



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Olipudase alfa

Vom 16. März 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B.	Bewertungsverfahren.....	45
1.	Bewertungsgrundlagen	45
1.1	Bewertungsentscheidung	45
1.2	Nutzenbewertung	45
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	46
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	47
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	51
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	52
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	52
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	53
5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	53
5.2	Stellungnahme der Medizinischen Hochschule Hannover	95
5.3	Stellungnahme PD Dr. Dr. Francesco Bonella.....	106
5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	114

D.	Anlagen	125
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	125

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden

Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA 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 G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Olipudase alfa am 1. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. September 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Olipudase alfa 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) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-33) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in 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.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olipudase alfa (Xenpozyme) gemäß Fachinformation

Xenpozyme ist als Enzymersatztherapie 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 16. März 2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II/III-Studie ASCEND der vorgelegt.

Die Studie ASCEND wurde zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa bei Erwachsenen mit einer dokumentierten Diagnose von ASMD-Typ B durchgeführt. Insgesamt 36 Personen wurden im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Olipudase alfa oder Placebo zugewiesen. Die Studie gliedert sich in die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase und eine noch laufende einarmige, offene Verlängerungsphase, in der auch die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm eine Behandlung mit Olipudase alfa erhielten. In

¹Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

der Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 15.03.2021 herangezogen. Es liegen die Ergebnisse der 52-wöchigen kontrollierten doppelblinden Behandlungsphase vor.

In der Studie ASCEND wurden laut Studienprotokoll und Modul 4 des Nutzendossiers Erwachsene mit einer klinischen Diagnose von ASMD-Typ B eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Stellungnahmeverfahren dar, dass erwachsene Personen mit ASMD-Typ A/B und -Typ B in der Studie ASCEND eingeschlossen wurden.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten ein Milzvolumen ≥ 6 MN (Vielfaches des Normalwerts) aufweisen. Personen, die bereits eine Teil-Splenektomie erhielten, mussten ein restliches Milzvolumen von ≥ 6 MN haben.

Mortalität

In der Studie ASCEND traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO})

Bei der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) handelt es sich um einen Lungenfunktionstest, um Veränderungen in der Funktion der Alveolarmembran zu ermitteln.

Der Endpunkt Prozentuale Veränderung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) wurde in der Studie ASCEND als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der DL_{CO} zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie ASCEND zusätzlich eine präspezifizierte Responderanalyse vor. Als Responder werden diejenigen Personen gezählt, die zu Woche 52 eine Verbesserung der DLCO um ≥ 15 % erreichten. Im Interventionsarm der Studie ASCEND zeigten 5 von 18 Personen eine Verbesserung der DL_{CO} um ≥ 15 %. Im Kontrollarm erreichte keine Person eine Verbesserung der DLCO um ≥ 15 %.

Der DL_{CO} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt für Erwachsene mit ASMD wegen der nicht ausreichenden Surrogatvalidierung lediglich ergänzend.

Milzvolumen

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

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie ASCEND zusätzlich eine präspezifizierte Responderanalyse vor. Als Responder werden diejenigen Personen gezählt, die zu Woche 52 eine Reduktion der Milzgröße ≥ 30 % erreichten. Im Interventionsarm der Studie ASCEND zeigten 17 von 18 Personen eine Reduktion der Milzgröße ≥ 30 %. Im Kontrollarm erreichte keine Person eine Reduktion der Milzgröße ≥ 30 %.

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für 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.

Ungeachtet dessen ist eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens 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).

Aufgrund der fehlenden Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität ist der gezeigte Vorteil für den Endpunkt Milzvolumen jedoch in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar.

Lebervolumen

Das Lebervolumen wurde in der Studie ASCEND mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens zeigte 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 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. Auch wenn 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.

Fatigue: Brief Fatigue Inventory (BFI)

Fatigue wurde in der Studie ASCEND mittels Brief Fatigue Inventory (BFI) Item 3 (stärkste Fatigue) erhoben. Fatigue wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittleres BFI Item 3 zeigte sich zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Schmerzen wurden in der Studie ASCEND über den BPI-SF-Fragebogen erhoben. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden Auswertungen für Item 3 des BPI-SF sowie für die beiden Summenskalen „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ vorgelegt.

Für das Item 3 („Schlimmster Schmerz“) zeigte sich für die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse für die Veränderung in den Summenskalen des BPI-SF „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ wurden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

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

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ASCEND mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Höhere Werte zeigen dabei einen besseren Gesundheitszustand an.

Für den EQ-5D-5L-VAS konnte in der Studie ASCEND kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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

Die Symptome wurden in der Studie ASCEND mittels PGIC und PGIS erfasst. Beim PGIC² geben die Patientinnen und Patienten eine Selbsteinschätzung zur Verbesserung oder Verschlechterung ihrer Symptome auf einer siebenstufigen Skala von 1 (sehr große Verbesserung) über 4 (keine Veränderung) bis 7 (sehr große Verschlechterung) beantwortet werden. Die Scores wurden dann in Werte von 3 (sehr große Verbesserung), 0 (keine Änderung), bis -3 (sehr große Verschlechterung) konvertiert.

Beim PGIS³ wurde die Schwere der Symptome anhand einer fünfstufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst.

Für die Endpunkte PGIC und PGIS werden ähnliche Symptome erhoben. Die Erhebung des PGIS erfolgt sowohl zu Baseline als auch zu Woche 52. Der Endpunkt PGIC fragt hingegen die rückwirkende Einschätzung der Veränderung des gegenwärtigen Zustands zum Ausgangszustand ab.

In der Studie ASCEND wurde die Veränderung des Gesundheitszustands mittels PGIC über ein sehr großes Erinnerungsintervall (Woche 52 im Vergleich zu Baseline) erfasst. Aufgrund des langen Erinnerungsintervalls kann eine Verzerrung (sog. Recall-Bias) der Ergebnisse in beiden Studienarmen nicht ausgeschlossen werden. Der PGIC wird trotz verbleibender Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den PGIC zeigte sich für die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Fähigkeiten tägliche Aktivitäten auszuführen“ jeweils kein statistisch

² PGIC: Please choose the response below that best describes the overall change in the severity of your shortness of breath since you started taking the study medication. (Check one response: very much better; moderately better; a little better; no change; a little worse; moderately worse; very much worse).

³ PGIS: Please choose the response below that best describes your shortness of breath over the past week. (Check one response: None; Mild; Moderate; Severe; Very Severe).

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für das Symptom „Atemnot“ des PGIC wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo für die Veränderung von Baseline zu Woche 52 gezeigt, dessen klinische Relevanz unklar bleibt.

Für den PGIS wurde für die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Atemnot“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

FACIT-Dyspnea-SF

Die Dyspnoe wurde in der Studie ASCEND mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea – 10-item Short Form (FACIT-Dyspnea-SF) erhoben. Der FACIT-Dyspnea-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen mit je 10 Fragen zur Schwere der Dyspnoe und damit verbundenen Einschränkungen der Funktionsfähigkeit.

Die Ergebnisse für die Veränderung in der Domäne „Schwere der Dyspnoe“ des FACIT-Dyspnea-SF von Baseline zu Woche 52 werden aufgrund zu geringer Rücklaufquoten von 61,1 % im Placebo-Arm nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Domäne „Funktionale Beeinträchtigung durch die Dyspnoe“ wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

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

In der Studie ASCEND zeigte sich sowohl für den psychischen Summenscore (MCS) als auch für den körperlichen Summenscore (PCS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

In der Studie ASCEND zeigte sich für die Endpunkte SUEs und schwere unerwünschte Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olipudase alfa und dem Kontrollarm.

– In der Studie ASCEND brach keine Person die Behandlung aufgrund von UE ab. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Ebene der SOC (Systemorganklasse) und PT (bevorzugter Begriff) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Olipudase alfa gegenüber Placebo.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa für Erwachsene mit ASMD außerhalb des ZNS mit Typ A/B oder Typ B wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II/III-Studie ASCEND vorgelegt.

Aus der Studie ASCEND ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie ASCEND traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität Fatigue (BFI), Schmerzen (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS) und PGIS zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt PGIC konnte für das Symptom „Atemnot“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz unklar ist. Für den PGIC zeigte sich für die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Fähigkeiten tägliche Aktivitäten auszuführen“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo, der in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

In der Kategorie Lebensqualität konnte für den Endpunkt SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Olipudase alfa.

In der Gesamtschau ergibt sich ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

–

Aussagekraft der Nachweise

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 der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingeschränkt.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens 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, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren mit nicht-neuronopathischer ASMD vorgelegt.

Nach der 64-wöchigen Behandlungsphase konnten die in Frage kommenden Patientinnen und Patienten an der Langzeitstudie LTS13632 teilnehmen, die noch laufend ist. Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt zu Woche 64 herangezogen.

Es wurden Jugendliche (12 bis < 18 Jahre; N=4), Kinder (6 bis < 12 Jahre; N=9) und Kleinkinder (<6 Jahre; N=7) mit ASMD-Typ A/B oder -Typ B in die Studie eingeschlossen; alle Teilnehmenden (N = 20) schlossen die Studie ab. Es bleibt unklar, wie hoch die Anteile in den jeweiligen ASMD-Typen sind.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten ein Milzvolumen ≥ 5 MN (Vielfaches des Normalwerts) aufweisen. Personen, die bereits eine Teil-Splenektomie erhielten, mussten ein restliches Milzvolumen von ≥ 5 MN haben.

Mortalität

In der ASCEND-Peds traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO})

Bei der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) handelt es sich um einen Lungenfunktionstest, um Veränderungen in der Funktion der Alveolarmembran zu ermitteln.

Der DL_{CO} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der DL_{CO} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist.

Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Surrogatvalidierung lediglich ergänzend.

Der Endpunkt Prozentuale Veränderung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben. In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der DL_{CO} eine Verbesserung von Baseline zu Woche 52 festgestellt werden.

Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.

Milzvolumen

Das Milzvolumen wurde in der Studie ASCEND-Peds mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben.

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

In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens eine Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 52 festgestellt werden.

Ungeachtet dessen ist eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens 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).

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 Reduktion des Milzvolumens zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Lebervolumen

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebervolumens verbunden mit einer für 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 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.

In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens eine Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 52 festgestellt werden. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.

Fatigue: PedsQL Multidimensional Fatigue Scale

Fatigue wurde in der Studie ASCEND-Peds mittels PedsQL Multidimensional Fatigue Scale erhoben. Fatigue wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Der PedsQL-Fatigue ist Bestandteil des PedsQL und wurde nur in Studie ASCEND-Peds eingesetzt. Für den PedsQL-Fatigue gibt es unterschiedliche Skalen für verschiedene Alters-

gruppen (5–7, 8–12, 13–18 und 18–25 Jahre). Für 2- bis 4-Jährige gibt es eine Version, die von den Eltern ausgefüllt wird. Falls die Patienten nicht selbst in der Lage dazu waren den Fragebogen auszufüllen, wurde ein Fragebogen zum Ausfüllen durch Eltern, Pfleger oder Betreuer eingesetzt. Reliabilität und Validität des Peds-QL werden in Validierungsstudien bestätigt. Diese liegen auch für die Einzelskala „Multidimensional Fatigue Scale“ des Peds-QL vor, welche zur multidimensionalen Beurteilung der Fatigue genutzt wird. Fatigue wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Eine Selbstbewertung, sofern diese möglich ist, wird gegenüber einer Fremdbewertung bevorzugt. Die Version zur Selbstbewertung wird daher für die vorliegende Altersgruppe ab 5 Jahren berücksichtigt. Für die Altersgruppe 2–4 Jahre wird die fremdberichtete Elternversion herangezogen.

Für den Gesamtscore der PedsQL Multidimensional Fatigue Scale konnte in der Studie ASCEND-Peds sowohl für die patientenberichtete Version (5-18 Jahre) als auch für die elternberichtete Version (2-4 Jahre) eine Verringerung der Fatigue gegenüber Baseline beobachtet werden. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.

Schmerzen: PedsQL Pediatric Pain Questionnaire

PedsQL Pediatric Pain Questionnaire wurde in der Studie ASCEND-Peds zur Erfassung von Schmerzen eingesetzt.

Der Fragebogen besteht aus 3 Items („Aktueller Schmerz“; „Schlimmster Schmerz“; „Ort des Schmerzes“). Die ersten beiden Items werden auf einer VAS von 0 bis 100 mm angegeben und einzeln ausgewertet. Höhere Werte weisen dabei auf stärkere Schmerzen hin. Für Personen im Alter von 5 bis 18 Jahren existiert eine selbstberichtete Version und eine von den Eltern berichtete Version. Eine Selbstbewertung, sofern diese möglich ist, wird gegenüber einer Fremdbewertung bevorzugt. Die Version zur Selbstbewertung wird daher für die vorliegende Altersgruppe ab 5 Jahren berücksichtigt. In der Studie ASCEND-Peds wurden nur die Items „Aktueller Schmerz“ und „Schlimmster Schmerz“ abgefragt. Basierend auf der Augenscheinvalidität wird das Instrument als geeignet angesehen, um die Schmerzintensität zu erfassen.

Für den PedsQL Pediatric Pain Questionnaire konnte in der Studie ASCEND-Peds eine Verringerung der Schmerzen für das Item „Aktueller Schmerz“ gegenüber Baseline gezeigt werden. Für das Item „Schlimmster Schmerz“ zeigte sich keine Verbesserung gegenüber Baseline. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.

Körpergröße (z-Score)

Der anthropometrische Parameter Körpergröße wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Die Körpergröße wurde als Stehhöhe für Personen > 2 Jahre und als Liegelänge für Personen ≤ 2 Jahre erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines

jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (± 0) dargestellt. Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, auf welche Referenzpopulation sich die z-Scores beziehen.

In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Zunahme der altersabhängigen Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 beobachtet werden.

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, haben sich am Ende der Studie ASCEND-Peds die anthropometrischen Werte an die Referenzpopulation altersgleicher Kinder der Normbevölkerung angenähert.

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.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ASCEND-Peds mittels PedsQL erhoben. Der PedsQL ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der PedsQL für 5- bis 18-Jährige besteht aus 23 Items, die in vier Domänen (körperliche, emotionale, soziale und schulische Fähigkeiten) unterteilt werden. Für die 2- bis 4-Jährigen umfasst der von den Eltern auszufüllende Fragebogen 21 Items mit denselben Domänen. Die Werte werden anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen. Es kamen vorliegend die altersgerechten, selbst- und fremdberichteten Versionen für die Altersgruppen 2 bis 4 Jahre und 5 bis 18 Jahre zum Einsatz, wobei die Version für die Altersgruppe 2 bis 4 Jahre ausschließlich fremdberichtet erhoben wurde. Die Fremdeinschätzung erfolgte durch die Eltern/Betreuungspersonen. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, auf welchen Bezugszeitraum sich der Fragebogen bezieht.

In der Studie ASCEND-Peds wurde für die patientenberichtete Version (5-18 Jahre) sowohl für den Gesamtscore als auch für die Domänen Physische Gesundheit und Psychosoziale Gesundheit eine Verbesserung der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline festgestellt. Für die elternberichtete Version (2-4 Jahre) wurde für die Domäne Physische Gesundheit eine Verbesserung der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline gezeigt.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lässt sich allerdings keine valide Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zum vorliegenden Endpunkt ableiten. Insgesamt lässt sich für die Lebensqualität keine Aussage zum Zusatznutzen treffen.

Nebenwirkungen

In der Studie ASCEND-Peds traten bei 5 von 20 Patientinnen und Patienten (25%) SUEs auf. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden für 3 von 20 Patientinnen und Patienten (15%) festgestellt.

In der Studie ASCEND-Peds brach keine Person die Behandlung aufgrund von UE ab.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens 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, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds vorgelegt.

Aus der Studie ASCEND-Peds ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Bewertung liegt keine Kontrollgruppe für eine vergleichende Bewertung vor.

In der Studie ASCEND-Peds traten keine Todesfälle auf.

In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Zunahme der altersabhängigen Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 beobachtet werden. Während die Werte zu Baseline überwiegend, auf eine unterdurchschnittliche körperliche Entwicklung der Kinder im Vergleich zur Normbevölkerung schließen lassen, haben sich am Ende der Studie ASCEND-Peds die anthropometrischen Werte an die Referenzpopulation altersgleicher Kinder der Normbevölkerung angenähert.

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant aufgrund des Risikos einer Splenektomie und der Gefahr einer Milzruptur.

Durch die Gabe von Olipudase alfa zeigt sich eine relevante Reduktion des Milzvolumens zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.

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

In der Studie ASCEND-Peds wurden zudem Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik mittels PedsQL Multidimensional Fatigue Scale und PedsQL Pediatric Pain Questionnaire erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem für die pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument PedsQL erhoben. In der vorliegenden Bewertung lassen sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Studiendesigns allerdings keine validen Aussagen zu diesen Endpunkten ableiten.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Olipudase alfa zum Teil schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Keine

Person brach die Behandlung aufgrund von UE ab. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.

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, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie ASCEND-Peds handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

Hieraus resultiert in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Xenpozyme mit dem Wirkstoff Olipudase alfa. Xenpozyme wurde als Orphan Drug 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 zugelassen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa für Erwachsene mit ASMD außerhalb des ZNS mit Typ A/B oder Typ B wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II/III-Studie ASCEND vorgelegt.

Aus der Studie ASCEND ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie ASCEND traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität Fatigue (BFI), Schmerzen (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS) und PGIS zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt PGIC konnte für das Symptom „Atemnot“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz unklar ist. Für den PGIC zeigte sich für die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Fähigkeiten tägliche Aktivitäten auszuführen“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungssarmen.

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo, der in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

In der Kategorie Lebensqualität konnte für den Endpunkt SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Olipudase alfa.

Die Aussagekraft der Ergebnisse der RCT ASCEND ist jedoch durch die geringe Anzahl der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingeschränkt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

–

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens 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, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds vorgelegt.

Aus der Studie ASCEND-Peds ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Bewertung liegt keine Kontrollgruppe für eine vergleichende Bewertung vor.

In der Studie ASCEND-Peds traten keine Todesfälle auf.

In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Zunahme der altersabhängigen Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 beobachtet werden.

Durch die Gabe von Olipudase alfa zeigt sich eine relevante Reduktion des Milzvolumens zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.

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

In der Studie ASCEND-Peds wurden zudem Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik mittels PedsQL Multidimensional Fatigue Scale und PedsQL Pediatric Pain Questionnaire erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem für die pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument PedsQL erhoben. In der vorliegenden Bewertung lassen sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Studiendesigns allerdings keine validen Aussagen zu diesen Endpunkten ableiten.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Olipudase alfa zum Teil schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Keine Person brach die Behandlung aufgrund von UE ab. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.

Die Aussagekraft der Nachweise ist der einarmigen Studie ASCEND-Peds ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Bewertung eingeschränkt.

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 Anhaltspunkt für einen nicht-

quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Patientinnen und Patienten 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.

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: 23. November 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Ärztinnen und Ärzte 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: 1. März 2023).

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 2017

– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen beträgt 77,0 kg und von Kindern unter 1 Jahr 7,6 kg⁴.

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.

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olipudase alfa	Kinder unter 1 Jahr				

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	3 mg/kg = 22,8 mg	22,8 mg	2 x 20 mg	26,1	52,2 x 20 mg
	Erwachsene				
	3 mg/kg = 231 mg	231 mg	12 x 20 mg	26,1	313,2 x 20 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olipudase alfa 20 mg	25 PIK	103 428,86 €	2,00 €	10 125,00 €	93 301,86 €
Abkürzungen: PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olipudase alfa eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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

Am 29. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olipudase alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 24. Februar 2023 vorgelegt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Februar 2023 1. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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)

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 03.04.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Olipudase alfa wie folgt ergänzt:

Olipudase alfa

Beschluss vom: 16. März 2023

In Kraft getreten am: 16. März 2023

BAnz AT 18.04.2023 B6

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2022):

Xenopozyme ist als Enzymersatztherapie 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 16. März 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Olipudase alfa:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Olipudase alfa:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil im Milzvolumen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ASCEND: doppelblinde RCT, Olipudase alfa vs. Placebo, 52 Wochen, ≥ 18 Jahre

Mortalität

Studie ASCEND Endpunkt	Olipudase alfa		Placebo		Olipudase alfa vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität					

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2023) sofern nicht anders indiziert.

