientinnen und Patienten mit einer Manifestation eines ASMD außerhalb des ZNS umfasst, bleibt hierbei unklar, bei wie vielen der gescreenten Patientinnen und Patienten sich nachfolgend eine entsprechende Manifestation zeigt.

Zu Schritt 2: Konvertierung der Geburtsprävalenz in eine Punktprävalenz

Die in Schritt 2 abgeleitete Punktprävalenz aus der Geburtsprävalenz ist unter Zugrundelegung der Studie von McGovern et al. 2021 [11] rechnerisch plausibel. Sie ist jedoch potenziell unterschätzt, da die mediane Überlebenszeit bei ASMD Typ A/B oder Typ B ausschließlich anhand von Fällen mit mindestens 2 Symptomen ermittelt wurde. Ein Vorhandensein von mindestens 2 Symptomen lässt sich aus dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa nicht ableiten [1].

Insgesamt ist anzumerken, dass eine aktuelle Erhebung der Patientenzahlen für Deutschland z. B. auf Grundlage von erfolgten Verordnungen eine bessere Annäherung an die GKV-Zielpopulation ermöglichen würde.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine Änderung der Prävalenz der ASMD Typ A/B und Typ B in Deutschland zu erwarten ist.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten^a	Kommentar
Olipudase alfa	Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B	67–75	Die Herleitung der Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Eine aktuelle Erhebung der Patientenzahlen für Deutschland z. B. auf Grundlage von erfolgten Verordnungen würde eine bessere Annäherung an die GKV-Zielpopulation ermöglichen.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Olipudase alfa benannt:

- Best supportive Care

Der pU gibt an, dass für Best supportive Care die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu Best supportive Care in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Olipudase alfa macht der pU jeweils Angaben für das 1. Behandlungsjahr (inklusive Dosissteigerungsphase) als auch für das 2. Behandlungsjahr (Erhaltungsphase). In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zur Erhaltungsphase dargestellt und bewertet, da es sich um eine kontinuierliche Therapie handelt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht in Übereinstimmung mit der Fachinformation [1] von einer kontinuierlichen Therapie für Olipudase alfa aus. Die Verabreichung erfolgt kontinuierlich alle 14 Tage.

II 2.2 Verbrauch

Zum Verbrauch von Olipudase alfa während der Erhaltungsphase werden in der Fachinformation [1] folgende Hinweise gegeben:

Der Verbrauch von Olipudase alfa richtet sich nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Während der Erhaltungsphase ist der Fachinformation [1] altersunabhängig eine Gabe von 3 mg/kg als Erhaltungsdosis in einem 14-tägigen Verabreichungszyklus (26,1 Gaben pro Jahr) zu entnehmen.

Der pU differenziert die Gruppe der Kinder und Jugendlichen bei der Verbrauchsberechnung in 3 Subgruppen: Kleinkinder zwischen 0 und unter 6 Jahren, Kinder zwischen 6 und unter 12 Jahren sowie Jugendliche zwischen 12 und unter 18 Jahren. Für die Bewertung wird der geringste (bei Kindern unter 1 Jahr) und der höchste (bei Erwachsenen) ausgewiesene Verbrauch herangezogen. Für die unter 1-Jährigen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [15] und für die Erwachsenen dasjenige aus dem Jahr 2021 [16] zugrunde.

Der vom pU jeweilige errechnete Verbrauch ist nachvollziehbar.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Olipudase alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2026 wieder.

Für Olipudase alfa stehen unterschiedliche Packungsgrößen für die Durchstechflaschen mit je 20 mg Wirkstoff zur Verfügung: Packung mit 5 Durchstechflaschen sowie Packung mit 25 Durchstechflaschen. Der pU zieht beide Packungsgrößen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten heran, obwohl die Packung mit 25 Durchstechflaschen geringfügig wirtschaftlicher ist als diejenige mit 5 Durchstechflaschen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Olipudase alfa ist gemäß Fachinformation [1] zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die ungefähre Infusionsdauer für die Erhaltungsdosis wird mit 220 Minuten angegeben. Zudem sollten die Patientinnen und Patienten während und für einen gemäß klinischer Beurteilung angemessenen Zeitraum nach der Infusion engmaschig überwacht werden.

