

Tragende Gründe

zum 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 (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Mangel an
saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B)

Vom 15. Oktober 2026

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olipudase alfa (Xenpozyme) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4	Therapiekosten	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den GBA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der GBA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der GBA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Olipudase alfa (Xenpozyme) wurde am 1. Oktober 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Xenpozyme zur Behandlung des Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 16. März 2023 hat der GBA über die Nutzenbewertung von Olipudase alfa im Anwendungsgebiet „Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten

nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 19. Januar 2026 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von November 2024 bis Oktober 2025 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 4. Mai 2026 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 4. Mai 2026 das abschließende Dossier fristgerecht beim GBA eingereicht.

Der GBA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. August 2026 auf den Internetseiten des GBA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der GBA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Olipudase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der GBA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Olipudase alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der GBA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olipudase alfa (Xenpozyme) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.10.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olipudase alfa:

- Best Supportive Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des GBA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der GBA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Olipudase alfa (Xenpozyme) sind keine Arzneimittel im betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Olipudase alfa: Beschluss vom 16. März 2023
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B liegt eine Leitlinie zum klinischen Management des ASMD Typ A, B und A/B vor (Geberhiwot, T et al., 2023). Sowohl die Leitlinie als auch die klinischen Sachverständigen empfehlen den Wirkstoff Olipudase alfa als die einzig verfügbare krankheitsspezifische Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Olipudase alfa kommt jedoch als zu bewertender Wirkstoff nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Zusätzlich zu der spezifischen Behandlung mit Olipudase alfa wird in der Leitlinie eine unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität empfohlen.

Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird daher für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ASMD außerhalb des ZNS mit Typ A/B oder Typ B „Best Supportive Care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Olipudase alfa bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des GBA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Vergleich von Olipudase alfa mit BSC bei Erwachsenen mit einem Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie ASCEND sowie der zugehörigen Langzeitbehandlungsphase vor.

Bei der Studie ASCEND handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde Phase III-Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Olipudase alfa im Vergleich zu Placebo untersucht wurden. Insgesamt wurden 36 erwachsene Personen mit dokumentiertem ASMD in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Olipudase alfa (N = 18) oder Placebo (N = 18) randomisiert. Während die Mehrheit der Studienteilnehmenden durch einen ASMD Typ B charakterisiert war, wiesen 6 Personen der Interventions- und 3 Personen der Vergleichsgruppe einen ASMD Typ A/B auf. Zu Studienbeginn betrug das Milzvolumen der Personen beider Behandlungsgruppen mehr als 11 Vielfache des Normalwertes.

Ergänzend zur weitestgehend zulassungskonformen Verabreichung von Olipudase alfa oder Placebo erhielten alle Studienteilnehmenden eine Begleitmedikation zur Behandlung der unterschiedlichsten ASMD-Symptome. Unter anderem wurden ASMD-Symptome des Nervensystems, des Verdauungstraktes und des Herzkreislaufsystems behandelt. In den Therapieempfehlungen einer internationalen Consensus-Richtlinie² werden keine spezifischen Wirkstoffe bzw. Behandlungsmöglichkeiten genannt. Nationale Leitlinien zur ASMD-Therapie existieren bislang nicht. Aufgrund der fehlenden expliziten Therapieempfehlungen für Personen mit ASMD und der Tatsache, dass es in der Studie nur wenige Einschränkungen hinsichtlich erlaubter Begleittherapien gab, kann die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in der Studie ASCEND als hinreichend umgesetzt angesehen werden.

In beiden Studienarmen erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation in 2 Phasen. Für die Nutzenbewertung wird die vergleichende, erste Behandlungsphase von 52 Wochen herangezogen (2. Datenschnitt vom 15. März 2021). Unterstützend werden auch einige Ergebnisse der sich anschließenden bis zu 4-jährigen Langzeitbehandlungsphase betrachtet.

Die primären Endpunkte der Studie waren die prozentuale Veränderung des Milzvolumens und der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie ASCEND traten keine Todesfälle auf.

² Geberhiwot 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>.

