

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

Beschluss vom: 16. März 2023
In Kraft getreten am: 16. März 2023
BAnz AT 18.04.2023 B6

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 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.

- 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.

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	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.
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
Gesamtmortalität					
Es traten keine Todesfälle auf.					

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

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)²							
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)}							
BPI-SF-Item 3 (schlimm- ster 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)}							

² Daten aus dem Dossier

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)	
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
Körper-schmerz	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)^{b)}							
Abdominale Probleme	18		1,3 (0,3)	16		0,5 (0,3)	0,7 [-0,2; 1,6]; 0,103
Körper-schmerz	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)^{j)} (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)^{j)} (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 RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
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.
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];

Studie ASCEND-Peds Endpunkt	N ^{a)}	Olipudase alfa
		Baseline, MW (SD) Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert
		< 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)

Studie ASCEND-Peds Endpunkt	N ^{a)}	Olipudase alfa
		Baseline, MW (SD) Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
		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-Steuer: 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.