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Studie ASCEND Endpunkt	Olipudase alfa			Placebo			Olipudase alfa vs. Placebo LS-Mean- Differenz [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{a)}	Baseline MW (SD)	Woche 52 LS-Mean (SE)	N ^{a)}	Baseline MW (SD)	Woche 52 LS-Mean (SE)	
Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO})^{b)} (ergänzend dargestellt)							
Prozentuale Veränderung der DL _{CO} in % vom Sollwert	17	49,4 (11,0)	22,0 (3,3)	17	48,5 (10,8)	3,0 (3,4)	19,0 [9,3; 28,7]; < 0,001
Milzvolumen^{b)}							
Prozentuale Veränderung des Milz- volumens (MN)	18	11,7 (4,9)	-39,4 (2,4)	17	11,2 (3,8)	0,5 (2,5)	-39,9 [-47,1; - 32,8]; < 0,001
Lebervolumen (ergänzend dargestellt) ⁶							
Prozentuale Veränderung des Leber- volumens (MN)	17	1,4 (0,3)	-28,1 (2,5)	17	1,6 (0,5)	-1,5 (2,5)	-26,6 [-33,9; -19,3]; < 0,001
Brief Fatigue Inventory (BFI)^{c)}							
BFI-Item 3 (stärkste Fatigue)	16	6,4 (2,6)	-1,9 (0,5)	15	7,0 (2,4)	-1,8 (0,5)	-0,06 [-1,57; 1,45]; 0,940
Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)^{d)}							

⁶ Daten aus dem Dossier

Studie ASCEND Endpunkt	Olipudase alfa			Placebo			Olipudase alfa vs. Placebo
	N ^{a)}	Baseline MW (SD)	Woche 52 LS-Mean (SE)	N ^{a)}	Baseline MW (SD)	Woche 52 LS-Mean (SE)	LS-Mean- Differenz [95 %-KI]; p-Wert
BPI-SF-Item 3 (schlimmster Schmerz)	16	4,7 (2,6)	-1,4 (0,6)	15	5,9 (2,7)	-2,3 (0,6)	0,9 [-0,8; 2,6]; 0,293
EQ-5D-5L-VAS^{e)}							
	18	52,1 (17,0)	8,0 (4,2)	17	63,9 (20,7)	15,5 (4,3)	-7,5 [-20,1; 5,1]; 0,235
Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)^{f)}							
Abdominale Probleme	12	1,9 (1,1)	-0,8 (0,2)	13	1,9 (1,2)	-0,5 (0,2)	-0,2 [-0,9; 0,4]; 0,466
Körperschmerz	12	1,5 (1,1)	-0,9 (0,3)	13	1,6 (1,2)	-0,4 (0,3)	-0,4 [-1,4; 0,5]; 0,319
Fatigue	12	2,3 (1,0)	-0,9 (0,2)	13	2,3 (1,2)	-0,9 (0,2)	0,04 [-0,7; 0,7]; 0,907
Atemnot	12	1,8 (1,0)	-0,6 (0,2)	13	1,1 (1,0)	-0,6 (0,2)	-0,06 [-0,8; 0,7]; 0,860
Patient Global Impression of Change (PGIC)^{g)}							
Abdominale Probleme	18		1,3 (0,3)	16		0,5 (0,3)	0,7 [-0,2; 1,6]; 0,103
Körperschmerz	18		1,1 (0,3)	16		0,6 (0,3)	0,4 [-0,4; 1,3]; 0,320
Fatigue	18		1,1 (0,3)	16		0,4 (0,3)	0,7 [-0,2; 1,5]; 0,120
Atemnot	17		1,1 (0,3)	16		0,3 (0,3)	0,8 [0,01; 1,6]; 0,048 <i>Hedges' g</i> 0,70 [-0,01; 1,42] ^{h)}
Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen	17		1,3 (0,3)	16		0,6 (0,3)	0,8 [-0,05; 1,6]; 0,064

Studie ASCEND Endpunkt	Olipudase alfa		Placebo		Olipudase alfa vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Reduktion der Milzgröße \geq 30% (Responderanalyse)¹⁾ (ergänzend dargestellt)					
Milzgröße \geq 30% zu Woche 52	18	17 (94,4)	18	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b]; n. b.
Verbesserung der DL_{CO} um \geq 15% (Responderanalyse)¹⁾ (ergänzend dargestellt)					
DL _{CO} \geq 15% zu Woche 52	18	5 (27,8)	18	0 (0)	„j)

Lebensqualität

Studie ASCEND Endpunkt	Olipudase alfa			Placebo			Olipudase alfa vs. Placebo LS-Mean- Differenz [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{a)}	Baseline MW (SD)	Woche 52 MW (SD) LS-Mean [95%-KI]	N ^{a)}	Baseline MW (SD)	Woche 52 MW (SD) LS-Mean [95%-KI]	
SF-36^{k)}							
Psychische Summen- skala	18	43,8 (9,7)	0,3 (2,5)	17	45,3 (10,2)	0,2 (2,6)	0,09 [-7,4; 7,5]; 0,980
Körperliche Summen- skala	18	37,6 (7,0)	8,7 (1,8)	17	40,0 (10,7)	8,8 (1,9)	0,02 [-5,38; 5,42]; 0,995

Nebenwirkungen

Studie ASCEND 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
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	18	18 (100)	18	18 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	18	3 (16,7)	18	4 (22,2)	0,75 [0,19; 3,03]; 0,678
Schwere unerwünschte Ereignisse¹⁾					
	18	1 (5,6)	18	6 (33,3)	0,17 [0,02; 1,34]; 0,090
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	18	0 (0)	18	0 (0)	-
UE mit Inzidenz ≥ 20 % in einem der Studienarme sowie einer Differenz von ≥ 15 % zwischen den Behandlungsgruppen <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> Preferred Term					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18	1 (5,6)	18	4 (22,2)	0,25 [0,03; 2,19]; 0,203
Erkrankungen des Nervensystems	18	13 (72,2)	18	9 (50,0)	1,44 [0,82; 2,54]; 0,194
Kopfschmerzen	18	12 (66,7)	18	8 (44,4)	1,50 [0,80; 2,83]; 0,202
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18	9 (50,0)	18	5 (27,8)	1,80 [0,73; 4,47]; 0,198
Husten	18	5 (27,8)	18	2 (11,1)	2,50 [0,53; 11,89]; 0,241
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Übelkeit	18	3 (16,7)	18	8 (44,4)	0,37 [0,11; 1,24]; 0,105
Erbrechen	18	1 (5,6)	18	7 (38,9)	0,14 [0,02; 1,13]; 0,064
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	18	0 (0)	18	4 (22,2)	.j)

- a) Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen zu Woche 52 herangezogen wurden.
- b) Primärer Endpunkt der Studie ASCEND
- c) Höhere Werte korrespondieren mit höherer Fatigue.
- d) Höhere Werte korrespondieren mit höheren Schmerzen.
- e) Höhere Werte korrespondieren mit besserem Gesundheitszustand.
- f) Höhere Werte korrespondieren mit höheren Symptomschweregrad.
- g) Höhere Werte korrespondieren mit einer Verbesserung.
- h) Berechnung des G-BA
- i) Nur Personen mit einem Baseline-Wert wurden in der Responderanalyse berücksichtigt. Personen mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.
- j) Keine adäquate Schätzung.
- k) Höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.
- l) Schwere UE: Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; MN: Vielfaches des Normalwerts; n. b.: nicht bestimmbar; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short-Form 36; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	↑	Vorteil in der Körpergröße (z-Score) sowie im Milzvolumen, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ASCEND-Peds: offene, einarmige Phase I/II- Studie, 64 Wochen, ≤ 18 Jahre

Mortalität

Studie ASCEND-Peds Endpunkt	Olipudase alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität		
Es traten keine Todesfälle auf.		

Morbidität

Studie ASCEND-Peds Endpunkt	N ^{a)}	Olipudase alfa <i>Baseline, MW (SD) Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert</i>
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	20	19,0 (8,8) -49,2 [-53,4; -45,0]; < 0,001
Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (ergänzend dargestellt)	9 ^{b)}	54,8 (14,2) 32,9 [13,4; 52,2]; 0,005
Prozentuale Veränderung des Lebervolumens (ergänzend dargestellt) ²	20	1,5 (0,3) -40,6 [-44,1; -37,1]; < 0,001
Körpergröße (z-Score)	19	-2,1 (0,8) 0,6 [0,4; 0,7]; < 0,001
PedsQL Multidimensional Fatigue Scale (patientenberichtet, Version 5–18 Jahre)		
Gesamtscore ^{c)}	13	73,5 (12,7) 13,3 [8,8; 17,8]; < 0,001
PedsQL Multidimensional Fatigue Scale (elternberichtet, Version 2–4 Jahre)		
Gesamtscore ^{c)}	4	81,3 (4,3) 9,4 [3,9; 14,8]; 0,018
PedsQL Pediatric Pain Questionnaire (patientenberichtet, Version 5–18 Jahre)		
Aktueller Schmerz ^{d)}	11	4,4 (6,9) -1,8 [-3,6; -0,1]; 0,044
Schlimmster Schmerz ^{d)}	11	11,4 (16,1) 1,1 [-14,7; 16,9]; 0,879

Lebensqualität

Studie ASCEND-Peds Endpunkt	N ^{a)}	Olipudase alfa
		Baseline, MW (SD) Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
PedsQL-Kernmodul (patientenberichtet, Version 5–18 Jahre)		
Gesamtscore ^{e)}	13	73,0 (11,9) 7,6 [4,2; 11,0]; < 0,001
Physische Gesundheit ^{e)}	13	76,9 (14,6) 9,4 [5,4; 13,3]; < 0,001
Psychosoziale Gesundheit ^{e)}	13	70,8 (12,4) 6,8 [1,5; 12,0]; 0,016
PedsQL-Kernmodul (elternberichtet, Version 2–4 Jahre)		
Gesamtscore ^{e)}	4	82,9 (8,8) 7,3 [-9,5; 24,0]; 0,202
Physische Gesundheit ^{e)}	4	87,5 (8,1) 11,7 [9,1; 14,3]; 0,003
Psychosoziale Gesundheit ^{e)}	4	80,0 (11,5) 4,6 [-24,1; 33,4]; 0,561

Nebenwirkungen

Studie ASCEND-Peds Endpunkt	Olipudase alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	20	20 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	20	5 (25,0)
Schwere unerwünschte Ereignisse^{f)}	20	3 (15,0)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	20	0 (0)

a) Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen zu Woche 52 herangezogen wurden.
b) Die DL_{CO} wurde erst ab einem Alter von ≥ 5 Jahre zu Baseline mittels Lungenfunktionstest gemessen
c) Höhere Werte korrespondieren mit weniger Fatigue.
d) Höhere Werte korrespondieren mit stärkeren Schmerzen.
e) Höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.
f) Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

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

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

ca. 70- 80 Patientinnen und Patienten

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: 23. November 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Ärztinnen und Ärzte 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.

4 Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olipudase alfa	194 814,28 € - 1 168 885,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. März 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olipudase alfa eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Olipudase alfa 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 eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

- b) Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 18. April 2023
BAnz AT 18.04.2023 B6
Seite 1 von 8

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)**

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz, Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 03.04.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Olipudase alfa wie folgt ergänzt:

Olipudase alfa

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2022):

Xenpозyme ist als Enzymersatztherapie 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 16. März 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Olipudase alfa:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Olipudase alfa:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil im Milzvolumen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie ASCEND: doppelblinde RCT, Olipudase alfa vs. Placebo, 52 Wochen, ≥ 18 Jahre

Mortalität

Studie ASCEND Endpunkt	Olipudase alfa		Placebo		Olipudase alfa vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamt mortalität					

Gesamt mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Studie ASCEND Endpunkt	Olipudase alfa			Placebo			Olipudase alfa vs. Placebo
	N ^a	Baseline MW (SD)	Woche 52 LS-Mean (SE)	N ^a	Baseline MW (SD)	Woche 52 LS-Mean (SE)	LS-Mean-Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL _{CO}) ^b (ergänzend dargestellt)							

Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO})^b (ergänzend dargestellt)

Prozentuale Veränderung der DL _{CO} in % vom Sollwert	17	49,4 (11,0)	22,0 (3,3)	17	48,5 (10,8)	3,0 (3,4)	19,0 [9,3; 28,7]; < 0,001
---	----	----------------	---------------	----	----------------	-----------	---------------------------------

Milzvolumen^b

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN)	18	11,7 (4,9)	-39,4 (2,4)	17	11,2 (3,8)	0,5 (2,5)	-39,9 [-47,1; -32,8]; < 0,001
--	----	---------------	----------------	----	---------------	--------------	-------------------------------------

Lebervolumen (ergänzend dargestellt)²

Prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN)	17	1,4 (0,3)	-28,1 (2,5)	17	1,6 (0,5)	-1,5 (2,5)	-26,6 [-33,9; -19,3]; < 0,001
---	----	--------------	----------------	----	--------------	---------------	-------------------------------------

Brief Fatigue Inventory (BFI)^c

BFI-Item 3 (stärkste Fatigue)	16	6,4 (2,6)	-1,9 (0,5)	15	7,0 (2,4)	-1,8 (0,5)	-0,06 [-1,57; 1,45]; 0,940
----------------------------------	----	--------------	---------------	----	--------------	---------------	----------------------------------

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2023), sofern nicht anders indiziert.

² Daten aus dem Dossier



Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)^d

BPI-SF-Item 3 (schlimmster Schmerz)	16	4,7 (2,6)	-1,4 (0,6)	15	5,9 (2,7)	-2,3 (0,6)	0,9 [-0,8; 2,6]; 0,293
--	----	--------------	---------------	----	--------------	---------------	------------------------------

EQ-5D-5L-VAS^e

	18	52,1 (17,0)	8,0 (4,2)	17	63,9 (20,7)	15,5 (4,3)	-7,5 [-20,1; 5,1]; 0,235
--	----	----------------	--------------	----	----------------	------------	--------------------------------

Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)^f

Abdominale Probleme	12	1,9 (1,1)	-0,8 (0,2)	13	1,9 (1,2)	-0,5 (0,2)	-0,2 [-0,9; 0,4]; 0,466
Körperschmerz	12	1,5 (1,1)	-0,9 (0,3)	13	1,6 (1,2)	-0,4 (0,3)	-0,4 [-1,4; 0,5]; 0,319
Fatigue	12	2,3 (1,0)	-0,9 (0,2)	13	2,3 (1,2)	-0,9 (0,2)	0,04 [-0,7; 0,7]; 0,907
Atemnot	12	1,8 (1,0)	-0,6 (0,2)	13	1,1 (1,0)	-0,6 (0,2)	-0,06 [-0,8; 0,7]; 0,860

Patient Global Impression of Change (PGIC)^g

Abdominale Probleme	18		1,3 (0,3)	16		0,5 (0,3)	0,7 [-0,2; 1,6]; 0,103
Körperschmerz	18		1,1 (0,3)	16		0,6 (0,3)	0,4 [-0,4; 1,3]; 0,320
Fatigue	18		1,1 (0,3)	16		0,4 (0,3)	0,7 [-0,2; 1,5]; 0,120
Atemnot	17		1,1 (0,3)	16		0,3 (0,3)	0,8 [0,01; 1,6]; 0,048 <i>Hedges' g</i> 0,70 [-0,01; 1,42] ^h
Fähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen	17		1,3 (0,3)	16		0,6 (0,3)	0,8 [-0,05; 1,6]; 0,064

Studie ASCEND Endpunkt	Olipudase alfa		Placebo		Olipudase alfa vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Reduktion der Milzgröße ≥ 30 % (Responderanalyse) ⁱ (ergänzend dargestellt)					
Milzgröße ≥ 30 % zu Woche 52	18	17 (94,4)	18	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Verbesserung der DL _{CO} um ≥ 15 % (Responderanalyse) ^j (ergänzend dargestellt)					
DL _{CO} ≥ 15 % zu Woche 52	18	5 (27,8)	18	0 (0)	┘



Lebensqualität

Studie ASCEND Endpunkt	Olipudase alfa			Placebo			Olipudase alfa vs. Placebo
	N ^a	Baseline MW (SD)	Woche 52 MW (SD) LS-Mean [95 %-KI]	N ^a	Baseline MW (SD)	Woche 52 MW (SD) LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean-Differenz [95 %-KI]; p-Wert
SF-36 ^k							
Psychische Summenskala	18	43,8 (9,7)	0,3 (2,5)	17	45,3 (10,2)	0,2 (2,6)	0,09 [-7,4; 7,5]; 0,980
Körperliche Summenskala	18	37,6 (7,0)	8,7 (1,8)	17	40,0 (10,7)	8,8 (1,9)	0,02 [-5,38; 5,42]; 0,995

Studie ASCEND 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
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	18	18 (100)	18	18 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	18	3 (16,7)	18	4 (22,2)	0,75 [0,19; 3,03]; 0,678
Schwere unerwünschte Ereignisse ^l					
	18	1 (5,6)	18	6 (33,3)	0,17 [0,02; 1,34]; 0,090
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	18	0 (0)	18	0 (0)	-

UE mit Inzidenz $\geq 20\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 15\%$ zwischen den Behandlungsgruppen

MedDRA-Systemorganklasse

Preferred Term

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18	1 (5,6)	18	4 (22,2)	0,25 [0,03; 2,19]; 0,203
Erkrankungen des Nervensystems	18	13 (72,2)	18	9 (50,0)	1,44 [0,82; 2,54]; 0,194
Kopfschmerzen	18	12 (66,7)	18	8 (44,4)	1,50 [0,80; 2,83]; 0,202
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18	9 (50,0)	18	5 (27,8)	1,80 [0,73; 4,47]; 0,198
Husten	18	5 (27,8)	18	2 (11,1)	2,50 [0,53; 11,89]; 0,241
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Übelkeit	18	3 (16,7)	18	8 (44,4)	0,37 [0,11; 1,24]; 0,105



Erbrechen	18	1 (5,6)	18	7 (38,9)	0,14 [0,02; 1,13]; 0,064
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	18	0 (0)	18	4 (22,2)	┘

- a Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen zu Woche 52 herangezogen wurden.
- b Primärer Endpunkt der Studie ASCEND
- c Höhere Werte korrespondieren mit höherer Fatigue.
- d Höhere Werte korrespondieren mit höheren Schmerzen.
- e Höhere Werte korrespondieren mit besserem Gesundheitszustand.
- f Höhere Werte korrespondieren mit höheren Symptomschweregrad.
- g Höhere Werte korrespondieren mit einer Verbesserung.
- h Berechnung des G-BA
- i Nur Personen mit einem Baseline-Wert wurden in der Responderanalyse berücksichtigt. Personen mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.
- j Keine adäquate Schätzung.
- k Höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.
- l Schwere UE: Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; MN: Vielfaches des Normalwerts; n. b.: nicht bestimmbar; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short-Form 36; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	↑	Vorteil in der Körpergröße (z-Score) sowie im Milzvolumen, jeweils zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie ASCEND-Peds: offene, einarmige Phase I/II-Studie, 64 Wochen, ≤ 18 Jahre

Mortalität

Studie ASCEND-Peds Endpunkt	Olipudase alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Studie ASCEND-Peds Endpunkt	N ^a	Olipudase alfa
		Baseline, MW (SD) Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	20	19,0 (8,8) -49,2 [-53,4; -45,0]; < 0,001



Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (ergänzend dargestellt)	9 ^b	54,8 (14,2) 32,9 [13,4; 52,2]; 0,005
Prozentuale Veränderung des Lebervolumens (ergänzend dargestellt) ²	20	1,5 (0,3) -40,6 [-44,1; -37,1]; < 0,001
Körpergröße (z-Score)	19	-2,1 (0,8) 0,6 [0,4; 0,7]; < 0,001
PedsQL Multidimensional Fatigue Scale (patientenberichtet, Version 5 – 18 Jahre)		
Gesamtscore ^c	13	73,5 (12,7) 13,3 [8,8; 17,8]; < 0,001
PedsQL Multidimensional Fatigue Scale (elternberichtet, Version 2 – 4 Jahre)		
Gesamtscore ^c	4	81,3 (4,3) 9,4 [3,9; 14,8]; 0,018
PedsQL Pediatric Pain Questionnaire (patientenberichtet, Version 5 – 18 Jahre)		
Aktueller Schmerz ^d	11	4,4 (6,9) -1,8 [-3,6; -0,1]; 0,044
Schlimmster Schmerz ^d	11	11,4 (16,1) 1,1 [-14,7; 16,9]; 0,879
Lebensqualität		
Olipudase alfa		
Studie ASCEND-Peds Endpunkt	N ^a	Baseline, MW (SD) Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean-Differenz [95 %-KI]; p-Wert
PedsQL-Kernmodul (patientenberichtet, Version 5 – 18 Jahre)		
Gesamtscore ^e	13	73,0 (11,9) 7,6 [4,2; 11,0]; < 0,001
Physische Gesundheit ^e	13	76,9 (14,6) 9,4 [5,4; 13,3]; < 0,001
Psychosoziale Gesundheit ^e	13	70,8 (12,4) 6,8 [1,5; 12,0]; 0,016
PedsQL-Kernmodul (elternberichtet, Version 2 – 4 Jahre)		
Gesamtscore ^e	4	82,9 (8,8) 7,3 [-9,5; 24,0]; 0,202
Physische Gesundheit ^e	4	87,5 (8,1) 11,7 [9,1; 14,3]; 0,003
Psychosoziale Gesundheit ^e	4	80,0 (11,5) 4,6 [-24,1; 33,4]; 0,561
Nebenwirkungen		
Olipudase alfa		
Studie ASCEND-Peds Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	20	20 (100)



Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	20	5 (25,0)
Schwere unerwünschte Ereignisse ^f	20	3 (15,0)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	20	0 (0)

- a Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen zu Woche 52 herangezogen wurden.
b Die DL₅₀ wurde erst ab einem Alter von ≥ 5 Jahre zu Baseline mittels Lungenfunktionstest gemessen
c Höhere Werte korrespondieren mit weniger Fatigue.
d Höhere Werte korrespondieren mit stärkeren Schmerzen.
e Höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.
f Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

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

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

ca. 70 bis 80 Patientinnen und Patienten

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: 23. November 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Ärztinnen und Ärzte 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 (inklusive Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von schwerer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olipudase alfa	194 814,28 € – 1 168 885,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olipudase alfa eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Olipudase alfa 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 eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B
– Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
b) Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B
– Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.



Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Olipudase alfa 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) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. September 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Olipudase alfa eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

1.1 Bewertungsentscheidung

1.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Olipudase alfa
- **Handelsname:** Xenpozyme
- **Therapeutisches Gebiet:** Niemann-Pick-Krankheit (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-869)

Modul 1

(PDF 654,88 kB)

Modul 2

(PDF 436,89 kB)

Modul 3A

(PDF 1,91 MB)

Modul 4A

(PDF 6,14 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2023 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/882/>

02.01.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Ty
Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,38 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 403,94 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Olipudase alfa - 2022-10-01-D-869*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Ty
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Februar 2023 um 16:02 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Olipudase alfa

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	20.01.2023
Medizinische Hochschule Hannover, Prof. Anibh Martin Das	23.01.2023
Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen, Essen, Priv.-Doz-. Dr. Dr. med. Francesco Bonella	23.01.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Herr Dr. Dietrich	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Kienitz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Lampert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Seifert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Medizinische Hochschule Hannover, Prof. Anibh Martin Das						
Herr Prof. Dr. Das	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen, Essen, Priv.-Doz-. Dr. Dr. med. Francesco Bonella						
Herr PD Dr. Dr. Bonella	nein	ja	ja	nein	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	20. Januar 2023
Stellungnahme zu	<i>Olipudase alfa (Xenpozyme®) im Anwendungsgebiet 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.</i> Vorgangsnummer: 2022-10-01-D-869 IQWiG-Bericht Nr. 1476
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) hat am 29.09.2022 für den Wirkstoff Olipudase alfa ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation:</p> <p><i>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.</i></p> <p>Das Verfahren startete am 01.10.2022.</p> <p>Olipudase alfa ist als Orphan-Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) anerkannt.</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA und die Bewertung der Patientenzahlen und der Therapiekosten durch das IQWiG wurden am 02.01.2023 veröffentlicht.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme adressiert Sanofi im allgemeinen Teil die vorliegende Evidenz und den Stellenwert von Olipudase alfa für Patienten mit ASMD Typ A/B oder B. Im zweiten Teil folgen Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der Bewertungen von G-BA und IQWiG.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Hintergrund</p> <p>Beim saure-Sphingomyelinase-Mangel (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) handelt es sich um einen genetischen Defekt, der zu einem Mangel an Aktivität der sauren Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase, ASM) führt. Ist eine zu geringe Aktivität von ASM</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorhanden, kommt es zu einer Akkumulation von Sphingomyelin in den Zellen der Monozyten-Makrophagen-Linie z. B. in Leber, Milz, Lunge und Knochenmark [1]. Die veränderten Zellen führen bei über 90 % der Patienten zu einer Vergrößerung der Milz, welche häufig gemeinsam mit einer Vergrößerung der Leber auftritt (Hepatosplenomegalie) [2]. Diese krankhaften Vergrößerungen und die Akkumulation von Sphingomyelin schädigen das Gewebe und führen im Verlauf der Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion. Die Folge sind oft schwerwiegende und teilweise lebensbedrohliche Symptome. Die Lebenserwartung der Patienten ist deutlich verkürzt. Im Durchschnitt versterben Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B im Alter von 25 Jahren [3]. Insbesondere Lungen- und Leberkrankungen sind die häufigsten Todesursachen [3].</p> <p>ASMD kann entsprechend der beobachteten Symptome in die Typen A und B unterteilt werden. Daneben gibt es noch eine intermediäre Form A/B, die Merkmale von beiden Typen aufweist. ASMD Typ A wird auch als infantil-neuroviszerale Form bezeichnet, da bei dieser Form der ASMD sowohl viszerale als auch neurologische Symptome auftreten. Bei ASMD Typ B, der chronisch-viszeralen Form, ist das ZNS nicht betroffen und die Patienten weisen keine oder kaum neurologische Manifestationen auf. ASMD Typ A/B, auch chronisch-neuroviszerale Form genannt, stellt eine Mischform aus der infantil-neuroviszeralen als auch der chronisch-viszeralen Form dar. Die chronisch-viszeralen Symptome bei ASMD Typ A/B gleichen denen vom Typ B, während der Grad der neurologischen Beeinträchtigung variabel ist. [2]</p> <p>Der Übergang zwischen ASMD Typ A und A/B sowie der zwischen Typ B und A/B ist aufgrund der Variabilität der neurologischen Manifestationen oft nicht eindeutig. Dies verdeutlicht, dass die klinische</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausprägung bei ASMD als ein Kontinuum zwischen den Extremen Typ A und Typ B angesehen werden muss [4].</p> <p>Die Lebensqualität ist bei Patienten mit ASMD eingeschränkt. Patienten mit ASMD Typ A versterben typischerweise vor dem dritten Lebensjahr und deren Familienangehörige leiden durch die Schwere der Erkrankung auf physischer und emotionaler Ebene. Pädiatrische Patienten mit Typ A/B und B können nur begrenzt körperlich aktiv sein und werden häufig sozial isoliert. Jugendliche erfahren wegen der sichtbaren Auswirkungen der Erkrankung oft Ablehnung durch Gleichaltrige. Erwachsene Patienten berichten ebenfalls von sozialer Isolation aufgrund von chronischer Fatigue und Energielosigkeit [2].</p> <p>Der hohen Krankheitslast standen bislang keine evidenzbasierten und kausalen Therapieoptionen gegenüber. Es gab keine für die Behandlung von ASMD zugelassenen Arzneimittel und es existierten keine spezifischen Behandlungen, welche die Krankheit beeinflussen oder deren Fortschreiten verlangsamen konnten. Es standen nur palliative und unterstützende Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung zur Verfügung [5]. Für viele der angewandten Behandlungen liegt allerdings keine zufriedenstellende Evidenz für die Anwendung bei ASMD vor. Somit existierten für Patienten mit ASMD vor der Einführung von Olipudase alfa nur individuelle Therapieversuche, die größtenteils experimentell sind und keinen nachgewiesenen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung und die mit ihr verbundene Symptomlast haben. Therapien, die die Erkrankung ursächlich behandeln können und somit eine langfristige Verbesserung von Symptomen hervorrufen, waren vor der Zulassung von Olipudase alfa nicht verfügbar. Somit war ASMD bislang eine kaum behandelbare und in vielen Fällen tödliche Erkrankung.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Olipudase alfa stellt die erste ursächliche Behandlungsoption für Patienten mit ASMD Typ A/B oder B dar. Es handelt sich um eine rekombinante humane saure Sphingomyelinase, welche die körpereigenen ASM unmittelbar ersetzt, somit die Erkrankung ursächlich adressiert und die Krankheitslast unmittelbar reduziert [6].</p> <p><i>Olipudase alfa 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.</i></p> <p>Die Zulassung von Olipudase alfa erfolgte am 24.06.2022 basierend auf dem klinischen Entwicklungsprogramm für Olipudase alfa, einschließlich der randomisiert, kontrollierten Phase-II/III-Studie ASCEND (DFI12712) sowie der einarmigen, pädiatrischen Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds (DFI13803).</p> <p>Die ASCEND-Studie war eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie (RCT) mit 36 erwachsenen Patienten. Die Studie bestand aus zwei Phasen, wobei die ersten 52 Wochen der Behandlung die randomisierte Phase (Primary Analysis Period, PAP) darstellten. Im Anschluss an die randomisierte Phase erhielten auch die Patienten, die zuvor in den Placebo-Arm randomisiert wurden, eine Behandlung mit Olipudase alfa. Die Therapie mit Olipudase alfa führte zu einer signifikanten Verringerung von Milz- und Lebertumoren sowie zu einer signifikanten Verbesserung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (DL_{CO}) im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Die ASCEND-Peds-Studie war eine einarmige, offene Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie der explorativen Untersuchung der Wirksamkeit von Olipudase alfa in der pädiatrischen</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Population. Es wurden 20 pädiatrische Patienten unter 18 Jahre in die Studie eingeschlossen und 64 Wochen mit Olipudase alfa behandelt. Olipudase alfa führte bei diesen Patienten ebenfalls zur signifikanten Verringerung von Milz- und Lebervolumen sowie zu einer signifikanten Verbesserung der DL_{CO}. Die Ergebnisse der pädiatrischen Patienten in der ASCEND-Peds-Studie weisen in die gleiche Richtung und bestätigen somit die Ergebnisse der Erwachsenen.</p> <p>Da bisher keine spezifischen Therapien zur Behandlung von ASMD verfügbar waren, wurden die Patienten in der Vergangenheit nur symptomatisch behandelt. Diese Standardtherapie wurde in der ASCEND-Studie durch den Komparator (Placebo + symptomatische Behandlung) abgebildet und würde in einer Vollbewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entsprechen. Sie kann allerdings nicht als angemessene Vergleichstherapie angesehen werden, da Olipudase alfa die erste spezifische und kausale Therapie für Patienten mit ASMD darstellt. Olipudase alfa weist im Vergleich zu Placebo + symptomatische Behandlung einen beträchtlichen Zusatznutzen auf.</p> <p>Im Zulassungsverfahren von Olipudase alfa wurde die ASCEND-Peds-Studie seitens der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) herangezogen, um einen Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population durchzuführen [7]. Diesem Vorgehen wurde im Dossier gefolgt, in dem der Zusatznutzen von Olipudase alfa von den Erwachsenen auf die Kinder und Jugendlichen übertragen wird.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