Morbidität

Splenomegalie-assoziierte Symptomatik

Für den Endpunkt Splenomegalie-assoziierte Symptomatik liegen keine geeigneten Daten vor.
Fatigue: Brief Fatigue Inventory (BFI)

In der Studie ASCEND wurde der Fragebogen BFI zur Erhebung der Fatigue eingesetzt. Erhebungen mit dem Instrument erfolgten zu Studienbeginn und anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende. Der BFI ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes Fatigue.

Im Dossier zur Nutzenbewertung wurden nur Ergebnisse zu Item 3 des BFI, der stärksten Fatigue, vorgelegt. Für die Bewertung wird die präspezifizierte Responderanalyse mit einer Verbesserung um $\geq 1,7$ Punkte berücksichtigt, die eine Veränderung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite abbildet.

Für den Endpunkt stärkste Fatigue (*BFI Item 3*) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daten zum BFI-Gesamtscore, welcher geeignet wäre, den Endpunkt Fatigue insgesamt abzubilden, liegen nicht vor.

Schmerzen: Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)

In der Studie ASCEND wurde der Fragebogen BPI-SF zur Erhebung der Schmerzen eingesetzt. Der BPI-SF wird als valides Instrument zur Schmerzerfassung erachtet.

Da sich die Rücklaufquoten des BPI-SF bereits zu Studienbeginn um mehr als 15 % zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden, sind die vorgelegten Auswertungen nicht für die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung geeignet.

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

Der Endpunkt Dyspnoe wurde in der Studie ASCEND anhand des FACIT-Dyspnea-SF erfasst. Der FACIT-Dyspnea-SF ist ein valides Instrument zur Erfassung der Dyspnoe.

Da sich die Rücklaufquoten bereits zu Studienbeginn um mehr als 15 % zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden, sind die vorgelegten Auswertungen nicht für die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung geeignet.

Gesundheitszustand: EQ-5D-5L-VAS (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der Studie ASCEND mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für den EQ-5D VAS zeigt sich in der Studie ASCEND kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Das Milzvolumen wurde in der Studie ASCEND mittels Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens erfasst. Der Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens wurde in der Studie ASCEND als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens wird im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der Gefahr einer Milzruptur und des Risikos einer Splenektomie mit den damit verbundenen Risiken des Auftretens von Postsplenektomie-Komplikationen (v.a. Immuninkompetenz bzw. des Auftretens schwerer bakterieller Infekte) als patientenrelevant angesehen.

Für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigt sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olipudase alfa gegenüber Placebo. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der Langzeitbehandlungsphase der Studie ASCEND, dass im Studienverlauf eine weitere Abnahme des Milzvolumens bis hin zu einer im Mittel milden Splenomegalie erfolgt.

Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO)

Die Diffusionskapazität der Lunge wurde in der Studie ASCEND als primärer Endpunkt erhoben. Diese bildet die Fähigkeit der Lunge ab, Sauerstoff aus der Luft aufzunehmen und Kohlenstoffdioxid abzugeben.

Für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DLCO zeigt sich zu Woche 52 in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.

Die DLCO wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Surrogatvalidierung lediglich ergänzend.

Lebervolumen

Das Lebervolumen wurde in der Studie ASCEND mittels Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens erfasst.

Für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens zeigt sich in der Studie ASCEND zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebervolumens verbunden mit einer für die Patientin/ den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet. Für Olipudase alfa konnte jedoch keine Verbesserung der Symptomatik oder der Lebensqualität gezeigt werden. Obwohl in der Studie eine Reduktion des Lebervolumens gezeigt werden konnte, bleibt daher unklar, inwieweit die unter der Therapie mit Olipudase alfa erreichte Reduktion des Lebervolumens für die Patientinnen und Patienten von Relevanz ist. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt deshalb lediglich ergänzend.

Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)/ Patient Global Impression of Change (PGIC)

Mit den patientenberichteten Fragebögen Patient Global Impression of Symptom Severity of ASD (PGIS ASD) und Patient Global Impression of Change (PGIC) sollte in der Studie ASCEND die Schwere der Krankheitssymptome bzw. die Veränderung des Gesundheitszustands erfasst werden. Beide Fragebögen umfassen je 4 Fragen zu abdominalen Problemen, Schmerz, Fatigue und Dyspnoe und unter dem PGIC zusätzlich eine Frage zu Alltagsaktivitäten.