Der pU setzt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 122,44 € pro Behandlung für eine Obergrenze an. Dieser Betrag basiert auf der Gebührenordnungsposition 01542 (Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken unter Behandlung mit Arzneimitteln, einschließlich Infusionen, 6 Stunden) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand 2. Quartal 2026. Dies ist nachvollziehbar. Als Untergrenze setzt der pU keine Kosten an, da die Therapie in der Erhaltungsphase auch als Heiminfusion durchgeführt werden könne. Laut Fachinformation [1] kann eine Heiminfusion in der Erhaltungstherapie in Erwägung gezogen werden, allerdings ebenfalls unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal. Somit können in der Untergrenze Kosten angesetzt werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU errechnet die Jahrestherapiekosten in Höhe von 107 177,67 € bis 1 055 803,81 €.

Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und in der Obergrenze zusätzlich aus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für die Untergrenze unterschätzt und für die Obergrenze nachvollziehbar.

Für Best supportive Care gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Olipudase alfa ^b	Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B	107 177,67– 1 052 608,13	0–3195,68	0	107 177,67 ^c – 1 055 803,81	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für die Untergrenze unterschätzt und für die Obergrenze nachvollziehbar.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Best supportive Care	Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass Kosten für Best supportive Care auch bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels anfallen. c. eigene Berechnung aus den Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Basierend auf den bisherigen Erfahrungen zur Anwendung von Olipudase alfa ist seit Markteinführung laut pU eine präzise Quantifizierung der Versorgungsanteile weiterhin schwierig. Der pU benennt Kontraindikationen. Zusätzlich erläutert er den u. U. hohen logistischen Aufwand der Patientinnen und Patienten zum Aufsuchen eines entfernt liegenden spezialisierten Fachzentrums sowie die einer langfristige Gabe von Olipudase alfa für die Aufrechterhaltung der Wirkung als mögliche Einflussfaktoren auf den Versorgungsanteil.

Der pU geht davon aus, dass die Behandlung mit Olipudase alfa überwiegend im ambulanten Bereich stattfindet.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Xenpozyme 4 mg/20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2026. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olipudase alfa (ASMD) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-33_olipudase-alfa_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Acuña M, Martínez P, Moraga C et al. Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p.(Ala359Asp) SMPD1 variant causing Niemann-Pick disease type B. Eur J Hum Genet 2016; 24(2): 208-213. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.89>.
4. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. J Pediatr 2017; 190: 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.048>.
5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281(3): 249-254. <https://doi.org/10.1001/jama.281.3.249>.
6. Pinto R, Caseiro C, Lemos M et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet 2004; 12(2): 87-92. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201044>.
7. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet 1999; 105(1-2): 151-156. <https://doi.org/10.1007/s004399900075>.
8. Poupetová H, Ledvinová J, Berná L et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inher Metab Dis 2010; 33(4): 387-396. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9093-7>.
9. Wittmann J, Karg E, Turi S et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Hungary. JIMD Rep 2012; 6: 117-125. https://doi.org/10.1007/8904_2012_130.
10. Orphanet. Procedural document on Epidemiology of rare disease in Orphanet (Prevalence, incidence and number of published cases or families), Version 01 [online]. 2019. URL: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Epidemiology_in_Orphanet_R1_Ann_Epi_EP_05.pdf.

11. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B et al. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 1-14. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01842-0>.
12. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Lebenserwartung der deutschen Bevölkerung bei Geburt 2022 (Code 12621-0004) [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12621-0004&bypass=true&levelindex=1&levelid=1661349814534#abreadcrumb>.
13. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland: Stichtag 31.12.2024 (Code 12411-0001) [online]. 2026 [Zugriff: 13.04.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0005/table-toolbar>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar - Dezember 2024 [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf.
15. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2017. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=15220440&p_sprache=D&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150.
16. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2021 - Fragen zur Gesundheit - Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2021. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=15220440&p_sprache=D&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150.