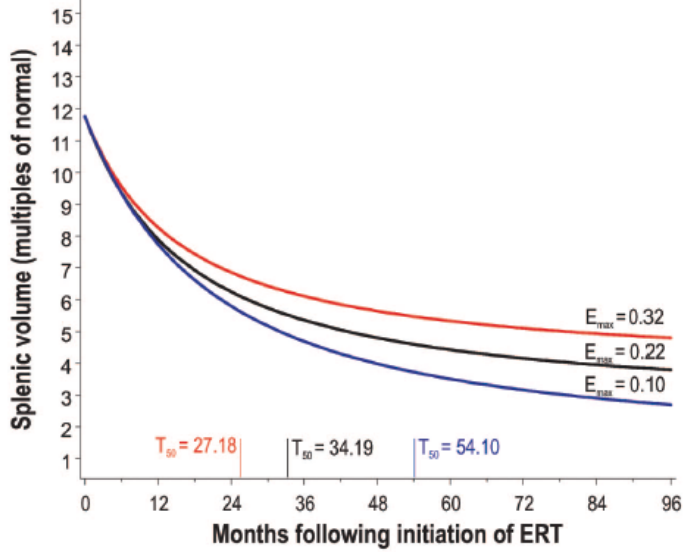
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21	<p>Die Endpunkte „Prozentuale Veränderung des Milzvolumens“, „Prozentuale Veränderung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (DL_{CO}) (in % vom Sollwert)“ und „Prozentuale Veränderung des Lebervolumens“ werden nicht als patientenrelevant anerkannt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Der G-BA berücksichtigt die Endpunkte „Prozentuale Veränderung des Milzvolumens“, „Prozentuale Veränderung DL_{CO} (in % vom Sollwert)“ und „Prozentuale Veränderung des Lebervolumens“ nicht für die Nutzenbewertung, da diese nicht als patientenrelevant bewertet werden. Begründet wird dies jeweils damit, dass die Endpunkte ausschließlich mit bildgebenden Verfahren (Milz- und Lebervolumen) bzw. Laborparametern (DL_{CO}) gemessen und eine entsprechende Surrogatvalidierung nicht vorgelegt wurden. Zudem wurde die klinische Relevanz der Responderschwelle von 30 % bei der Reduktion des Milzvolumens und die klinische Relevanz des Endpunkts DL_{CO} für Patienten mit ASMD infrage gestellt. Die prozentuale Veränderung des Milzvolumens und der DL_{CO} wurden lediglich ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, da es sich</p>	<p>e) <u>Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><u>Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO})</u></p> <p>Bei der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) handelt es sich um einen Lungenfunktionstest, um Veränderungen in der Funktion der Alveolarmembran zu ermitteln.</p> <p>Der Endpunkt Prozentuale Veränderung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) wurde in der Studie ASCEND als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der DL_{CO} zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie ASCEND zusätzlich eine präspezifizierte Responderanalyse vor. Als Responder werden diejenigen Personen gezählt, die zu Woche 52 eine</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>um die primären Endpunkte der pivotalen randomisierten, kontrollierten Studie (<i>randomized, controlled trial</i>; RCT) ASCEND handelt.</p> <p><u>Position Sanofi</u></p> <p>Die pathologische Vergrößerung von Milz und Leber sowie die reduzierte DL_{CO} stellen krankheitsdefinierende Parameter bei ASMD dar. Der Grad der Vergrößerung bzw. der Reduktion spiegeln dabei auch die Krankheitsschwere wider. Eine signifikante Reduktion von Milz- und Lebervolumen sowie eine signifikante Verbesserung der DL_{CO} sind als Linderung der Erkrankung zu deuten und sind daher patientenrelevant.</p> <p><u>Prozentuale Veränderung des Milzvolumens</u></p> <p>Die Splenomegalie ist eines der Hauptmerkmale bei ASMD, da die Milz besonders empfindlich auf die Akkumulation von Sphingomyelin reagiert [8, 9]. Dementsprechend weisen fast alle ASMD-Patienten eine Splenomegalie auf [9]. Eine stärker ausgeprägte Splenomegalie steht für eine höhere Krankheitsschwere [10]. Eine vergrößerte Milz korreliert mit einer ausgeprägten Wachstumsverzögerung, vergrößertem Lebervolumen, verschlechterter Lungenfunktion, erhöhter</p>	<p>Verbesserung der DLCO um $\geq 15\%$ erreichten. Im Interventionsarm der Studie ASCEND zeigten 5 von 18 Personen eine Verbesserung der DL_{CO} um $\geq 15\%$. Im Kontrollarm erreichte keine Person eine Verbesserung der DLCO um $\geq 15\%$.</p> <p>Der DL_{CO} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt für Erwachsene mit ASMD wegen der nicht ausreichenden Surrogatvalidierung lediglich ergänzend.</p> <p><u>Milzvolumen</u></p> <p>Das Milzvolumen wurde in der Studie ASCEND mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens wurde in der Studie ASCEND als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie ASCEND zusätzlich eine präspezifizierte Responderanalyse vor. Als Responder</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Blutungsneigung sowie schlechteren Lipidwerten [10]. Splenomegalie ist zudem mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [11, 12].</p> <p>Je stärker ausgeprägt die Splenomegalie ist, desto belastender sind auch die damit einhergehenden Symptome [13]: Die Patienten leiden unter Schmerzen im Abdominalbereich, die so stark sein können, dass z. B. Schlaf nur mit Hilfe von Schmerzmittel möglich ist. Dazu kommt ein sehr schnelles Sättigungsgefühl, was insbesondere bei Kindern dazu führt, dass diese nicht ausreichend Nahrung aufnehmen können. Die stark vergrößerte Milz bringt ebenfalls ein hohes Risiko für eine Milzruptur mit sich, wodurch die Ausübung von körperlichen Aktivitäten eingeschränkt wird. Schlussendlich hat die deutliche Sichtbarkeit des stark vergrößerten Abdomens auch einen Einfluss auf das psychische Wohlbefinden der Patienten. Zum einen, weil die Selbstwahrnehmung negativ beeinflusst wird, zum anderen, weil insbesondere Kinder und Jugendliche deswegen Ausgrenzung und Mobbing erfahren [13].</p> <p>Die statistisch signifikante Reduktion der Milzgröße nach 52 Wochen um 39,5 % im Olipudase-alfa-Arm der ASCEND-Studie ist ein Beleg dafür, dass das akkumulierte Sphingomyelin abgebaut und damit eine Manifestation eines Mangels an saurer Sphingomyelinase reduziert wird. 94 % der Patienten wiesen eine klinisch relevante Reduktion der Milzgröße um $\geq 30\%$ zu Woche 52 auf (0 % der</p>	<p>werden diejenigen Personen gezählt, die zu Woche 52 eine Reduktion der Milzgröße $\geq 30\%$ erreichten. Im Interventionsarm der Studie ASCEND zeigten 17 von 18 Personen eine Reduktion der Milzgröße $\geq 30\%$. Im Kontrollarm erreichte keine Person eine Reduktion der Milzgröße $\geq 30\%$.</p> <p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Für Olipudase alfa konnte jedoch keine Verbesserung der Symptomatik oder der Lebensqualität gezeigt werden.</p> <p>Ungeachtet dessen ist eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens 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).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten im Placebo-Arm). Da die Milz besonders empfindlich auf die Akkumulation von Sphingomyelin reagiert, ist die dauerhafte Reduktion des Milzvolumens ein Marker für die Reduktion von Sphingomyelin im Körper und somit für die Wirksamkeit von Olipudase. Zudem ist eine Milzverkleinerung gleichbedeutend mit einer klinischen Verbesserung des Gesamtzustandes [9]. Daher ist die Reduktion des Milzvolumens als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Die in der ASCEND-Studie definierte Responderschwelle von 30 % Reduktion des Milzvolumens beruht auf Expertenempfehlungen bei Morbus Gaucher, einer lysosomalen Speicherkrankheit bei der ebenfalls die Splenomegalie einen zentralen krankheitsdefinierenden Parameter darstellt [14]. Eine Auswertung von Registerdaten bei Patienten mit Morbus Gaucher zeigt, dass sich der zeitliche Verlauf der Reduktion der Milzgröße unter Enzyersatztherapie ähnlich verhält wie bei ASMD unter Olipudase alfa (Abbildungen 1 und 2). Somit kann die Responderschwelle von mindestens 30 %, die bei Morbus Gaucher als klinisch relevantes Therapieziel anerkannt ist, auf ASMD übertragen werden.</p>	<p>Aufgrund der fehlenden Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität ist der gezeigte Vorteil für den Endpunkt Milzvolumen jedoch in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p><u>Lebervolumen</u></p> <p>Das Lebervolumen wurde in der Studie ASCEND mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens zeigte sich in der Studie ASCEND zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.</p> <p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebervolumens verbunden mit einer für 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. Auch wenn 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</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Abbildung 1 modifiziert nach [15]</p> <p>Nichtlineares gemischtes Modell, das die Dosis-Wirkungs-Beziehungen der gematchten Morbus-Gaucher-Patienten für das Milzvolumen zeigt. Die E_{max}-Werte betragen 0,32, 0,22 und 0,10 gegenüber dem Ausgangswert für die Gruppe A (rote Linie, 5 bis 29 U/kg/2 Wochen), Gruppe B (schwarze Linie, 29 bis 48 U/kg/2 Wochen) und Gruppe C (blaue Linie, 48 bis 75 U/kg/2 Wochen). Dies entspricht einer Verringerung des Milzvolumens um 68 %, 78 % bzw. 90 % (nach 96 Monaten). Die Anzahl der Datenpunkte in jeder Dosierungsgruppe nach dem</p>	<p>Patientinnen und Patienten von Relevanz ist. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt deshalb lediglich ergänzend.</p> <p>f) <u>Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><u>Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO})</u></p> <p>Bei der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) handelt es sich um einen Lungenfunktionstest, um Veränderungen in der Funktion der Alveolarmembran zu ermitteln.</p> <p>Der DL_{CO} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der DL_{CO} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Surrogatvalidierung lediglich ergänzend.</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																								
	<p>Matching betrug 521 für Gruppe A (rote Linie), 482 für Gruppe B (schwarze Linie) und 347 für Gruppe C (blaue Linie). ERT=Enzyme Replacement Therapy</p> <div data-bbox="302 742 1164 1268" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Mean Spleen Volume in MN (Estimated from Graph)</caption> <thead> <tr> <th>Weeks on Olipudase Alfa</th> <th>Placebo-olipudase alfa (MN)</th> <th>Olipudase alfa-olipudase alfa (MN)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-52</td> <td>~11.5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>-26</td> <td>~11.0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>~11.5</td> <td>~11.5</td> </tr> <tr> <td>26</td> <td>~8.0</td> <td>~8.0</td> </tr> <tr> <td>52</td> <td>~7.5</td> <td>~7.0</td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>~6.5</td> <td>~6.0</td> </tr> <tr> <td>104</td> <td>~6.0</td> <td>~5.5</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abbildung 2 modifiziert nach [16]</p> <p>Reduktion des Milzvolumens über zwei Jahre im Rahmen der ASCEND-Studie. Nach 52 Wochen ging die randomisiert-kontrollierte Studienphase in eine</p>	Weeks on Olipudase Alfa	Placebo-olipudase alfa (MN)	Olipudase alfa-olipudase alfa (MN)	-52	~11.5	-	-26	~11.0	-	0	~11.5	~11.5	26	~8.0	~8.0	52	~7.5	~7.0	80	~6.5	~6.0	104	~6.0	~5.5	<p>Der Endpunkt Prozentuale Veränderung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben. In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der DL_{CO} eine Verbesserung von Baseline zu Woche 52 festgestellt werden.</p> <p>Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.</p> <p><u>Milzvolumen</u></p> <p>Das Milzvolumen wurde in der Studie ASCEND-Peds mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigen der Krankheitssymptome und</p>
Weeks on Olipudase Alfa	Placebo-olipudase alfa (MN)	Olipudase alfa-olipudase alfa (MN)																								
-52	~11.5	-																								
-26	~11.0	-																								
0	~11.5	~11.5																								
26	~8.0	~8.0																								
52	~7.5	~7.0																								
80	~6.5	~6.0																								
104	~6.0	~5.5																								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einarmige offene Verlängerungsphase über und Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten in den Olipudase alfa-Arm wechseln. MN=Multiples of Normal</p> <p><i>Prozentuale Veränderung DL_{CO} (in % vom Sollwert)</i></p> <p>Die Messung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (DL_{CO}) ist ein Lungenfunktionstest, bei dem der Gasaustausch über die alveoläre-kapilläre Membran gemessen wird. Veränderungen in der Funktion und Gesundheit der Alveolar-Epithel-Schranke sind typisch für verschiedene interstitielle Lungenerkrankungen (<i>interstitial lung disease, ILD</i>). Eine Lungenbeteiligung ist bei Patienten mit ASMD in allen Altersgruppen häufig und fortschreitend. Die pulmonalen Manifestationen äußern sich in einem beeinträchtigten Gasaustausch infolge einer restriktiven / fibrotischen ILD, die durch die Sphingomyelin-Akkumulation in Makrophagen in der Lunge und Sekretion von proinflammatorischen Cytokinen verursacht wird [8, 10, 17]. Die DL_{CO} stellt daher das am besten geeignete Instrument dar, um die Lungensymptome der ASMD zu messen und wird zur Untersuchung der pulmonalen Dysfunktion (Beeinträchtigter Gasaustausch) bei ASMD empfohlen [5]. Bei ASMD und anderen ILD ist eine reduzierte DL_{CO} wesentlich mit Morbidität und Mortalität assoziiert [18-21]. Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf bei ASMD zeigen, dass</p>	<p>Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens eine Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 52 festgestellt werden.</p> <p>Ungeachtet dessen ist eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens 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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich die DL_{CO} im Laufe der Zeit progressiv verschlechtert und eine schlechtere DL_{CO} mit Kurzatmigkeit, einer Verringerung der 6-Minuten-Gehstrecke und einem erhöhten Risiko für respiratorische Ereignisse einhergeht [9, 10, 22]. Die erhöhte Morbidität durch die beeinträchtigte Lungenfunktion macht sich im Laufe der Erkrankung z. B. durch Atemnot bemerkbar. Zudem geht die reduzierte DL_{CO} mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Symptome, wie z. B. Bronchospasmen, Bronchitis, Pneumonie, Pneumothorax oder Lungeninfektionen einher. Oftmals sind bereits in der Kindheit normale körperliche Betätigungen aufgrund der eingeschränkten Lungenfunktion mit enormen Anstrengungen verbunden, z. B. die Fahrt mit dem Rad zur Schule oder der Sportunterricht. Im Laufe des Lebens kann die progressive Lungenerkrankung dazu führen, dass erwachsene Patienten auf unterstützende Sauerstoffgabe angewiesen sind [13].</p> <p>Deshalb stellt eine Verbesserung der DL_{CO} eine gravierende, patientenrelevante Linderung der Erkrankung dar und zeigt den Zusatznutzen von Olipudase alfa.</p> <p>Die Leitlinien zu IPF (<i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>) und ILD definieren in diesem Zusammenhang eine Reduktion der DL_{CO} von 10 – 15 % als klinisch relevante Verschlechterung, die mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [9, 23-25].</p>	<p><u>Lebervolumen</u></p> <p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebervolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Auch wenn 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.</p> <p>In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens eine Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 52 festgestellt werden. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der ASCEND-Studie wurde demgegenüber eine statistisch signifikante, klinisch relevante und anhaltende Verbesserung der DL_{CO} von 22 % zu Woche 52 im Olipudase-alfa-Arm beobachtet. Bislang konnte bei anderen Lungenerkrankungen mit keiner der dort zugelassen Therapien jemals eine Verbesserung der DL_{CO} gezeigt werden, sondern lediglich die Progression verlangsamt werden [24, 25]. Die mit Olipudase alfa erreichte Verbesserung der Lungenfunktion bei Patienten mit ASMD ist daher als klinisch sehr bedeutsam einzustufen [9] und wurde zudem von einem breiten Spektrum an Verbesserungen in der Lungenfunktion, der ILD und der physischen Leistungsfähigkeit begleitet. So zeigte sich im Item „Atemnot“ des Fragebogens <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) eine signifikante Verbesserung im Olipudase-alfa-Arm zu Woche 52 im Vergleich zum Kontrollarm. Der Anteil an Respondern für dieses Item war im Olipudase-alfa-Arm ebenfalls signifikant höher.</p> <p><i>Prozentuale Veränderung des Lebervolumens</i></p> <p>Bei 80 – 90 % der ASMD-Patienten liegt aufgrund der Akkumulation von Sphingomyelin eine Hepatomegalie vor und viele Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens weitere Lebererkrankungen. Dies führt zu erheblicher Morbidität und einem deutlich gesteigerten</p>	<p>aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Risiko für Lebertransplantation und vorzeitigen Tod [2, 8]. Insbesondere Thrombozytopenien und wiederkehrende Blutungen treten häufig auf, wobei Blutungen die dritthäufigste Todesursache bei ASMD-Patienten darstellen [3].</p> <p>Bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten (z.B. Morbus Gaucher) mit ähnlicher Symptomatik wie bei ASMD, ist die Verringerung der Lebergröße eines der wichtigsten Behandlungsziele [14, 26]. In der ASCEND-Studie zeigte sich im Olipudase-alfa-Arm zu Woche 52 eine signifikante, klinisch relevante und dauerhafte Reduktion der Lebergröße von 28,1 %. Diese wurde von einem Sphingomyelin-Abbau in der Leber von > 90 % und statistisch signifikanten Verbesserungen der Leberfunktion und des Lipidprofils begleitet. [27]</p> <p>Die beobachteten, klinisch relevanten Verbesserungen in diesen drei Endpunkten pauschal als nicht patientenrelevant einzustufen, erscheint im Hinblick auf den krankheitsdefinierenden Charakter [5] und die damit einhergehende Schwere der mit diesen Endpunkten erfassten ASMD-Symptome als nicht angemessen. Dies gilt insbesondere, da in der klinischen Praxis das Fortschreiten der Krankheit unter anderem an diesen Endpunkten gemessen wird. Eine Verbesserung bedeutet dementsprechend eine Reduktion der Krankheitsschwere und ist als Verbesserung der Morbidität zu werten.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Einordnung der Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten (patient-reported outcomes, PRO)</i></p> <p>Da es sich bei ASMD um eine sehr seltene Erkrankung handelt, existieren bislang keine in der Indikation validierten PROs, welche die Zusammenhänge zwischen klinischen Manifestationen und Symptomen zuverlässig beschreiben. Die eingesetzten Instrumente sind dementsprechend möglicherweise nicht ideal geeignet, die zu erwartenden Verbesserungen der Symptome abzubilden. Die Verwendung von PROs bei seltenen Krankheiten stellt eine besondere Herausforderung dar, da es oftmals keine validierten krankheits-spezifischen Messgrößen für die Lebensqualität gibt und die statistische Analyse aufgrund kleiner Fallzahlen und heterogener Studienpopulationen problematisch ist [28]. In der ASCEND Studie waren neben der geringen Fallzahl in der Studie zudem die Rücklaufquoten bei einzelnen Fragebögen gering.</p> <p>Positive Effekte bei patientenberichteten Endpunkten werden auch durch Coping-Strategien verwässert. Patienten mit einer lebenslangen seltenen Erkrankung passen sich an ihre Symptome an, was zu hohen Ausgangswerten für die Lebensqualität in PROs führt und die Erkennung einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erschwert [29, 30]. Durch die chronische Natur ihrer</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankung lernen Patienten, die Auswirkungen der Erkrankung zu kompensieren und erkennen möglicherweise nicht die vollen funktionellen Auswirkungen der Krankheit auf ihre Lebensqualität [29, 30]. So wenden sich Patienten, die beispielsweise bei körperlicher Aktivität unter Atemnot oder starker Erschöpfung leiden, möglicherweise einem eher inaktiven Lebensstil zu. In der ASCEND-Studie lagen zwischen dem Alter der Patienten bei Diagnose bis zum Einschluss in die Studie im Mittel 17 Jahre. Bei einem durchschnittlichen Alter von 35 Jahren zu Studienbeginn bedeutet dies, dass die betroffenen Patienten quasi bereits ihr halbes Leben mit der nicht kausal behandelbaren Erkrankung verbracht haben. Generell erscheinen PROs, die kurzfristige Veränderungen in der Symptomatik erfassen, nicht zur Anwendung bei ASMD-Patienten geeignet zu sein.</p> <p>Im Zulassungsverfahren von Olipudase alfa in den USA bezieht sich die FDA in ihrem <i>Integrated Review</i> auf eine Patientenbefragung bei pädiatrischen Patienten bzw. deren Eltern / Erziehungsberechtigten, die zum Zeitpunkt der Befragung seit mindestens 12 Monaten mit Olipudase alfa behandelt wurden (im Mittel erhielten die Patienten Olipudase alfa länger als 4 Jahre) [31, 32]. Diese Befragung zeigt, dass sich die klinischen Verbesserungen unter Olipudase alfa auch in der empfundenen Symptomatik widerspiegeln. Die befragten Eltern / Erziehungsberechtigten gaben mehrheitlich an, dass ihre Kinder mittlerweile ein für ihr Alter normales Leben führen können.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 21.	<p>In Bezug auf die Angabe des Milzvolumens und des Lebervolumens in „Multiples of Normal“ (MN, Vielfaches des Normalwerts) ist unklar, welche Werte als „normal“ definiert sind.</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Der G-BA gibt an, dass sowohl beim Milzvolumen als auch bei Lebervolumen, die im Dossier und in den Zulassungsstudien als „Multiples of Normal“ ausgedrückt werden, die Angaben dazu fehlen, welche Werte als „normal“ definiert sind.</p> <p><u>Position Sanofi</u></p> <p>Die Literatur definiert für die Milz ein Volumen von 0,2 % des Körpergewichts und für die Leber ein Volumen von 2,5 % des Körpergewichts als normal [10, 14]. Dementsprechend ist das absolute Normalvolumen der beiden Organe abhängig vom individuellen Körpergewicht einer Person.</p> <p>In den ASCEND und ASCEND-peds Studien wurden Milz- und Lebervolumen zunächst in Kubikmillimeter mittels MRT ermittelt, in Kubikzentimeter umgerechnet und dann mittels der folgenden Formeln in „Multiples of Normal“ (MN) konvertiert:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In der Studie ASCEND wurden laut Studienprotokoll und Modul 4 des Nutzendossiers Erwachsene mit einer klinischen Diagnose von ASMD-Typ B eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Stellungnahmeverfahren dar, dass erwachsene Personen mit ASMD-Typ A/B und -Typ B in der Studie ASCEND eingeschlossen wurden.</p> <p>Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten ein Milzvolumen ≥ 6 MN (Vielfaches des Normalwerts) aufweisen. Personen, die bereits eine Teil-Splenektomie erhielten, mussten ein restliches Milzvolumen von ≥ 6 MN haben.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Milzvolumen (MN) = Milzvolumen (cm³) / [2*Körpergewicht (kg)] • Lebertvolumen (MN) = Lebertvolumen (cm³) / [25*Körpergewicht (kg)] 	Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie ASCEND-Peds mussten ein Milzvolumen ≥ 5 MN (Vielfaches des Normalwerts) aufweisen. Personen, die bereits eine Teil-Splenektomie erhielten, mussten ein restliches Milzvolumen von ≥ 5 MN haben.
S. 27	Ausschließlich ergänzende Darstellung des <i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i> ohne Berücksichtigung in der Nutzenbewertung, da der <i>Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)</i> als valider angesehen wird	<u><i>Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)/ Patient Global Impression of Change (PGIC)</i></u> Die Symptome wurden in der Studie ASCEND mittels PGIC und PGIS erfasst. Beim PGIC ⁷ geben die Patientinnen und Patienten eine Selbsteinschätzung zur Verbesserung oder Verschlechterung ihrer

⁷ PGIC: Please choose the response below that best describes the overall change in the severity of your shortness of breath since you started taking the study medication. (Check one response: very much better; moderately better; a little better; no change; a little worse; moderately worse; very much worse).

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Der G-BA gibt an, dass der PGIC nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird, weil er davon ausgeht, dass durch den PGIC im Vergleich zum PGIS keine wesentlichen, zusätzlichen Informationen generiert werden. Des Weiteren sieht er die Erhebung des PGIS als valider an, da eine rückwirkende Einschätzung der Veränderungen, wie sie mit dem PGIC erhoben wird, anfällig ist für den sogenannten Recall Bias, der durch einen großen zeitlichen Abstand zwischen Zeitpunkt der Befragung und dem abgefragten Zeitpunkt entsteht.</p> <p><u>Position Sanofi</u></p>	<p>Symptome auf einer siebenstufigen Skala von von 1 (sehr große Verbesserung) über 4 (keine Veränderung) bis 7 (sehr große Verschlechterung) beantwortet werden. Die Scores wurden dann in Werte von 3 (sehr große Verbesserung), 0 (keine Änderung), bis -3 (sehr große Verschlechterung) konvertiert.</p> <p>Beim PGIS⁸ wurde die Schwere der Symptome anhand einer fünfstufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst.</p> <p>Für die Endpunkte PGIC und PGIS werden ähnliche Symptome erhoben. Die Erhebung des PGIS erfolgt sowohl zu Baseline als auch zu Woche 52. Der Endpunkt PGIC fragt hingegen die rückwirkende Einschätzung der Veränderung des gegenwärtigen Zustands zum Ausgangszustand ab.</p>

⁸ PGIS: Please choose the response below that best describes your shortness of breath over the past week. (Check one response: None; Mild; Moderate; Severe; Very Severe).