Der PGIS erfasst die Schwere der Symptome anhand einer fünfstufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome). Bei diesem Endpunkt wurden diejenigen Personen als Responder gezählt, die zu Woche 52 eine Abnahme um $\geq 0,6$ Punkte erreichten.

Der PGIC erfasst die Veränderung des Gesundheitszustandes mittels einer siebenstufigen Skala (1 Sehr große Verbesserung = 3; 2 Große Verbesserung = 2; 3 Geringe Verbesserung = 1; 4 Keine Änderung = 0; 5 Geringe Verschlechterung = -1; 6 Große Verschlechterung = -2; 7 Sehr große Verschlechterung = -3). Personen, die zu Woche 52 eine Verbesserung um 1, 2 oder 3 Punkte erreichten, wurden als Responder gezählt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Endpunkte präspezifizierte Responderanalysen vor. Es liegen jedoch diskrepante Angaben zu den jeweiligen Rücklaufquoten vor.

Sowohl für den PGIS als auch für den PGIC zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

In der Studie ASCEND wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Short-Form-36 Health Survey (SF-36) erhoben.

Es zeigt sich in der Studie ASCEND weder für den körperlichen Summenscore (PCS) noch für den psychischen Summenscores (MCS) des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

In der Studie ASCEND zeigt sich für den Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der vorliegenden Angaben zu den schweren UEs ist zu beachten, dass diese in der Studie ASCEND definiert waren als UEs, die gemäß Einschätzung durch die Prüffärztin / den Prüfarzt tägliche Aktivitäten verhindern und eine Behandlung erfordern. Diese Operationalisierung ist für die sichere Abgrenzung schwerer UEs von nicht schweren UEs nicht geeignet. Darüber hinaus ist durch die Operationalisierung nicht gewährleistet, dass schwere UEs, für die es keine Behandlungsoption gibt, erfasst wurden.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Olipudase alfa bei Erwachsenen mit einem Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B werden die Ergebnisse der Studie ASCEND herangezogen.

In der Studie ASCEND traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für den Endpunkt stärkste Fatigue, erhoben mittels BFI Item 3, den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, und für die Endpunkte PGIS und PGIC jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Milzvolumens“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olipudase alfa gegenüber Placebo. Die prozentuale Veränderung des Milzvolumens wird in der vorliegenden, spezifischen Datensituation 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. Daher ist das

Ausmaß des gezeigten Vorteils von Olipudase alfa auf die Reduktion des Milzvolumens insgesamt nicht quantifizierbar.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich weder für den körperlichen Summenscore (PCS) noch für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ergibt sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau wird daher für Olipudase alfa bei Erwachsenen mit einem Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B auf Basis des gezeigten Vorteils bei der Reduktion des Milzvolumens ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die vorgelegte RCT ASCEND wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch durch die geringe Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingeschränkt.

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 den Endpunkt stärkste Fatigue (BFI Item 3) ist das hohe Verzerrungspotenzial dadurch begründet, dass unterschiedliche Angaben zu den Rücklaufquoten vorliegen.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt.

b) Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Olipudase alfa für Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie ASCEND-Peds und die zugehörige Langzeitstudie LTS13632 vor.

Bei der Studie ASCEND-Peds handelt es sich um eine abgeschlossene, offene, 1-armige Phase I/II-Studie, in der vorwiegend die Sicherheit und Verträglichkeit von Olipudase alfa untersucht wurden. Insgesamt wurden 20 Kinder und Jugendliche mit dokumentiertem ASMD eingeschlossen. Durch den Ausschluss von Personen mit akuten oder rasch fortschreitenden neurologischen Beeinträchtigungen wird angenommen, dass nur Studienteilnehmende mit ASMD Typ A/B oder Typ B rekrutiert wurden. Zu Studienbeginn betrug das Milzvolumen der teilnehmenden Kinder und Jugendlichen das 19-fache des Normalwertes.

Ergänzend zur weitestgehend zulassungsformen Verabreichung von Olipudase alfa war eine Begleitmedikation zur Behandlung der ASMD-Symptome im Sinne einer Best Supportive Care erlaubt.

An die 64-wöchige Behandlungsphase der ASCEND-Peds-Studie schloss sich die offene, 1-armige Studie LTS13632 an. In dieser konnten alle Teilnehmenden der Studie ASCEND-Peds für weitere 3 bis 9 Jahre mit Olipudase alfa behandelt werden.

Als primäre Endpunkte der Studie wurden die Langzeitsicherheit und -verträglichkeit erfasst.

Basierend auf den einarmigen Daten sind für die pädiatrische Patientenpopulation grundsätzlich keine vergleichenden Aussagen zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Best Supportive Care möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie ASCEND-Peds und der zugehörigen Studie LTS13632 traten keine Todesfälle auf.

Die vorgelegten, nicht vergleichenden Daten erlauben jedoch keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Best Supportive Care.

Morbidität

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Das Milzvolumen wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens erfasst.

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.

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant aufgrund der Gefahr einer Milzruptur und des Risikos einer Splenektomie mit den damit verbundenen Risiken des Auftretens von Postsplenektomie-Komplikationen (v.a. Immuninkompetenz bzw. des Auftretens schwerer bakterieller Infekte).

Die einarmigen Daten erlauben zwar keine vergleichenden Aussagen gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf unter Best Supportive Care, jedoch ist im natürlichen Krankheitsverlauf ohne eine kausale Behandlung nicht von einer spontanen Remission des vergrößerten Milzvolumens auszugehen. Die Daten werden daher vorliegend zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Zusammengenommen zeigt sich vorliegend durch die Gabe von Olipudase alfa eine relevante Reduktion des Milzvolumens zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Körpergröße (z-Score)

Der z-Score des anthropometrischen Parameters Körpergröße ist ein Instrument zur Einschätzung möglicher Abweichungen von der Referenzpopulation altersgleicher Kinder und Jugendlicher.

In der Studie ASCEND-Peds und der zugehörigen Langzeitstudie LTS13632 zeigt sich eine Zunahme der altersabhängigen Körpergröße und eine Annäherung an die Werte der Referenzpopulation.

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen im natürlichen Krankheitsverlauf in der Regel eine im Vergleich zur Normbevölkerung reduzierte Körpergröße

auf. Während die Werte zu Baseline überwiegend auf eine unterdurchschnittliche körperliche Entwicklung der Kinder im Vergleich zur Normbevölkerung schließen lassen, näherten sich am Ende der Studie ASCEND-Peds die anthropometrischen Werte an die Werte altersgleicher Kinder der Normbevölkerung an.

Insgesamt können die vorgelegten Daten dennoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im direkten Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf möglich ist.

Zusammengenommen zeigt sich vorliegend durch die Gabe von Olipudase alfa eine relevante Zunahme der Körpergröße zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO)

Der Endpunkt prozentuale Veränderung der DLCO wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben. In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DLCO eine Verbesserung von Baseline zu Woche 52 festgestellt werden.

Die DLCO wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Surrogatvalidierung lediglich ergänzend.

Lebervolumen

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebervolumens verbunden mit einer für die Patientin/ den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.

Der Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben. Auch wenn in der Studie eine Reduktion des Lebervolumens gezeigt werden konnte, bleibt unklar, inwieweit die unter der Therapie mit Olipudase alfa erreichte Reduktion des Lebervolumens für die Patientinnen und Patienten von Relevanz ist. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher lediglich ergänzend.

Fatigue: PedsQL Multidimensional Fatigue Scale

Die vorgelegten, einarmigen Daten erlauben keine Aussagen zur Bewertung des Endpunktes Fatigue im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Best Supportive Care. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Schmerzen: PedsQL Pediatric Pain Questionnaire

Die vorgelegten, einarmigen Daten erlauben keine Aussagen zur Bewertung des Endpunktes Schmerzen im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Best Supportive Care. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Die vorgelegten, einarmigen Daten erlauben keine Aussagen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Best Supportive Care. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Nebenwirkungen

Von 20 Patientinnen und Patienten traten bei 5 Personen (25 %) SUEs und bei 3 Personen (15 %) schwere UEs auf. Keine Person brach die Behandlung aufgrund von UEs ab.