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der PGIC wurde im Laufe der ASCEND-Studie nicht nur zu dem in der Nutzenbewertung berücksichtigten Zeitpunkt zu Woche 52 erhoben, sondern ebenfalls in den Wochen 14, 26 und 38. Die Patienten mussten also mehrfach eine Einschätzung der Veränderung der Symptome im Vergleich zum Ausgangszustand abgeben. Es zeigt sich auch zu diesen früheren Zeitpunkten eine tendenzielle Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>Ebenfalls ist anzumerken, dass die Limitation durch die lange Recall-Zeit in den Studienarmen vergleichbar ist und die Interpretierbarkeit der Ergebnisse nicht entscheidend beeinträchtigt wird. In den Tragenden Gründen zum Beschluss im Verfahren D-450 (Nintedanib) begründet der G-BA die Anerkennung des Endpunktes „Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGIC)“ trotz Recall-Zeit von einem Jahr mit eben dieser Argumentation [33-35].</p> <p>Bei der Betrachtung der Werte im Studienverlauf ist zu sehen, dass sich alle Symptome bei den Patienten im Olipudase-Arm über den Studienverlauf betrachtet verbessert haben. Im Placebo-Arm hingegen ist der Verlauf der Werte für die Symptome variabler, es zeigen sich bei 4 von 5 Symptomen zu Woche 52 Verschlechterungen im Vergleich zum Ausgangszustand.</p> <p>Für das Symptom Atemnot zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Olipudase-alfa- und Placebo-Arm zum Vorteil von</p>	<p>In der Studie ASCEND wurde die Veränderung des Gesundheitszustands mittels PGIC über ein sehr großes Erinnerungsintervall (Woche 52 im Vergleich zu Baseline) erfasst. Aufgrund des langen Erinnerungsintervalls kann eine Verzerrung (sog. Recall-Bias) der Ergebnisse in beiden Studienarmen nicht ausgeschlossen werden. Der PGIC wird trotz verbleibender Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für den PGIC zeigte sich für die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Fähigkeiten tägliche Aktivitäten auszuführen“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für das Symptom „Atemnot“ des PGIC wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo für die Veränderung von Baseline zu Woche 52 gezeigt, dessen klinische Relevanz unklar bleibt.</p> <p>Für den PGIS wurde für die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Atemnot“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Olipudase. Es liegt eine signifikante Verbesserung vor (Differenz LS Mean Change [95-%-KI]: 0,813 [0,010; 1,617], p = 0,0475). Des Weiteren sind signifikant mehr Patienten im Olipudase-Arm als Responder zu werten (11 vs. 5, OR [95 %-KI]: 4,1 [1,0; 16,6], p = 0,049). Dementsprechend liefert der PGIC an dieser Stelle aus Sicht von Sanofi zusätzliche Informationen, die für die Nutzenbewertung relevant sind und berücksichtigt werden sollten.</p>	
S. 63	<p>Es geht aus den eingereichten Unterlagen nicht eindeutig hervor, ob nur Patienten mit ASMD-Typ B oder auch Patienten mit Typ A/B in die ASCEND-Studie eingeschlossen wurden</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Im Nutzendossier und dem Studienprotokoll zur ASCEND-Studie ist angegeben, dass Patienten mit einer klinischen Diagnose von ASMD-Typ B in die ASCEND-Studie eingeschlossen wurden. Im EPAR und in der Fachinformation zu Olipudase alfa hingegen ist beschrieben, dass Patienten mit ASMD-Typ A/B und Typ B in die Studie eingeschlossen waren. Es besteht Unklarheit darüber, ob auch Patienten mit Typ A/B in die Studie eingeschlossen waren.</p> <p><u>Position Sanofi</u></p>	<p>In der Studie ASCEND wurden laut Studienprotokoll und Modul 4 des Nutzendossiers Erwachsene mit einer klinischen Diagnose von ASMD-Typ B eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Stellungnahmeverfahren dar, dass erwachsene Personen mit ASMD-Typ A/B und -Typ B in der Studie ASCEND eingeschlossen wurden.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen der Zulassung wurde eine Analyse durchgeführt, in der die Studienpopulation der ASCEND-Studie auf Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten beim Studienbeginn untersucht wurde. Zeitpunkt der Analyse war zum zweiten Datenschnitt (15. März 2021). Wurde die neurologische Untersuchung bei Studienbeginn auf dem eCRF als abnormal bewertet, wurde der Patient als Typ A/B eingestuft. In dieser Analyse wurden 9 Patienten identifiziert, die bei Studienbeginn Charakteristika der chronisch-neuroviszeralen Form und somit eine ASMD-Typ A/B aufwiesen. Von diesen Patienten waren 6 im Olipudase-alfa-Arm und 3 im Placebo-Arm der Studie. Somit ist festzuhalten, dass in der ASCEND-Studie, wie dem EPAR und der Fachinformation zu entnehmen ist, sowohl Patienten mit ASMD Typ A/B als auch mit ASMD Typ B untersucht wurden.</p> <p>Bei ASMD handelt es sich zudem um ein Kontinuum, bei dem die Typen, insbesondere Typ A/B und B, nicht immer eindeutig voneinander abzugrenzen sind. Daher kann es vorkommen, dass ein Patient zunächst als Typ B identifiziert wird und sich erst im Laufe der Zeit, wenn sich die neurologischen Auffälligkeiten stärker bemerkbar machen, herausstellt, dass der Patient doch dem Typ A/B zuzuordnen ist.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 64	<p>Die Verbesserungen in einigen Endpunkten im Placebo-Arm der ASCEND-Studie zu Woche 52 müssen bei der Interpretation der einarmigen Daten der ASCEND-Peds-Studie berücksichtigt werden.</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass es im Placebo-Arm der ASCEND-Studie bei einigen Endpunkten Verbesserungen zu Woche 52 gäbe und diese bei der Interpretation der einarmigen Daten der ASCEND-Peds-Studie zu berücksichtigen sein.</p> <p><u>Position Sanofi</u></p> <p>Die signifikanten Verbesserungen des Milz- und Lebervolumens sowie der DL_{CO} in beiden Studien lassen sich nicht durch den Placeboeffekt erklären. Sie zeigen vielmehr, dass Olipudase alfa bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist.</p> <p>An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass es sich bei ASMD um eine chronische, progrediente Erkrankung handelt. Die Schwere der Symptomatik kann zwar zwischen den Patienten variieren und hängt auch mit dem vorliegenden ASMD-Typ zusammen, dennoch schreitet die Erkrankung ohne Behandlung bei allen Patienten</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens 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, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbe gründende, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds vorgelegt.</p> <p>Aus der Studie ASCEND-Peds ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung liegt keine Kontrollgruppe für eine vergleichende Bewertung vor.</p> <p>In der Studie ASCEND-Peds traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Zunahme der altersabhängigen Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 beobachtet werden. Während die Werte zu Baseline überwiegend, auf eine unterdurchschnittliche körperliche Entwicklung der Kinder im Vergleich zur Normbevölkerung schließen lassen, haben sich am Ende der Studie ASCEND-Peds die anthropometrischen Werte an die Referenzpopulation altersgleicher Kinder der Normbevölkerung angenähert.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unaufhörlich weiter fort. Die vermeintlichen Verbesserungen im Placebo-Arm der ASCEND-Studie sind dementsprechend keinesfalls mit einer Verbesserung der Erkrankung zu erklären. Dies zeigt sich insbesondere bei den Endpunkten zur Organvergrößerung und -funktion, für die sich im Placebo-Arm keine Veränderung zeigt. In der Studie ASCEND-Peds verbessern sich diese Endpunkte ebenfalls deutlich, wodurch eine vergleichbare Wirksamkeit von Olipudase alfa bei Kindern gezeigt werden kann.</p>	<p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant aufgrund des Risikos einer Splenektomie und der Gefahr einer Milzruptur.</p> <p>Durch die Gabe von Olipudase alfa zeigt sich eine relevante Reduktion des Milzvolumens zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Insgesamt können die vorgelegten Daten zur Körpergröße sowie zum Milzvolumen dennoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im direkten Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf möglich ist.</p> <p>In der Studie ASCEND-Peds wurden zudem Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik mittels PedsQL Multidimensional Fatigue Scale und PedsQL Pediatric Pain Questionnaire erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem für die pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument PedsQL erhoben. In der vorliegenden Bewertung lassen sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Studiendesigns allerdings keine validen Aussagen zu diesen Endpunkten ableiten.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Olipudase alfa zum Teil schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Keine Person brach die Behandlung aufgrund von UE ab. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>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, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
S. 65	<p>Der im Nutzendossier vorgeschlagene Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p><u>Anmerkung</u></p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens 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, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungs begründende, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA gibt an, dass er den Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigen kann, da sich in der ASCEND-Studie in den von ihm als patientenrelevant erachteten Endpunkten keine signifikanten Unterschiede zum Vorteil von Olipudase alfa gezeigt haben. Dementsprechend läge kein Effekt vor, der zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von der erwachsenen auf die pädiatrische Population übertragen werden könne. Des Weiteren seien in der ASCEND-Peds-Studie ebenfalls Patienten mit ASMD-Typ A/B eingeschlossen, während in der ASCEND-Studie nur Patienten mit Typ B eingeschlossen wurden. Zudem würden sich die pädiatrischen Patienten in ihrer Krankheitsschwere von den Erwachsenen unterscheiden.</p> <p><u>Position Sanofi</u></p> <p>Angesichts des Mangels an krankheitsmodifizierenden Therapien bei ASMD und der ersten positiven Daten zu Olipudase alfa aus der Phase-Ib-Studie wurde es nicht als ethisch vertretbar erachtet, eine Placebo-Studie bei pädiatrischen Patienten durchzuführen, da zudem die Krankheitslast höher und der Phänotyp oftmals schwerer ist als bei erwachsenen Patienten. Generell sei angemerkt, dass pivotale Studien bei seltenen Erkrankungen üblicherweise weniger</p>	<p>Aus der Studie ASCEND-Peds ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung liegt keine Kontrollgruppe für eine vergleichende Bewertung vor.</p> <p>In der Studie ASCEND-Peds traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Zunahme der altersabhängigen Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 beobachtet werden.</p> <p>Durch die Gabe von Olipudase alfa zeigt sich eine relevante Reduktion des Milzvolumens zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Insgesamt können die vorgelegten Daten zur Körpergröße sowie zum Milzvolumen dennoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im direkten Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf möglich ist.</p> <p>In der Studie ASCEND-Peds wurden zudem Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik mittels PedsQL Multidimensional Fatigue Scale und PedsQL Pediatric Pain Questionnaire erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem für die</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten einschließen und es sich häufiger um Studien in einer früheren Phase mit einem nicht-randomisierten, einarmigen und unverblindeten Design handelt [36].</p> <p>Der in der Nutzenbewertung vorgeschlagene Evidenztransfer folgt dem Vorgehen der EMA, die im EPAR die Ergebnisse der erwachsenen und der pädiatrischen Patienten als vergleichbar und den Evidenztransfer als ausreichend gestützt und gerechtfertigt einstuft [7]. Für einen Evidenztransfer muss gezeigt werden, dass bei vergleichbarer Pathophysiologie und bei gleichem Wirkmechanismus die Richtung des Effektes bei der Quell- und bei der Zielpopulation in die gleiche Richtung weist. Eine vollständige Vergleichbarkeit der Populationen, beispielsweise hinsichtlich des Schweregrades, ist dafür keine Voraussetzung und gerade aufgrund der Tatsache, dass man die Wirksamkeit von einer erwachsenen Population auf Kinder und Jugendliche überträgt, auch kaum zu erfüllen.</p> <p>Dass der Behandlungseffekt von Olipudase alfa bei Kindern und Jugendlichen in die gleiche Richtung weist wie bei Erwachsenen, wurde in der Studie ASCEND-Peds gezeigt. So zeigt sich in ASCEND-Peds eine 49 %-ige Reduktion der Milzgröße in der gesamten Studienpopulation (Jugendliche: 46,9 %, Kinder: 46 %, Kleinkinder: 54,6 %) (ASCEND 39,5 %). Die DL_{CO} verbesserte sich von Baseline zu Woche 52 in der gesamten Studienpopulation der ASCEND-Peds-</p>	<p>pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument PedsQL erhoben. In der vorliegenden Bewertung lassen sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Studiendesigns allerdings keine validen Aussagen zu diesen Endpunkten ableiten.</p> <p>Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Olipudase alfa zum Teil schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Keine Person brach die Behandlung aufgrund von UE ab. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise ist der einarmigen Studie ASCEND-Peds ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Bewertung eingeschränkt.</p> <p>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 Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie um 33 % (Jugendliche: 28 %, Kinder: 35,4 %) (ASCEND 22 %). Bei ASCEND-Peds war eine 41 %-ige Reduktion des Lebervolumens (Jugendliche: 41,3 %, Kinder: 36,7 %, Kleinkinder: 45,1 %) zu beobachten (ASCEND 28,1 %).</p> <p>Insgesamt kann also festgestellt werden, dass die Daten der ASCEND- und ASCEND-Peds- sowie der Phase-Ib/LTS-Studien bei vergleichbarer Pathophysiologie und bei gleichem Wirkmechanismus konsistent sind und somit die Voraussetzungen für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von den erwachsenen auf die pädiatrischen Patienten gegeben ist.</p>	<p>wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p>IQWiG-Bericht S. 6</p>	<p>Die aus den gewählten Publikationen abgeleitete Geburtsprävalenz für ASMD ist mit Unsicherheit belegt, es liegt potenziell eine Unterschätzung der tatsächlichen Geburtsprävalenz vor.</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG kritisiert die Auswahl von Publikationen zur Herleitung einer Geburtsprävalenz und gibt an, dass die Daten älteren Datums seien und der Faktor Migration nicht berücksichtigt sei. Dabei wird bei Poorthuis et al. [37] kritisiert, dass die Immigration der vergangenen Jahrzehnte möglicherweise aus Regionen mit anderen Prävalenzen erfolgte und so die Prävalenz im Betrachtungsland</p>	<p><u>Patientinnen und Patienten mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beeinflusste. Gleichzeitig stellt das IQWiG fest, dass in der Studie von Poupetová et al. [38] die Migration im Beobachtungszeitraum [aufgrund der lokalen politischen Situation] stark eingeschränkt war. Zusätzliche Unsicherheit bestünde bei beiden Publikationen, da die Mortalität in den untersuchten Geburtenkohorten nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Des Weiteren merkt das IQWiG an, dass sich aus den identifizierten, aber nicht berücksichtigten Studien Hinweise darauf ergeben, dass die Geburtsprävalenz von ASMD auch höher liegen kann. Hierbei bezieht es sich insbesondere auf die Studien von Burton et al. [39] und Wittmann et al. [40] in denen die Geburtsprävalenz mittels Neugeborenen-Screening ermittelt wird. Obwohl das IQWiG bestätigt, dass die Angaben aus diesen beiden Studien mit hoher Unsicherheit behaftet sind, können sie seiner Meinung nach zur Abschätzung der Prävalenz hinzugezogen werden.</p> <p>Das IQWiG geht weiterhin davon aus, dass auch asymptomatische Patienten zur Zielpopulation zu rechnen seien, da sich das Anwendungsgebiet von Olipudase alfa auf Manifestationen der Erkrankung unabhängig von der Symptomatik beziehe. In den Studien von Poorthuis et al. und Poupetová et al. sei zudem unklar, inwieweit die Patienten symptomatisch waren. Eine reine symptomunabhängige Frühdiagnostik sei nur bei Neugeborenen-Screenings, wie bei Burton et al. und Wittmann et al., möglich.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position Sanofi</u></p> <p>Die Kritik des IQWiGs an den zur Herleitung der Prävalenz von ASMD ausgewählten Publikationen ist größtenteils nicht nachvollziehbar. So sind Immigration und Sterblichkeit zwar Faktoren, die in den gewählten Publikationen von Poorthuis et al. und Poupetová et al. nicht berücksichtigt werden, dennoch stellen diese Studien eine solide und aussagekräftige Datengrundlage zur Abschätzung der ASMD-Prävalenz dar.</p> <p>Denn es ist zwar möglich, dass sich die Migration im Vergleich zu den Beobachtungszeiträumen in den Studien verändert hat, dennoch ist nicht zu erwarten, dass sich die Geburtsprävalenz der ASMD durch die Migration signifikant verändert hat. Es handelt sich bei ASMD trotz unterschiedlicher Prävalenzen in verschiedenen ethnischen Gruppen um eine äußerst seltene Erkrankung, so dass selbst die Berücksichtigung einer gesteigerten Migration nicht das Potential hätte, die Prävalenz in Deutschland grundlegend zu verändern.</p> <p>Die vom IQWiG herangezogene Publikation von Burton et al. weist gravierende Schwächen auf und kann zur Abschätzung der Prävalenz in Deutschland nicht verwendet werden. Bei ASMD handelt es sich um eine genetische Erkrankung mit unklarer Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp. Dies zeigt sich auch in der Studie von Burton</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>et al., bei der lediglich 2 der gefundenen Mutationen eindeutig mit ASMD Typ B assoziiert sind. Bei den anderen 5 Neugeborenen mit reduzierter Sphingomyelinase-Aktivität hingegen waren die Mutation bislang unbekannt und es lassen sich daher keine Rückschlüsse auf ein tatsächliches Auftreten einer manifesten ASMD, deren mögliche Ausprägung und den ASMD-Typ ziehen.</p> <p>In Deutschland ist ASMD derzeit nicht Teil des sogenannten erweiterten Neugeborenen-Screenings [41], das heißt, dass eine Analyse der Sphingomyelin-Aktivität und eine etwaige Genanalyse zur Bestimmung der vorliegenden <i>SMPD1</i>-Mutation nur dann durchgeführt wird, wenn es einen begründeten Verdacht auf ASMD gibt. Diese Verdachtsdiagnose wird in Deutschland üblicherweise erst bei Vorliegen von Symptomen gestellt [42]. Neugeborenen-Screenings, wie sie von Burton et al. und auch Wittmann et al. berichtet werden, entsprechen daher nicht dem deutschen Versorgungskontext. Zudem betont das IQWiG selbst, dass die Angaben zur Geburtsprävalenz aus den beiden Studien mit hoher Unsicherheit behaftet sind, insbesondere da Burton et al. eine Geburtsprävalenz auf Basis von 2 identifizierten Fällen ableiten. Aus den genannten Gründen ist die vom IQWiG postulierte Obergrenze höchst unsicher und die Berechnung auf Basis der zitierten Studien nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus stellt sie nach den Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag entsprechender Fachärzte eine massive Überschätzung dar und ist daher nicht geeignet, einen</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zuverlässigen Bezugsrahmen für die reale ASMD-Prävalenz in Deutschland zu liefern.	
IQWiG-Bericht S. 8	<p>Die Studie auf Basis von Patientenakten in Deutschland kann nicht nachvollzogen werden und wird nicht für die Bewertung berücksichtigt</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG gibt an, dass die Erhebungen der Studie auf Basis von Patientenakten (im Folgenden Epidemiologie-Bericht) [43] nicht nachvollzogen werden können, da wichtige Angaben zur Datenquelle und weiteren deskriptiven Verteilungsparametern der Stichprobe, insbesondere eine nach Altersgruppen stratifizierte Darstellung der Fallzahlen in ASMD Typ A/B und B, fehlen.</p> <p><u>Position Sanofi</u></p> <p>Die Daten aus dem Epidemiologie-Bericht stammen aus dem deutschen Versorgungskontext und stellen reale Behandlungsfälle dar. Sie sind daher für eine Annäherung an die möglichen Patientenzahlen eine sinnvolle Richtgröße. Die für den Bericht herangezogenen Patientenakten stammen von zwei klinischen</p>	<p><u>Patientinnen und Patienten mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fachexperten auf dem Gebiet der lysosomalen Speicherkrankheiten. Wie dem Bericht auch zu entnehmen ist, deckt dieser ca. 75 % aller bekannten ASMD-Patienten in Deutschland ab. Auf 100 % hochgerechnet ergibt sich demnach eine Patientenzahl von 60 Patienten. Diese Zahl liegt nur leicht unterhalb der aus der Literatur abgeleiteten Spanne von 67 – 77 in der GKV und ist damit im Sinne einer externen Validierung zu deren Plausibilisierung geeignet.</p> <p>Trotz bestehender Unsicherheiten über die tatsächliche Anzahl der realen ASMD-Fälle in Deutschland zeigt der Epidemiologie-Bericht auch, dass es sich bei der vom IQWiG vorgeschlagenen Obergrenze von 461 Patienten eindeutig um eine massive Überschätzung handelt. Auf Basis der aus der Literatur abgeleiteten Prävalenz für ASMD und der Erhebung im Epidemiologie-Bericht erscheint es in höchstem Maße unplausibel, dass es an die 400 nicht-diagnostizierte ASMD-Patienten in Deutschland geben soll. Nach Schätzungen der <i>National Niemann Pick Disease Foundation (NNPDF)</i> werden weltweit etwa 1200 ASMD-Patienten angenommen. Dass etwas mehr als ein Drittel dieser Patienten in Deutschland leben soll, ist höchst unplausibel [44].</p> <p>Vor diesem Hintergrund, stellen die im Nutzendossier angegebenen Patientenzahlen die derzeit bestmögliche und valideste Annäherung dar.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-Bericht S. 10	<p>Bewertung der Jahrestherapiekosten ausschließlich auf Basis der Gewichtsdaten des Mikrozensus und der Zulassung der 20-mg-Durchstechflasche (DSF)</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt bei der Bewertung der Jahrestherapiekosten ausschließlich die Angaben aus dem Nutzendossier, die auf den Gewichtsdaten aus dem Mikrozensus und der Zulassung der 20-mg-Durchstechflasche basieren. Weder die zusätzlichen Angaben zu den Patientengewichten noch die bereits zur Zulassung bei der EMA eingereichte 4-mg-Durchstechflasche werden erwähnt.</p> <p><u>Position Sanofi</u></p> <p>Die vom IQWiG angegebenen Jahrestherapiekosten stellen nicht die Versorgungsrealität dar, sondern liegen deutlich über den tatsächlich anfallenden Kosten. Wie den zusätzlichen Angaben im Nutzendossier zu entnehmen ist, haben behandlungsbedürftige ASMD-Patienten im Durchschnitt ein geringeres Körpergewicht als der durchschnittliche Bundesbürger nach Mikrozensus. Im Nutzendossier wird anhand der Zulassungsstudien ASCEND und</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ASCEND-Peds, des Epidemiologie-Berichts [43] und einer Natural-History-Studie [10, 11] dargelegt, dass insbesondere behandlungsbedürftige Patienten ein unterdurchschnittliches Körpergewicht aufweisen.</p> <p>Sanofi hat des Weiteren die Einführung einer geringeren Wirkstärke mit 4 mg Olipudase alfa pro Durchstechflasche bei der EMA zur Zulassung eingereicht, welche die genauere Abbildung niedriger, körperlengewichtsabhängiger Dosierungen ermöglichen wird. Die Einführung wird für August 2023 erwartet.</p> <p>Die Kombination der Durchschnittsgewichte von ASMD-Patienten aus der Versorgungsrealität bzw. aus den Zulassungsstudien mit der genaueren körperlengewichtsabhängigen Dosierung durch die Einführung der 4-mg-Durchstechflasche zeigt, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgung deutlich geringer ausfallen werden als in der Bewertung des IQWiG dargestellt.</p> <p>Die Jahrestherapiekosten basierend auf den Durchschnittswerten des Mikrozensus und ohne Berücksichtigung der 4-mg-Durchstechflasche belaufen sich im 1. Jahr auf 247.010,40 € - 984.139,38 € und im 2. Jahr auf 305.543,67 € - 1.222.174,68 €.</p> <p>Basierend auf realistischen Gewichtsdaten aus den im Dossier erwähnten Studien (ASCEND und ASCEND-Peds) ergeben sich dagegen bereits unter Zugrundelegung der aktuell verfügbaren 20-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mg-Durchstechflasche erheblich niedrigere Kosten. Die Jahrestherapiekosten betragen im 1. Jahr 247.010,40 € - 815.563,56 €, es ergeben sich dadurch Einsparungen von 17 % (Erwachsene), 19 % (Kinder: 6 - < 12 Jahre) und 21 % (Jugendliche: 12 - < 18 Jahre). Im 2. Jahr betragen die Jahrestherapiekosten 305.543,67 € - 1.018.478,90 € und die Einsparungen belaufen sich auf 17 % (Erwachsene), 20 % (Kinder: 6 - < 12 Jahre) und 22 % (Jugendliche: 12 - < 18 Jahre).</p> <p>Durch die Einführung der 4-mg-Durchstechflasche werden die Kosten nochmal deutlich niedriger ausfallen als durch die Verwendung des realen Körpergewichts als Berechnungsgrundlage allein. Es ergeben sich im 1. Jahr Jahrestherapiekosten von 174.425,13 € - 795.106,29 €, die verglichen mit den Kosten basierend auf dem Mikrozensus und ohne Verfügbarkeit der 4-mg-Durchstechflasche um 19 – 31 % niedriger sein werden. Im 2. Jahr fallen Kosten von 224.282,15 € - 998.976,51 € an, die dann im Vergleich um 18 – 28 % geringer sein werden.</p> <p>Um die Versorgungsrealität besser abzubilden, sollten die Jahrestherapiekosten auf den Gewichtsdaten von ASMD-Patienten (z. B. aus den Zulassungsstudien) und der Verfügbarkeit der 4-mg-Durchstechflasche kalkuliert werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, et al. (2004): The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*; 114(6):e672-7.
2. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O (2017): Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis*; 12(41):1-13.
3. Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al-Sayed M, Schiff M, et al. (2016): Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Molecular genetics and metabolism*; 118(3):206-13.
4. Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, Simonaro C, Desnick RJ, McGovern MM (2006): Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr*; 149(4):554-9.
5. Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu W-L, Lidove O, Lukacs Z, et al. (2019): Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Molecular genetics and metabolism*; 126(2):98-105.
6. Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, Diaz GA, Lippa N, Thurberg BL, et al. (2015): Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*; 116(1-2):88-97.
7. European Medicines Agency (EMA) (2022): Xenpozyme: EPAR-Public assessment report. [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xenpozyme-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. McGovern MM, Lippa N, Bagniella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP (2013): Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genetics in Medicine*; 15(8):618-23.
9. Jones SA, McGovern M, Lidove O, Giugliani R, Mistry PK, Dionisi-Vici C, et al. (2020): Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy. *Molecular genetics and metabolism*; 131(1-2):116-23.
10. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, et al. (2008): A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics*; 122(2):e341-9.
11. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B, Giugliani R, Mengel KE, Vanier MT, et al. (2021): Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. *Orphanet J Rare Dis*; 16(1):1-14.
12. Kapetanakis V, Shukla P, Fournier M, Folse H, Hoyek Ne, Jacob RP (2021): Analysis of Overall Survival (OS) in Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency Type B Using the Standardized Mortality Ratio Method. *Journal of Inherited Metabolic Disease*; 44(S1):171-2.