Insgesamt lassen sich auf Basis der einarmigen Daten jedoch keine Aussagen zur Bewertung von Olipudase alfa im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Best Supportiv Care ableiten.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung der Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen legt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, 1-armige Studie ASCEND-Peds und die zugehörige Langzeitstudie LTS13632 vor. In der Studie ASCEND-Peds wurden Daten in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Basierend auf den einarmigen Daten sind für die pädiatrische Patientenpopulation grundsätzlich keine vergleichenden Aussagen zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Best Supportive Care möglich.

In der Studie ASCEND-Peds traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich unter der Behandlung mit Olipudase alfa eine deutliche Reduktion des Milzvolumens. Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant aufgrund des Risikos einer Splenektomie und der Gefahr einer Milzruptur. Auf Basis der vorgelegten Daten ist keine direktvergleichende Beurteilung des Effektes von Olipudase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf möglich. Jedoch ist bei der vorliegenden Erkrankung und bei einer im Ausmaß so starken Milzvergrößerung wie sie initial in der Studie ASCEND-Peds vorlag nicht davon auszugehen, dass eine Besserung bzw. spontane Remission des vergrößerten Milzvolumens unter einer Behandlung mit Best Supportive Care zu erwarten ist. Aus diesem Grund können für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Milzvolumens“ in der vorliegenden spezifischen Situation die Ergebnisse der einarmigen Studie für Kinder und Jugendliche zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Auch hinsichtlich der Entwicklung der altersabhängigen Körpergröße (z-Score) ist keine direktvergleichende Beurteilung des Effektes von Olipudase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf möglich. Während die Werte zu Baseline überwiegend auf eine unterdurchschnittliche körperliche Entwicklung der Kinder im Vergleich zur Normbevölkerung schließen lassen, näherten sich am Ende der Studie ASCEND-Peds die anthropometrischen Werte an die Werte altersgleicher Kinder der Normbevölkerung an.

Sowohl für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen lassen sich aufgrund der einarmigen Daten keine Aussagen zur Bewertung von Olipudase alfa im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Best Supportiv Care ableiten.

Insgesamt können die gezeigten Vorteile in den Endpunkten „Reduktion des Milzvolumens“ und der Körpergröße (z-Score) im Ausmaß nicht quantifiziert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im direkten Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf möglich ist.

In der Gesamtschau wird für Olipudase alfa zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Aufgrund des einarmigen, nicht vergleichenden Designs der Studie ASCEND-Peds und der zugehörigen Langzeitstudie LTS13632 ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse mit großen Unsicherheiten behaftet.

Für die Aussagekraft der Nachweise ist daher ein Anhaltspunkt festzustellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Olipudase alfa aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Das Arzneimittel Xenpozyme ist zugelassen als Enzyzersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B
- b) Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom GBA für beide Patientengruppen Best Supportive Care bestimmt.

Patientengruppe a

Für die Nutzenbewertung von Olipudase alfa bei Erwachsenen mit einem Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B werden die Ergebnisse der Studie ASCEND herangezogen.

In der Studie ASCEND traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich für die Endpunkte stärkste Fatigue, Gesundheitszustand, PGIS und PGIC jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „prozentuale Veränderung des Milzvolumens“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olipudase alfa gegenüber Placebo. Die prozentuale Veränderung des Milzvolumens wird vorliegend als patientenrelevant angesehen. 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. Daher ist das Ausmaß des gezeigten Vorteils von Olipudase alfa auf die Reduktion des Milzvolumens insgesamt nicht quantifizierbar.

Weder in der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (anhand des SF-36) noch in der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist insgesamt aufgrund der geringen Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingeschränkt.

In der Gesamtschau wird für Olipudase alfa bei Erwachsenen mit einem Mangel an saurer Sphingomyelinase außerhalb des zentralen Nervensystems mit Typ A/B oder Typ B auf Basis des gezeigten Vorteils bei der Reduktion des Milzvolumens ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Patientengruppe b

Für die Nutzenbewertung der Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen legt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, einarmige Studie ASCEND-Peds und die zugehörige Langzeitstudie LTS13632 vor.

In der Studie ASCEND-Peds traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie der Morbidität zeigt sich unter der Behandlung mit Olipudase alfa eine deutliche Reduktion des Milzvolumens. Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant. Auf Basis der vorgelegten Daten ist keine direktvergleichende Beurteilung des Effektes von Olipudase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf möglich. Jedoch ist bei der vorliegenden Erkrankung und bei einer im Ausmaß so starken Milzvergrößerung wie sie initial in der Studie ASCEND-Peds vorlag nicht davon auszugehen, dass eine Besserung bzw. spontane Remission des vergrößerten Milzvolumens unter einer Behandlung mit Best Supportive Care zu erwarten ist.

Auch hinsichtlich der Entwicklung der altersabhängigen Körpergröße (z-Score) ist keine direktvergleichende Beurteilung des Effektes von Olipudase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf möglich. Während die Werte zu Baseline überwiegend auf eine unterdurchschnittliche körperliche Entwicklung der Kinder im Vergleich zur Normbevölkerung schließen lassen, näherten sich am Ende der Studie ASCEND-Peds die anthropometrischen Werte an die Werte altersgleicher Kinder der Normbevölkerung an.

Sowohl für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen lassen sich aufgrund der einarmigen Daten keine Aussagen zur Bewertung von Olipudase alfa im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Best Supportiv Care ableiten.

Insgesamt können die gezeigten Vorteile in den Endpunkten „Reduktion des Milzvolumens“ und der Körpergröße (z-Score) im Ausmaß nicht quantifiziert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im direkten Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf möglich ist.

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist insgesamt aufgrund des einarmigen, nicht vergleichenden Designs der Studien eingeschränkt.

In der Gesamtschau wird für Olipudase alfa bei Kindern und Jugendlichen mit einem Mangel an saurer Sphingomyelinase außerhalb des zentralen Nervensystems mit Typ A/B oder Typ B ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings insgesamt aufgrund des methodischen Vorgehens mit Unsicherheiten behaftet und stellt eine Unterschätzung dar. Zu dieser Unterschätzung tragen insbesondere Unsicherheiten bei der Bestimmung der Geburtsprävalenz und der medianen Überlebenszeit bei. Eine Erhebung beispielsweise auf Basis aktueller Verordnungszahlen würde eine bessere Schätzung der Zielpopulation erlauben.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xenpozyme (Wirkstoff: Olipudase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. September 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/xenpozyme-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olipudase alfa sollte durch in der Therapie mit ASMD erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von schwerer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2025 – Körpermaße der Bevölkerung“³ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen beträgt 78,3 kg und von Kindern unter 1 Jahr 8,4 kg.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best Supportive Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best Supportive Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olipudase alfa	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich			

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2025, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olipudase alfa	Kinder < 1 Jahr				
	3 mg/kg	25,2 mg	1 x 20 mg + 2 x 4 mg	26,1	26,1 x 20 mg + 52,2 x 4 mg
	Erwachsene				
	3 mg/kg	234,9 mg	11 x 20 mg + 4 x 4 mg	26,1	287,1 x 20 mg + 104,4 x 4 mg
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apothekenabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olipudase alfa 20 mg	25 PKI	90 543,24 €	1,77 €	5 170,31 €	85 371,16 €
Olipudase alfa 4 mg	1 PKI	735,46 €	1,77 €	41,36 €	692,33 €
Abkürzungen: PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 4. Mai 2026 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olipudase alfa beim GBA eingereicht.

Der GBA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Mai 2026 in Verbindung mit dem Beschluss des GBA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Olipudase alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem GBA am 30. Juli 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. August 2026 auf den Internetseiten des GBA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. August 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 7. September 2026 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Oktober 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. September 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. September 2026 30. September 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Dr. Optendrenk