13. Pokrzywinski R, Hareendran A, Nalysnyk L, Cowie S, Crowe J, Hopkin J, et al. (2021): Impact and burden of acid sphingomyelinase deficiency from a patient and caregiver perspective. *Scientific Reports*; 11(1):1-13.
14. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. (2004): Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*; 41(4 Suppl 5):4-14.
15. Grabowski GA, Kacena K, Cole JA, Hollak CE, Zhang L, Yee J, et al. (2009): Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/algucerase in patients with Gaucher disease type 1. *Genet Med*; 11(2):92-100.
16. Wasserstein MP, Barbato A, Gallagher RC, Giugliani R, Guelbert NB, Hennermann JB, et al. (2022): Two-year results of the ASCEND trial of olipudase alfa adults with chronic acid sphingomyelinase deficiency show parallel improvements in former placebo patients and further improvement in continuing olipudase alfa patients. *Molecular genetics and metabolism*; 135(2):126.
17. Truman J-P, Al Gadban MM, Smith KJ, Hammad SM (2011): Acid sphingomyelinase in macrophage biology. *Cellular and Molecular Life Sciences*; 68(20):3293-305.
18. Traila D, Oancea C, Tudorache E, Mladinescu OF, Timar B, Tudorache V (2018): Clinical profile of unclassifiable interstitial lung disease: Comparison with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *J Int Med Res*; 46(1):448-56.
19. Panopoulos S, Bournia VK, Konstantonis G, Fragiadaki K, Sfrikakis PP, Tektonidou MG (2018): Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort. *Autoimmun Rev*; 17(8):816-20.
20. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL (2017): Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*; 56(3):344-50.
21. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan AT, Bancal C, Marchand-Adam S, Crestani B (2018): Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*; 27(147)
22. Hollak CE, de Sonnaville ES, Cassiman D, Linthorst GE, Groener JE, Morava E, et al. (2012): Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. *Molecular genetics and metabolism*; 107(3):526-33.
23. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, et al. (2015): Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) - Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol*; 42(11):2168-71.
24. Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier JF, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. (2017): French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version. *Rev Mal Respir*; 34(8):900-68.
25. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. (2017): Guidelines for the Medical Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*; 53(5):263-9.
26. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. (2018): Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*; 68:203-8.

27. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, Arash-Kaps L, Barbato A, Gallagher RC, et al. (2022): A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: one-year results. *Genetics in medicine*; 24(7):1425-36.
28. Slade A, Isa F, Kyte D, Pankhurst T, Kerecuk L, Ferguson J, et al. (2018): Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*; 13(1):61.
29. O'Hara J, Martin AP, Nugent D, Witkop M, Buckner TW, Skinner MW, et al. (2021): Evidence of a disability paradox in patient-reported outcomes in haemophilia. *Haemophilia*; 27(2):245-52.
30. Martin A, Mulhern B, Shaikh A, Asghar S, O'Hara J, Pedra G, et al. (2019): Disease State Adaptation Experienced By Patients with Hemophilia: Literature Review and Expert Consensus. *Blood*; 134:5801.
31. US Food & Drug Administration - Center For Drug Evaluation And Research (2022): Xenopzyme - Integrated Review. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761261Orig1s000IntegratedR.pdf.
32. Cowie S, Hopkin J, Donnelly C (2022): Patient Reported Outcomes - Pediatric Experience with Olipudase alpha, INPDA Webinar National Neimann Pick Disease Foundation. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: <https://nnpdf.org/wp-content/uploads/2022/05/INPDA-Webinar-PRO-in-pediatric-ASMD-patients-who-have-taken-olipudase-alfa-PDF.pdf>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_BAnz.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 790 Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3051/2019-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib-D-450.pdf.
36. Logviss K, Krievins D, Purvina S (2018): Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. *PLoS One*; 13(4):e0194494.
37. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. (1999): The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*; 105(1-2):151-6.

38. Poupetová H, Ledvinová J, Berná L, Dvůráková L, Kozich V, Elleder M (2010): The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis*; 33(4):387-96.
39. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, Waggoner D, Tinkle B, Braddock SR, et al. (2017): Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *J Pediatr*; 190:130-5.
40. Wittmann J, Karg E, Turi S, Legnini E, Wittmann G, Giese AK, et al. (2012): Newborn screening for lysosomal storage disorders in Hungary. *JIMD Rep*; 6:117-25.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2848/Kinder-RL_2022-04-21_iK-2022-06-23.pdf.
42. Mengel E, Muschol N, Weinhold N, Ziagaki A, Antoni B, Langer L, et al. (2022): Burden of illness of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): A retrospective chart review study in Germany. *Journal of Inherited Metabolic Disease*; 45(S1):1-870.
43. Mengel E (2022): Charakterisierung der ASMD-Patientenpopulation in Deutschland. SphinCS Lyso gemeinnützige UG (Haftungsbeschränkt). [Data on file].
44. National Niemann Pick Disease Foundation (2021): Niemann-Pick Disease Overview - ASMD Types A (NPA) and B (NPB). [Zugriff: 17.01.2023]. URL: <https://nnpdf.org/diseases/>.

5.2 Stellungnahme der Medizinischen Hochschule Hannover

Datum	<< 18.01.2023>>
Stellungnahme zu	<< Olipudase alfa/Xenpozyme >>
Stellungnahme von	<< <i>Medizinische Hochschule Hannover</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die nun mögliche Therapie mit Olipudase Alfa ist die einzige kausale Therapieoption für M. Niemann-Pick Typ AB/B, es besteht ein erheblicher unmet need bei dieser Erkrankung, den die neue Therapie reduziert. Eine wesentliche Limitation der Enzyersatztherapie stellt die fehlende Adressierung von ZNS-Symptomen dar, da das Enzym die Blut-Hirn Schranke nicht zu überwinden vermag. Wie auch bei den anderen lysosomalen Speichererkrankungen, hat die Enzyersatztherapie bei M. Niemann-Pick Typ AB/B das Potential, den natürlichen (extrazerebralen) Krankheitsverlauf erheblich zu modulieren.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21, Z 15 und S. 22, Z.39	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus meiner Sicht ist die objektivierte (via MRT) Leber- und Milzgröße mittelbar patientenrelevant, insbesondere bei kleinen Kindern/Säuglingen. Bei Organomegalie kann es zu erheblichen Ernährungs-/Verdauungsproblemen kommen, eine Abnahme der Lebergröße um 30% kann klinisch einen erheblichen Unterschied machen, sofern eine ausgeprägte Hepatomegalie vorliegt. Auch trägt eine Organomegalie zu Problemen und Verzögerungen in der motorischen Entwicklung bei, indem Bewegungen erschwert werden. Eine 30%ige Abnahme der Organgröße kann aus meiner Sicht für den Patienten einen erheblichen Vorteil darstellen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Einbeziehung von Leber- und Milzgröße als indirekt patientenrelevante Parameter in die Beurteilung und Nutzenbewertung.</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p><u>Milzvolumen</u></p> <p>Das Milzvolumen wurde in der Studie ASCEND mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens wurde in der Studie ASCEND als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie ASCEND zusätzlich eine präspezifizierte Responderanalyse vor. Als Responder werden diejenigen Personen gezählt, die zu Woche 52 eine Reduktion der Milzgröße $\geq 30\%$ erreichten. Im Interventionsarm der Studie ASCEND zeigten 17 von 18 Personen eine Reduktion der</p>

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Milzgröße ≥ 30 %. Im Kontrollarm erreichte keine Person eine Reduktion der Milzgröße ≥ 30 %.</p> <p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Für Olipudase alfa konnte jedoch keine Verbesserung der Symptomatik oder der Lebensqualität gezeigt werden.</p> <p>Ungeachtet dessen ist eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens 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).</p> <p>Aufgrund der fehlenden Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität ist der gezeigte Vorteil für den Endpunkt Milzvolumen jedoch in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar.</p>

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Lebervolumen</u></p> <p>Das Lebervolumen wurde in der Studie ASCEND mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens zeigte sich in der Studie ASCEND zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.</p> <p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebervolumens verbunden mit einer für 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. Auch wenn 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>b) <u>Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p><u>Milzvolumen</u></p> <p>Das Milzvolumen wurde in der Studie ASCEND-Peds mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigen der Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens eine Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 52 festgestellt werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ungeachtet dessen ist eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens 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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Lebervolumen</u></p> <p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebervolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender</p>

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Auch wenn 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.</p> <p>In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens eine Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 52 festgestellt werden. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.</p>

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16 , Tabelle	<p>Anmerkung:</p> <p>Künftig wird durch mehr Awareness unter den Kinderärzten die Diagnose in früherem Lebensalter gestellt werden. In Analogie zu anderen lysosomalen Speichererkrankungen ist davon auszugehen, dass dadurch sich das Outcome erheblich verbessert. Möglicherweise wird die ASMD in den nächsten Jahren in den Katalog der Zielerkrankungen des Neugeborenen-Massenscreenings in Deutschland aufgenommen, da die Kriterien für ein Neugeborenen-Screening nach Wilson & Jungner (1) mit Existenz einer Behandlungsoption erfüllt sind. Dies wird eine noch frühere Diagnosestellung mit entsprechendem frühen Therapiebeginn ermöglichen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In die Studie ASCEND-Peds als zulassungsrelevante Publikation sind ältere Kinder eingegangen. Aus meiner Sicht wird durch künftige frühere Diagnosestellung und früherer Therapiebeginn ein noch besserer Effekt erzielt werden können, der mögliche Therapiererfolg wird möglicherweise unterschätzt, was im Dossier Erwähnung finden könnte.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWIG Dossier S. 8, Z. 7	<p>Anmerkung: Es wird von 461 Patienten aktuell in Deutschland ausgegangen. Aus meiner Sicht ergibt sich diese Zahl aus der Multiplikation der Inzidenz von ASMD mit einer Lebenserwartung von 60-70 Jahren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Diese Zahl ist aus meiner Sicht höchstwahrscheinlich überschätzt, da die ASMD-Patienten mit neurologischer Symptomatik aufgrund eines neurodegenerativen Verlaufs keine normale Lebenserwartung haben, auch die Kardiomyopathie/Herzklappenerkrankung kann lebensverkürzend sein. Zudem müssen wahrscheinlich einige Patienten mit mildem Verlauf gar nicht mit Olipudase Alfa behandelt werden. Daher sollte die Zahl nach unten korrigiert werden, bzw. angemerkt werden, dass die Patientenzahl wahrscheinlich erheblich überschätzt wurde.</p>	<p><u>Patientinnen und Patienten mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Scarpa M, Bonham JR, Dionisi-Vici C, Prevot J, Pergent M, Meyts I, Mahlaoui N, Schielen PCJl. Newborn screening as a fully integrated system to stimulate equity in neonatal screening in Europe. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Jan 28;13:100311. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100311. PMID: 35199083; PMCID: PMC8841274.

5.3 Stellungnahme PD Dr. Dr. Francesco Bonella

Datum	20. Januar.2023
Stellungnahme zu	Olipudase alfa (Xenpozyme®)
Stellungnahme von	<i>Priv.-Doz-. Dr. Dr. med. Francesco Bonella, Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen, Essen</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Dr. Bonella

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) liegt ein genetisch bedingter Mangel des Enzyms saure Sphingomyelinase vor, was dazu führt, dass Sphingomyelin in den Zellen der Monozyten-Makrophagen-Linie akkumuliert [1]. Durch die Anhäufung von lipidbeladenen funktionell-gestörten Makrophagen im Alveolarraum wird der Gasaustausch behindert [2]. Der gestörte Gasaustausch (Diffusionsstörung) und die Unfähigkeit der Lunge, sich richtig zu entfalten, sind Merkmale einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD). Als Folge leiden die Patienten unter Kurzatmigkeit und Atemnot, wiederkehrenden Atemwegsinfekten und sind in ihren alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt. Die respiratorische Insuffizienz ist Haupttodesursache bei ASMD zusammen mit Leberversagen [3].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Dr. Bonella

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22	<p>Anmerkung:</p> <p>In der am 2. Januar 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Olipudase alfa, der als Enzymersatztherapie 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 ist, stellte der G-BA die Patientenrelevanz des primären Endpunkts der Studie ASCEND „prozentuale Veränderung der DL_{CO}“ in Frage.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bei der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) handelt es sich um einen Lungenfunktionstest, um Veränderungen in der Funktion der Alveolarmembran zu ermitteln [4]. Die DL_{CO} ist ein anerkannter klinischer Endpunkt bei verschiedenen interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD), da Veränderungen beim Gasaustausch (Transferfaktor) an der Alveolarmembran bestmöglich erfasst werden. Bei gewissen ILD, die zum Beispiel mit systemischem Rheuma oder mit alveolärer Füllung (Alveolarproteinose) assoziiert sind, dient die DL_{CO} als präziserer Biomarker für die Einschätzung der Krankheitsaktivität und der Prognose [5-7]. Bei ASMD und bei anderen interstitiellen Lungenerkrankungen ist eine verschlechterte DL_{CO} mit</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p><u>Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO})</u></p> <p>Bei der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) handelt es sich um einen Lungenfunktionstest, um Veränderungen in der Funktion der Alveolarmembran zu ermitteln.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Dr. Bonella

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erheblicher Morbidität und Mortalität assoziiert [8]. Darüber hinaus korreliert die DL_{CO} mit den Atembeschwerden und Scores (Disease severity score DSS) [5, 9]. Ein Großteil der ASMD Patienten haben eine verschlechterte DL_{CO} (< 70% des Sollwertes) und weisen Merkmale einer ILD auf, am ehesten vergleichbar mit nicht-spezifischer interstitieller Pneumonie (NSIP) und Alveolärem Füllungssyndrom (PAP). Diese ILD Formen führen zur progressiven Atemnot, Dyspnoe, wiederkehrenden Atemwegsinfekten, Langzeit Sauerstoffbedarf (LTOT) und fortschreitendem Lungenversagen [10].</p> <p>Aus meiner Sicht ist eine durch Olipudase alfa erreichte Verbesserung der DL_{CO} um 22% (Woche 52 im Vergleich zu Baseline; 19 % Verbesserung im Vergleich zu Placebo, p < 0,0004) ein klinisch hochrelevantes Ergebnis und relevant für Patienten mit ASMD. Bei verschiedenen klinischen Studien zu interstitiellen Lungenerkrankungen werden Verbesserungen über 5% bei Patienten mit ILD unter Therapie selten betrachtet [11-15]. Eine Verbesserung um 22% entspricht einer Besserung der respiratorischen Insuffizienz und hat ohne Zweifel einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Eine derartige Verbesserung der DL_{CO}, wie sie durch Olipudase alfa bei Patienten mit ASMD erreicht wurde, konnte bislang mit keiner zugelassenen Therapie gezeigt werden.</p> <p>Aufgrund der pulmonalen Pathophysiologie der ASMD und der deutlichen Assoziation mit einer ausgeprägten Morbidität und</p>	<p>Der Endpunkt Prozentuale Veränderung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) wurde in der Studie ASCEND als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der DL_{CO} zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie ASCEND zusätzlich eine präspezifizierte Responderanalyse vor. Als Responder werden diejenigen Personen gezählt, die zu Woche 52 eine Verbesserung der DL_{CO} um ≥ 15 % erreichten. Im Interventionsarm der Studie ASCEND zeigten 5 von 18 Personen eine Verbesserung der DL_{CO} um ≥ 15 %. Im Kontrollarm erreichte keine Person eine Verbesserung der DL_{CO} um ≥ 15 %.</p> <p>Der DL_{CO} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt für Erwachsene mit ASMD wegen der nicht ausreichenden Surrogatvalidierung lediglich ergänzend.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Dr. Bonella

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mortalität betrachte ich die DLco als einen patientenrelevanten Endpunkt (Patient related outcome) bei ASMD und nicht nur ein Laborparameter, wie im Bericht auf Seite 22 der Nutzenbewertung dargelegt wurde.</p> <p>Zusammenfassend führte die Therapie mit Olipudase alfa zu einer effektiven Umkehrung des Krankheitsprozesses mit einer konsistenten funktionellen Verbesserung gegenüber Placebo und dem Ausgangswert, mit beindruckenden Ergebnissen in Bezug auf die Lungenbeteiligung.</p>	<p>b) <u>Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p><u>Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO})</u></p> <p>Bei der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) handelt es sich um einen Lungenfunktionstest, um Veränderungen in der Funktion der Alveolarmembran zu ermitteln.</p> <p>Der DL_{CO} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der DL_{CO} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Surrogatvalidierung lediglich ergänzend.</p> <p>Der Endpunkt Prozentuale Veränderung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben. In der einarmigen Studie ASCEND-Peds</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Dr. Bonella

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der DL_{CO} eine Verbesserung von Baseline zu Woche 52 festgestellt werden.</p> <p>Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, McGovern MM. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 2004; 114(6): e672-677.
2. Griese M, Bonella F, Costabel U, de Blic J, Tran NB, Liebisch G. Quantitative Lipidomics in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(7): 881-887.
3. Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al-Sayed M, Schiff M, Imrie J, Mabe P, Takahashi T, Mengel KE, Giugliani R, Cox GF. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab* 2016; 118(3): 206-213.
4. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, MacIntyre NR, Thompson BR, Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017; 49(1).
5. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med* 2011; 105(12): 1908-1916.
6. Chan C, Ryerson CJ, Dunne JV, Wilcox PG. Demographic and clinical predictors of progression and mortality in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2019; 19(1): 192.
7. Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2018; 27(148).
8. Panopoulos S, Bournia VK, Konstantonis G, Fragiadaki K, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort. *Autoimmunity reviews* 2018; 17(8): 816-820.
9. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(7): 752-762.
10. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, Molina-Molina M, Myers JL, Nicholson AG, Ryerson CJ, Strek ME, Troy LK, Wijsenbeek M, Mammen MJ, Hossain T, Bissell BD, Herman DD, Hon SM, Kheir F, Khor YH, Macrea M, Antoniou KM, Bouros D, Buendia-Roldan I, Caro F, Crestani B, Ho L, Morisset J, Olson AL, Podolanczuk A, Poletti V, Selman M, Ewing T, Jones S, Knight SL, Ghazipura M, Wilson KC. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(9): e18-e47.
11. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, Hoyles RK, Parfrey H, Renzoni EA, Kokosi M, Wells AU, Ashby D, Szigeti M, Molyneaux PL, Investigators R. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-

- dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2023; 11(1): 45-54.
12. Matson SM, Baqir M, Moua T, Marll M, Kent J, Iannazzo NS, Boente RD, Donatelli JM, Dai J, Diaz FJ, Demoruelle MK, Hamblin MB, Mathai SK, Ryu JH, Pope K, Walker CM, Lee JS. Treatment outcomes for rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease; a real-world, multisite study of the impact of immunosuppression on pulmonary function trajectory. *Chest* 2022.
 13. Ma X, Tang R, Luo M, Zeng Z, Shi Y, Tang B, Xiao R. Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology* 2021; 40(8): 3185-3193.
 14. Boerner EB, Cuyas M, Theegarten D, Ohshimo S, Costabel U, Bonella F. Azathioprine for Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Respiration* 2020; 99(8): 628-636.
 15. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, Morgan C, Jouneau S, Bendstrup E, Campo I, Papiris SA, Yamaguchi E, Cetinkaya E, Ilkovich MM, Kramer MR, Veltkamp M, Kreuter M, Baba T, Ganslandt C, Tarnow I, Waterer G, Jouhikainen T, Investigators IT. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(17): 1635-1644.

5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Olipudase alfa (Xenpozyme)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Olipudase alfa (Xenpozyme) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Olipudase alfa ist zugelassen 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. In seiner Bewertung zieht der G-BA die beiden zulassungsrelevanten Studien heran, berücksichtigt aber unter anderem die Endpunkte prozentuale Veränderung des Milzvolumens und prozentuale Veränderung des Lebervolumens nicht. Der G-BA weist in der zusammenfassenden Darstellung zumindest die Effekte auf Endpunktebene bei einer Studie aus, hier zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und verweist insbesondere auf Vorteile bei den oben genannten Endpunkten, die vom G-BA nicht herangezogen wurden.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Xenpozyme mit dem Wirkstoff Olipudase alfa. Xenpozyme wurde als Orphan Drug 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 zugelassen.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:</p> <p>c) <u>Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa für Erwachsene mit ASMD außerhalb des ZNS mit Typ A/B oder Typ B wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II/III-Studie ASCEND vorgelegt.</p> <p>Aus der Studie ASCEND ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In der Studie ASCEND traten keine Todesfälle auf.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität Fatigue (BFI), Schmerzen (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS) und PGIS zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt PGIC konnte für das Symptom „Atemnot“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz unklar ist. Für den PGIC zeigte sich für die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Fähigkeiten tägliche Aktivitäten auszuführen“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo, der in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität konnte für den Endpunkt SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Olipudase alfa.</p> <p>Die Aussagekraft der Ergebnisse der RCT ASCEND ist jedoch durch die geringe Anzahl der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingeschränkt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>d) <u>Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens 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, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds vorgelegt.</p> <p>Aus der Studie ASCEND-Peds ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung liegt keine Kontrollgruppe für eine vergleichende Bewertung vor.</p> <p>In der Studie ASCEND-Peds traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Zunahme der altersabhängigen Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 beobachtet werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durch die Gabe von Olipudase alfa zeigt sich eine relevante Reduktion des Milzvolumens zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Insgesamt können die vorgelegten Daten zur Körpergröße sowie zum Milzvolumen dennoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im direkten Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf möglich ist.</p> <p>In der Studie ASCEND-Peds wurden zudem Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik mittels PedsQL Multidimensional Fatigue Scale und PedsQL Pediatric Pain Questionnaire erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem für die pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument PedsQL erhoben. In der vorliegenden Bewertung lassen sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Studiendesigns allerdings keine validen Aussagen zu diesen Endpunkten ableiten.</p> <p>Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Olipudase alfa zum Teil schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Keine Person brach die Behandlung aufgrund von UE ab. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise ist der einarmigen Studie ASCEND-Peds ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Bewertung eingeschränkt.</p> <p>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)</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Typ A/B oder Typ B ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA die relevanten Endpunkte prozentuale Veränderung des Milzvolumens und prozentuale Veränderung des Lebertumors nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p><u>Milzvolumen</u></p> <p>Das Milzvolumen wurde in der Studie ASCEND mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens wurde in der Studie ASCEND als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie ASCEND zusätzlich eine präspezifizierte Responderanalyse vor. Als Responder werden diejenigen Personen gezählt, die zu Woche 52 eine Reduktion der Milzgröße $\geq 30\%$ erreichten. Im Interventionsarm der Studie ASCEND zeigten 17 von 18 Personen eine Reduktion der Milzgröße $\geq 30\%$. Im Kontrollarm erreichte keine Person eine Reduktion der Milzgröße $\geq 30\%$.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Für Olipudase alfa konnte jedoch keine Verbesserung der Symptomatik oder der Lebensqualität gezeigt werden.</p> <p>Ungeachtet dessen ist eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens 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).</p> <p>Aufgrund der fehlenden Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität ist der gezeigte Vorteil für den Endpunkt Milzvolumen jedoch in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p><u>Lebervolumen</u></p> <p>Das Lebervolumen wurde in der Studie ASCEND mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens zeigte sich in der Studie ASCEND zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebertumens verbunden mit einer für 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. Auch wenn in der Studie eine Reduktion des Lebertumens gezeigt werden konnte, bleibt daher unklar, inwieweit die unter der Therapie mit Olipudase alfa erreichte Reduktion des Lebertumens für die Patientinnen und Patienten von Relevanz ist. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt deshalb lediglich ergänzend.</p> <p>b) <u>Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B</u></p> <p><u>Milztumens</u></p> <p>Das Milztumens wurde in der Studie ASCEND-Peds mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milztumens wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milztumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abnahme beeinträchtigen der Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens eine Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 52 festgestellt werden.</p> <p>Ungeachtet dessen ist eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens 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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Lebervolumen</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebertumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebertumens wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Auch wenn in der Studie eine Reduktion des Lebertumens gezeigt werden konnte, bleibt daher unklar, inwieweit die unter der Therapie mit Olipudase alfa erreichte Reduktion des Lebertumens für die Patientinnen und Patienten von Relevanz ist. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt deshalb lediglich ergänzend.</p> <p>In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebertumens eine Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 52 festgestellt werden. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Olipudase alfa

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Februar 2023

von 16.02 Uhr bis 16 .44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Dietrich

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Lampert

Herr Seifert

Angemeldeter Teilnehmender für die **Medizinische Hochschule Hannover (MHH):**

Herr Prof. Dr. Das

Angemeldeter Teilnehmender für die **Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen (Klinik für Pneumologie):**

Herr PD Dr. Dr. Bonella

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind jetzt 2 Minuten nach der Zeit, aber doch noch einigermaßen im Plan. Olipudase alfa, Orphan, Markteinführung, zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD). Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Januar 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis und zum anderen als Kliniker Herr Privatdozent Dr. Dr. Bonella von der Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik des Universitätsklinikums Essen, und Herr Professor Anibh Martin Das von der Medizinischen Hochschule Hannover sowie als weiterer Stellungnehmer der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, damit wir auch entsprechend im Wortprotokoll vermerken können, wer heute hier zugeschaltet war. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Dietrich, Herr Dr. Kienitz, Frau Dr. Lampert und Herr Seifert zugeschaltet, außerdem Herr Professor Dr. Das von Hannover, Herr Privatdozent Dr. Dr. Bonella von den Ruhrlandkliniken und Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, in das Krankheitsbild und den Wirkstoff unter Bezugnahme auf die Dossierbewertung einzuführen. Anschließend werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten, die wir üblicherweise hier durchführen. – Bitte schön, Herr Dr. Kienitz, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute die Nutzenbewertung von Olipudase alfa im Anwendungsgebiet zur Behandlung des Mangels an saurer Sphingomyelinase, abgekürzt ASMD, der Typen A/B oder B bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Ihnen erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können.

Vor meinen weiteren Ausführungen möchte ich Ihnen aber zunächst unsere heutige Delegation vorstellen. Frau Dr. Anette Lampert aus meiner Abteilung zeichnet hauptverantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers, das unserer heutigen Diskussion zugrunde liegt. Der Bereich Medizin ist durch Herrn Dr. med. Markus Dietrich vertreten, und Herr Christoph Seifert ist bei uns zuständig für den Bereich Value and Access. Mein Name ist Dr. Carsten Kienitz, und ich leite bei Sanofi in der Abteilung Evidenzbasierte Medizin den Bereich für unsere Medikamente gegen onkologische und seltene Erkrankungen.

Im Folgenden möchte ich nun nochmals darlegen, warum wir von der hohen Relevanz von Olipudase alfa, seiner Wirksamkeit und damit seinen positiven Effekten für die betroffenen Patienten überzeugt sind und daher einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für gerechtfertigt halten.

ASMD ist eine äußerst seltene, genetisch bedingte lysosomale Speicherkrankheit. Wie der Krankheitsname es bereits ausdrückt, handelt es sich dabei um einen Mangel an dem Enzym ASM, der sauren Sphingomyelinase. Dieser Mangel manifestiert sich in der Akkumulation von sphingomyelin Zellen der monozytenmakrophagen Linie. Dabei sind im besonderen Maße Zellen in den Organen Milz, Leber und Lunge betroffen. Daher führt die zelluläre Akkumulation von Sphingomyelin zu einer Schädigung speziell dieser Organe und nachfolgend häufig zu erheblicher Beeinträchtigung ihrer Funktionen. Daraus wiederum resultiert eine Vielzahl schwerer Symptome und zum Teil sogar lebensbedrohlicher Komplikationen.

Aus den gerade skizzierten Krankheitsmechanismen folgt unmittelbar und anschaulich, dass pathologische Milz- und Lebervergrößerung von teilweise dramatischem Ausmaß sowie Atembeschwerden, die ebenfalls gravierende Ausprägungen annehmen können, für ASMD-

Patienten als charakteristisch bzw. als krankheitsdefinierend anzusehen sind. So weisen die betroffenen Patienten aufgrund der Splenomegalie, der Milzvergrößerung, oftmals ein vergrößertes Abdomen auf, welches bereits äußerlich deutlich sichtbar ist. Dazu kommen Symptome wie gastrointestinale Beschwerden, starke Schmerzen und ein dauerhaft erhöhtes Risiko für eine Milzruptur, welche eine durchaus lebensbedrohliche Komplikation für die Patienten darstellt.

Des Weiteren sei noch auf die vorgenannten Atembeschwerden eingegangen. Durch die Akkumulation des Sphingomyelins wird das Lungengewebe der Patienten zunehmend geschädigt mit der Folge, dass die Lungenfunktion im Krankheitsverlauf stetig abnimmt. Dies führt bei vielen Patienten dazu, dass sie auf unterstützende Sauerstoffgabe angewiesen sind. Insgesamt gehen die geschilderten Symptome also zusätzlich mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher. Zudem stellen die beschriebenen pathologischen Manifestationen, das heißt Vergrößerung von Milz und Leber sowie Einschränkung der Lungenfunktion, aufgrund ihres krankheitsdefinierenden Charakters auch in der Diagnostik und der Verlaufskontrolle der ASMD entscheidende Parameter zur Bestimmung der Krankheitsschwere dar.

Bislang gab es keine wirksame ursächliche Therapie für ASMD, sodass die Patienten lediglich rein symptomatisch behandelt werden konnten. Diese symptomatische Therapie vermag aber naturgemäß das Voranschreiten der Erkrankung weder zu verhindern noch zu verlangsamen. Mit der Enzymersatztherapie Olipudase alfa wurde nun nach über 20-jähriger Entwicklung zum ersten Mal eine krankheitsmodifizierende Therapie für ASMD zugelassen, welche das akkumulierte Sphingomyelin abbaut, damit die pathophysiologische Kaskade unterbricht und somit letztendlich die Funktion der beeinträchtigten Organe wieder signifikant verbessert.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa bei ASMD in den Typen A/B und B sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen und Kindern nachzuweisen, wurden zwei klinische Studien durchgeführt. Bei den Erwachsenen war dies die sogenannte ASCEND-Studie, bei der es sich trotz der Seltenheit der Erkrankung um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie handelte.

In ASCEND wurde Olipudase alfa mit Placebo verglichen, da zugelassene Therapiealternativen, wie ausgeführt, nicht zur Verfügung stehen. Als primäre Endpunkte wurden die Reduktion des Milzvolumens sowie die Verbesserung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge, kurz DLCO, festgelegt. Zu DLCO sei an dieser Stelle angemerkt, dass es sich bei dieser eben nicht nur um einen reinen Laborparameter handelt, sondern um ein wichtiges und empfohlenes Instrument für die Messung der Gewebefunktion der Lunge, und dass deren Erhöhung mit einem gesteigerten Gasaustausch und somit einem verbesserten Gesundheitszustand des Patienten gleichbedeutend ist.

Die Festlegung der soeben beschriebenen Parameter als primäre Endpunkte erfolgte auf Grundlage der eingangs dargestellten klinischen Manifestation der Erkrankung; denn diese lassen darauf schließen, dass sich der therapeutische Nutzen der Behandlung mit Olipudase alfa und eine damit verbundene signifikante Abschwächung schwerwiegender Symptome durch eine Verbesserung genau dieser Endpunkte am besten nachweisen lässt.

Bei Kindern und Jugendlichen wiederum wurde mit der ASCEND-Peds-Studie eine offene einarmige Phase-I/II-Studie durchgeführt. Die klinischen Endpunkte entsprachen dabei denen der Erwachsenenstudie.

In beiden Studien, sowohl in ASCEND als auch in ASCEND-Peds, zeigen sich hinsichtlich Milzverkleinerung und Diffusionskapazität der Lunge statistisch signifikante Vorteile zugunsten der mit Olipudase alfa behandelten Patienten. Gleichzeitig spiegeln diese Ergebnisse eindeutig den erfolgreichen Abbau des Sphingomyelins wider, verbunden mit einer Reduktion der Krankheitsschwere und damit mit klinisch relevanten Verbesserungen. Zusätzlich untermauert werden diese positiven Resultate durch eine statistisch signifikante

Reduktion des Lebervolumens, die als sekundärer Endpunkt ebenfalls in beiden Studien erhoben wurde.

Aus Sicht von Sanofi ist aus dem zuvor Gesagten evident, dass insbesondere die primären Studienendpunkte – Milzverkleinerung und Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge – geeignet sind, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserungen bei wesentlichen Krankheitssymptomen der ASMD valide abzubilden, womit diese in hohem Maße als patientenrelevant anzusehen sind. Aus diesem Grund plädieren wir an dieser Stelle noch einmal dafür, diese Endpunkte auch in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der übrigen positiven Effekte, die Olipudase alfa bei der Behandlung von ASMD-Patienten in den Studien ASCEND und ASCEND-Peds gezeigt hat, sind wir nach wie vor von einem quantifizierbaren Zusatznutzen vom Ausmaß beträchtlich überzeugt.

Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe jetzt mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Kienitz, für diese Einführung. – Ich habe noch zwei, drei Fragen an die beiden Kliniker, obgleich das nach dem, was Sie einfürend gesagt haben, teilweise redundant ist. Aber ich möchte gerne noch mal das herausarbeiten, was hier in den Stellungnahmen schriftlich dargelegt wurde.

Mich würde jetzt noch einmal interessieren, welchen Stellenwert die Endpunkte Milzvolumen, Lebervolumen, DLCO in der vorliegenden Indikation haben. In den Stellungnahmen ist sowohl von Herrn Professor Das wie auch von Herrn Dr. Bonella dargestellt worden, dass die Abnahme der Lebervergrößerung um 30 Prozent erhebliche Unterschiede machen und sie für die Patientinnen und Patienten einen erheblichen Vorteil darstellen kann. Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ist als patientenrelevanter Endpunkt von Ihnen auch herausgearbeitet worden, und verschlechterte DLCO wird von Ihnen mit erheblicher Morbidität und Mortalität assoziiert. Positive Einflüsse auf die Lebensqualität – das ist soeben auch gesagt worden – sehen Sie auch. Vielleicht könnten Sie uns diese Endpunkte einfach ein bisschen einordnen, bevor wir in die allgemeine Fragerunde gehen. – Wer möchte beginnen? Herr Das vielleicht.

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Die Milzgröße und die Lebergröße sind zwar keine direkten patientenrelevanten Parameter, aber aus meiner Erfahrung verursacht dies gerade bei kleinen Kindern schon erhebliche Behinderung oder Beeinträchtigung. Einerseits behindert das die motorische Entwicklung dadurch, dass das Abdomen so ausladend ist und deshalb allein durch die Schwerkraft die Motorik beeinträchtigt wird. Andererseits kann es zu schweren gastrointestinalen Problemen, zu Ernährungsproblemen kommen. Aufgrund der großen Volumina der Organe kann sich der Magen nicht richtig entfalten. Das Magenvolumen ist dadurch begrenzt, sodass es auch zu Ernährungsschwierigkeiten mit Erbrechen, frühem Sättigungsgefühl und dann auch schlechtem Gedeihen kommt, was natürlich das weitere Outcome der Patienten negativ beeinflusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bonella vielleicht noch zum DLCO?

Herr PD Dr. Dr. Bonella (Ruhlandklinik): Ja, sehr gerne. – Im Vergleich zu den Lungenvolumina wie der Vitalkapazität oder der totalen Lungkapazität spielt in der Pneumologie die DLCO eine große Rolle, weil die Korrelation mit den Symptomen, mit den Atembeschwerden der Patienten, stärker ist. Also, wir haben bei den Lungenvolumina eine fehlende Korrelation mit den Patientenfragebogen, wo wir erfassen, wie viel Kurzatmigkeit die Patienten haben, die Leistungsfähigkeit. Im Gegenteil zeigte die DLCO in mehreren Studien, auch nicht direkt mit einer Therapie verbunden, eine gute Korrelation, und zwar eine inverse Korrelation mit den Symptomen der Patienten. Das heißt, je niedriger die DLCO ist, die Diffusion der Lunge für Kohlenmonoxide, desto stärker ist die Symptomatik der Patienten.

In Bezug auf die Ergebnisse dieser Studien muss ich ehrlich sagen: Im Bereich der interstitiellen Lungenerkrankung ist eine Verbesserung in diesem Ausmaß als erheblich zu betrachten und hat sicherlich in der Folge Konsequenzen für die Symptomatik der Patienten; denn was wir zum Beispiel bei idiopathischer pulmonaler Fibrose oder nicht spezifischer interstitieller Pneumonie betrachten, ist immer dann, wenn eine Besserung auftritt, eben eine Veränderung der Prozentwerte um maximal 10 bis 12 Prozent, und hier liegen wir bei 22 Prozent. Deswegen glaube ich, dass wir hier keine weiteren Fragebogen benötigen, um so eine Patientenrelevanz nachzuweisen.

Wie gesagt, die DLCO ist ein sehr etablierter Parameter in der Pneumologie und auch sehr sensibel, was die Atempumpfunktion der Patienten angeht. Das heißt, bei manchen Krankheiten, zum Beispiel der Sarkoidose, ist die DLCO ein Parameter, der sich viel früher bessert oder verschlechtert als die Lungenvolumina. Deswegen reden wir immer von einem sehr sensitiven Parameter.

Das Problem war in der Vergangenheit, die DLCO als primären Endpunkt bei klinischen Studien zu benutzen, und zwar aufgrund der Schwankung in der Messung, die maximal 10 Prozent sein kann, abgesehen von den Geräten zum Beispiel; denn die Patienten mussten gegen eine Klappe aushusten, und das kann natürlich sehr schwierig sein. Aber in den letzten 10, 15 Jahren haben sich die Messungen auch sehr gut standardisiert, und jetzt wird regelmäßig die DLCO auch als primärer Endpunkt innerhalb von klinischen Studien benutzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es Fragen von den Bänken oder der Patientenvertretung? – Frau Schier von der Deutschen Krankenhausgesellschaft.

Frau Dr. Schier: Ich habe auch noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar geht es um den Splenomegaly Related Score, also den SRS, der dort angewendet wurde. Sie schreiben in dem Dossier, dass Items aus einem Myelofibrosefragebogen verwendet wurden. Da ist uns die Operationalisierung in der Tat nicht ganz klar gewesen, welche Items da tatsächlich genommen wurden und mit welcher Begründung. Wenn man mit dem MFSAF abgleicht, sind die verschiedenen Items auch nicht ganz deckungsgleich. Vielleicht können Sie dazu noch mal sagen, warum welche Items ausgewählt wurden und wie tatsächlich validiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Dietrich.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Die Auswahl war in Absprache mit der FDA getroffen worden. Wir wissen, dass es nur Auszüge aus dem Myelofibrosis Symptom Assessment Form waren. Welche Teile davon dann tatsächlich vorgelegt wurden, habe ich jetzt nicht vorliegen. Es wurde auch nur als ergänzend dargestellt, wie gesagt, auf Anforderung der Fach- und Dienstaufsicht, und da es weder vorher validiert war noch dies während der Studie gemacht wurde, wurde es auch nur ergänzend erwähnt und hinzugefügt. Es sieht durchaus so aus, gerade wenn man betrachtet, dass die Parameter sich sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe gleichsinnig entwickelt haben, dass die Parameter bzw. dieser Score für uns und unsere Belange in dem Fall keine Aussagekraft entwickelt haben. Das müssen wir einfach so sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schier, sind Sie damit zufrieden?

Frau Dr. Schier: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.– Dann weitere Fragen, bitte! – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Bickel: Ich würde gerne das Erkrankungsbild ein bisschen näher verstehen. Eben hat der pharmazeutische Unternehmer ausgeführt, dass sich eben durch diese Enzyersatztherapie die Symptome zurückbilden oder das Milzvolumen kleiner wird etc. Gibt es denn dann möglicherweise bereits dauerhafte Schäden, die nicht mehr reversibel sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen, von den Klinikern vielleicht?

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Auch von anderen lysosomalen Speichererkrankungen – der ASMD-Mangel gehört ja zur großen Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen – weiß man, dass sich Veränderungen schon relativ früh, zum Teil auch schon gleich nach der Geburt oder um die Geburt herum, einstellen. Recht schnell werden diese Veränderungen auch zum Teil irreversibel, sodass man heutzutage bei den Enzyersatztherapien versucht, möglichst früh eine Therapie einzuleiten, was natürlich auch eine frühe Diagnosestellung voraussetzt. Insofern wäre es schon sehr gut, wenn man sowohl früh eine Diagnose stellen könnte als auch früh mit einer Therapie anfangen würde, bevor es dann zu zumindest teilweise irreversiblen Veränderungen kommt.

Aber das wird man ja auch erst im Laufe der Zeit mit mehr Erfahrung auch mit dem Einsatz bei kleineren Kindern oder schon bei kleinen Säuglingen sehen. Die Studien beziehen sich ja eher auf ältere Kinder, rein historisch bedingt, sodass möglicherweise der Therapieeffekt, der zu erzielen wäre, wenn die Kinder schon früher diagnostiziert und therapiert würden, durch diese Studien unterschätzt wird. Aber das ist natürlich erst mal hypothetisch, weil man dazu noch keine Real-Life-Daten hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Nachfrage oder zufrieden?

Frau Bickel: Keine Nachfrage. Vielen Dank!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Frank, FB Med.

Frau Frank: Ich habe einige Fragen an den pU bezüglich der Rücklaufquoten und auch noch mal zu den ASMD-Typen.

Ich fange mal mit den Rücklaufquoten an. Der Brief-Pain-Inventory-Fragebogen und auch der FACIT-Dyspnea-Fragebogen wurden zusammen mit dem Brief-Fatigue-Inventory-Fragebogen, dem EQ-5D und dem SF 36 zu denselben Zeitpunkten erhoben. Ich würde gerne wissen, warum die Rücklaufquoten für die beiden Summenskalen des Brief Pain Inventory und für die Schwere der Dyspnoe dennoch deutlich geringer waren als bei den anderen Fragebögen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Lampert.

Frau Dr. Lampert (Sanofi): Das ist tatsächlich eine Frage, wozu uns keine weiterführenden Informationen vorliegen. Wir haben tatsächlich bei dem einen oder anderen Fragebogen niedrigere Rücklaufquoten erhalten, können Ihnen aber keine genauen Informationen vorlegen, warum das bei dem einen oder anderen Patienten so aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Frank.

Frau Frank: Ich hätte noch weitere Fragen, so bezüglich des Patient Global Impression of Severity. Dieser Fragebogen wurde nach der Aufforderung der FDA erst mit dem Protokoll-amendment 8 eingeführt. Dazu wollte ich wissen, wie viele Personen schon vor diesem Amendment in die ASCEND-Studie eingeschlossen wurden und für wie viele Personen dann diese Erhebung nicht stattfand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lampert.

Frau Dr. Lampert (Sanofi): Dazu können wir Ihnen Zahlen nachliefern. Es ist allerdings so, dass wir in beiden, sowohl beim Patient Global Impression of Symptom Severity als auch beim Patient Global Impression of Change keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen konnten. Es handelt sich auch um explorative Endpunkte, die eben erst im Verlauf der Studie eingeführt wurden.

Für den Patient Global Impression of Symptom Severity liegen Baselinewerte für 14 von 18 Placebopatienten vor und für 12 von 18 Olipudase-Patienten sowie zu Woche 52 für 13 von 18 Placebopatienten und für 12 von 18 Olipudase-alfa-Patienten. Beim Patient-Global-Impression-of-Change-Fragebogen liegen uns für Woche 14 für die Items Bauchschmerzen, Körperschmerzen und Fatigue für 11 von 18 Placebopatienten Daten vor und für 12 von 18 Olipudase-alfa-Patienten sowie für die Items Atemnot und Fähigkeit, Alltagsaktivitäten

durchzuführen, für 11 von 18 Placebopatienten und 11 von 18 Olipudase-alfa-Patienten. Zu Woche 52 liegen uns für die Items Bauchschmerzen, Körperschmerzen und Fatigue für 16 von 18 Placebopatienten und für 18 von 18 Olipudase-alfa-Patienten Daten vor sowie zu Woche 52 für die Items Atemnot und Fähigkeit, Alltagsaktivitäten durchzuführen, für 16 von 18 Placebopatienten und 17 von 18 Olipudase-alfa-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Frank, weiter?

Frau Frank: Außerdem will ich noch mal zu den ASMD-Typen nachfragen. Mit der Stellungnahme haben Sie Angaben zu den Anteilen gemacht, zu dem ASMD-Typ B und Typ A/B, und da hatten Sie auch Daten nachgereicht; vielen Dank. Jetzt habe ich noch eine Nachfrage für die Kinder, für die ASCEND-Peds-Studie; da hatten Sie keine Angaben gemacht. Wie viele Patienten hatten da die ASMD Typ A/B?

Zudem würde ich gern noch den Unterschied hinsichtlich der Einschlusskriterien wissen. Bei der ASCEND-Studie waren Kriterien ein dokumentierter Mangel an saurer Sphingomyelinase und eine klinische Diagnose von ASMD Typ B, und mit der Stellungnahme haben Sie gesagt, es wurde nachträglich noch geschaut, welche Patienten zu Baseline neurologische Auffälligkeiten hatten. Da würde ich gerne wissen, worin der Unterschied in der klinischen Diagnose zu Baseline zum Einschlusskriterium und auf Basis dieser nachgereichten Analyse besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dietrich.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Zunächst zum Krankheitsbild ASMD Typ B bzw. A/B. Wir sehen ein Kontinuum, das im Endeffekt vom ASMD Typ B mit einem chronisch viszeralen Verlauf bis hin zum Typ A mit einem neurologischen Verlauf reicht; dazwischen gibt es auch die Mischform A/B. Wenn ein Patient im ASCEND eingeschlossen wurde, dann wurde er als ASMD Typ B eingeschlossen. Bei einer zu einem späteren Zeitpunkt erfolgten Nachvalidierung hat sich dann gezeigt, dass man dort Patienten hat, die auch neurologische Symptome entwickelt haben und deswegen zum Typ A/B zu zählen sind. Dementsprechend kamen in der ASCEND-Studie in der Placebogruppe 3 Patienten mit dem Typ A/B und 6 Patienten in der Olipudase-Gruppe mit dem Typ A/B mit in die Studie hinein, obwohl in dem ursprünglichen Protokoll der Typ B als Einschlusskriterium aufgeführt wurde.

Wie die Aufteilung in der ASCEND-Peds-Studie war, kann ich Ihnen aber aus dem Stand heraus nicht sagen. Das tut mir leid; die Zahlen liegen nicht vor.

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Darf ich noch mal aus klinischer Sicht etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte; selbstverständlich, Herr Professor Das.

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Es ist häufig so, dass die Patienten zunächst mit ihren viszeralen Symptomen auffallen und man von der neurologischen Beteiligung nichts bemerkt. Es zeigt sich häufig erst im Laufe des Lebens, dass dann auch neurologische Defizite auftreten, insbesondere was die neurokognitive Entwicklung angeht. Das kann manchmal erst nach mehreren Jahren sein, zum Teil auch erst im adoleszenten Alter, sodass es sehr schwer rein klinisch zu beurteilen ist. Das ist zudem ein Kontinuum, wie ich schon sagte, von ganz schwer Betroffenen bis zu den ganz milde Betroffenen, die zum Teil erst im Erwachsenenalter Symptome haben, und das hängt dann immer von der Restaktivität ab, die man aber auch in vitro nicht so gut quantifizieren kann. Da spielt es eine Rolle, wie die In-vivo-Aktivität ist, sodass dies ein Problem ist. Heutzutage ist man auch von dieser Einteilung in Typ A/B und B weggekommen und spricht jetzt nur vom ASMD-Mangel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Frank, weitere Fragen?

Frau Frank: Nein. Danke!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Herrn Carl von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Herr Dr. Carl, bitte.

Herr Dr. Carl: Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage: Welche Analgetika waren erlaubt, und waren sie in beiden Armen gleichverteilt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dietrich.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Es waren sowohl Paracetamol also auch Ibuprofen erlaubt, wobei man beachten muss, dass da nicht nur die analgetische Wirkung, sondern auch die antipyretische Wirkung beim Einsatz eine Rolle gespielt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Waren die denn in den beiden Behandlungsarmen gleichverteilt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dietrich.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Tatsächlich waren im Olipudase-Arm mehr Patienten mit diesen Antipyretika behandelt, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Danke. – Zweite Frage zu den neurologischen Manifestationen: Haben Sie denn auch Skalen zu neurologischer Behinderung oder neurokognitive Skalen mitlaufen lassen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dietrich.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Nein, solche Skalen wurden nicht mitlaufen gelassen. Da wir mit Olipudase die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können und wir rein auf die viszerale Symptomatik gezielt haben, wurde das nicht mit erfasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Carl, Nachfrage oder?

Herr Dr. Carl: Jawohl, in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Wir haben noch eine Frage an die Kliniker hinsichtlich der Relevanz der Leber- und Milzverkleinerung. In der Studie wurde ja auch der Z-Score erhoben. Können Sie noch etwas zu der Relevanz der Körpergröße bei den Kindern in dieser Indikation sagen?

Eine Frage noch an den pharmazeutischen Unternehmer zu dem Patient Global Impression of Change; um diesen Fragebogen ging es auch schon einmal. In der Nutzenbewertung ist dieser Endpunkt gar nicht ausgewertet worden, dargestellt worden, weil man sagte, dass der in dem Patient Global Impression of Symptom Severity aufgrund der unterschiedlichen Erfassung der Zeiträume schon enthalten ist. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen, wie Sie das sehen. Das würde uns noch interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer vom pU oder von den Klinikern kann zum ersten Teil etwas sagen, was Leber und Milz sowie Körpergröße angeht?

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Die Körpergröße ist bei den Patienten mit ASMD durchaus beeinträchtigt. Dies wird wahrscheinlich verbessert durch frühe Behandlung mit Enzyersatztherapie. Aber das steht bei den meisten Patienten nicht so ganz im Vordergrund, sondern doch eher die negative neurokognitive Entwicklung, die dann auch für das Outcome schlussendlich von Bedeutung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Dr. Lampert von Sanofi.

Frau Dr. Lampert (Sanofi): Ich würde noch mal etwas zum Patient-Global-Impression-of-Change-Fragebogen sagen. Ein Kritikpunkt hinsichtlich des Fragebogens war, dass es möglicherweise ein Recall-Bias gibt, weil die Patienten über den langen Studienzeitraum möglicherweise nicht in der Lage sind, die Veränderung glaubhaft darzustellen. Uns liegen nicht nur zur Baseline und zur Woche 52 Daten vor, sondern der Fragebogen wurde bei den vierteljährlichen Visiten durchgeführt, sodass der Zeitraum, was Recall-Bias angeht, geringer gehalten wird als eben einfach nur bei einem Vergleich von Baseline zu Woche 52.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, Nachfrage oder Haken?

Frau Teupen: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eben wahrgenommen, dass das Medikament nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Die Frage bezieht sich auf neurologische Manifestationen. Ich habe eben den Kliniker so verstanden, dass es ein Kontinuum der Typen ist; das heißt, es kann auch ineinander übergehen. Können denn trotz der Gabe dieses Medikaments neurologische Manifestationen stattfinden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Das.

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Ja, das geht ja nicht über die Blut-Hirn-Schranke, wie Sie schon erwähnten. Dadurch werden die ZNS-Symptome nicht adressiert. Also, was man durch die Enzyersatztherapie adressieren kann, ist eine Verringerung der Organgröße, was dann auch die motorische Entwicklung dadurch verbessern kann, dass die Patienten nicht mehr ein so ausladendes Abdomen haben, was auch beim Sitzen oder beim Stehen eine Behinderung darstellt. Aber die eigentliche neurokognitive Schädigung im Gehirn wird durch das Medikament, weil es als relativ großes Molekül nicht über die Blut-Hirn-Schranke gelangen kann, nicht adressiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dietrich hatte sich dazu noch gemeldet.

Herr Dr. Dietrich (Sanofi): Ergänzend zu den Auskünften von Professor Das sei auch noch angemerkt, dass deswegen Olipudase natürlich nur für die viszerale Symptome und nicht für die neuronale Symptomatik zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Ja. – Wie häufig ist denn damit zu rechnen, dass es neurologische Defizite oder Beteiligungen bei der Erkrankung gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Also, genaue Zahlen dazu gibt es nicht, glaube ich. Aus meiner Erfahrung sind es etwa 50 Prozent der Patienten, die eine neurologische Mitbeteiligung haben. Aber das kann auch sehr stark variieren. Es ist schon ein recht heterogenes Krankheitsbild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und jetzt frage ich mal: Was sind das für neurologische Manifestationen, ganz konkret?

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Das sind Störungen in der geistigen Entwicklung, in der kognitiven Entwicklung, außerdem psychiatrische Auffälligkeiten, auch bei den älteren Patienten. Ich habe zum Beispiel eine Patientin, die ständig perseveriert und immer alles 20-mal wiederholt. Das Wesentliche sind schon die neurokognitiven Entwicklungsstörungen, und auch epileptische Anfälle können dazugehören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Dr. Bonella, der sich noch gemeldet hat. – Ich habe Sie nicht vergessen, Frau Tauszig; Sie sind dann sofort dran. – Bitte, Herr Bonella.

Herr PD Dr. Dr. Bonella (Ruhlandklinik): Ich wollte nur Professor Das ergänzen und, obwohl wir keine genauen Zahlen für die neurologische Manifestation haben, sagen: Sicherlich sind die neurologischen und Lungenmanifestationen die häufigste Todesursache bei diesen Patienten. Das sollte man nicht vergessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir Frau Tauszig. – Bitte schön.

Frau Tauszig: Ich wollte eigentlich eher einen Kommentar abgeben, da ich viele der Patienten kenne, die dieses Medikament bekommen haben. Sie haben alle gesagt: Es ist unfassbar, wie schnell das funktioniert hat, innerhalb von Monaten, also so, wie die Daten auch zeigen. Ich kann es halt nur aus persönlicher Sicht weitergeben: unfassbar, wie schnell das alles funktioniert hat. Wir teilen auch eine Heimtherapie; so hört man dann immer von den anderen. Unser Heimtherapeut behandelt viele Enzyzersatztherapiepatienten und sagt, er habe noch keine gesehen, bei denen so schnell ein Unterschied sichtbar war. Dies also aus Patientensicht.

Zu den neurologischen Defiziten: Genauso ist es, wie die Experten hier schon gesagt haben. Es variiert sehr stark, psychische Symptome kommen später im Leben meistens; das variiert auch sehr, wie schon gesagt wurde. Das wollte ich jetzt nur noch aus Patientensicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich gucke mal in die Runde: Weitere Fragen sehe ich nicht mehr. Dann gebe ich Herrn Dietrich oder Herrn Kienitz die Möglichkeit oder wer immer es möchte, jetzt das Abschlusswort zu sprechen.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Ich werde ganz kurz noch zwei, drei abschließende Sätze sagen. Ich glaube, wir hatten eine sehr umfassende und auch spannende Diskussion, die zum einen alle Seiten der ASMD beleuchtet hat, aber meines Erachtens zum anderen auch noch einmal ganz gut gezeigt hat, was das Medikament bewirken kann. Dies wird deutlich, wenn wir gerade an die letzten Anmerkungen von Frau Tauszig denken, aber auch an das, was uns die klinischen Experten zu der Krankheit gesagt haben. Insofern war das, glaube ich, eine sehr fruchtbare Diskussion; das hoffe ich zumindest.

Damit möchten wir zum Abschluss noch einmal unserer Überzeugung Ausdruck verleihen, dass Olipudase einen echten Mehrwert für die betroffenen Patienten bietet und eben auch der im Dossier geäußerte Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen durchaus gerechtfertigt ist. Damit werde ich von unserer Seite schließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an die klinischen Experten, herzlichen Dank an den pU, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, Dank auch an die Fragestellerinnen und Fragesteller. Damit können wir diese Anhörung beenden.

Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich zu diskutieren haben. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 16.44 Uhr